



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-10004-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 15 de Diciembre de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000648-21-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000648-21-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGO SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGO SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial TSUMIS y nombre/s genérico/s CARFILZOMIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma BIOPROFARMA BAGO SA.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 14/11/2022 11:29:00, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 14/11/2022 11:29:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 29/09/2021 17:13:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 25/08/2022 16:54:14 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma BIOPROFARMA BAGO SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 14/11/2022 11:29:00 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000648-21-4

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.12.15 18:19:50 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

ESTUCHE

TSUMIS®
CARFILZOMIB 60 mg

Polvo Liofilizado para Inyectable

Vía de administración: Intravenosa

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Composición: Cada frasco ampolla de polvo liofilizado para inyectable contiene: Carfilzomib 60 mg, Sulfobutileter β -ciclodextrina de sodio y ácido cítrico.

Conservación y almacenamiento: Conservar en heladera entre 2°C y 8°C en su envase original. No congelar.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Lote:

Vencimiento:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

BIOPROFARMA BAGO S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

TSUMIS®
CARFILZOMIB 60 mg

Polvo Liofilizado para Inyectable

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C en su envase original. No congelar.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Lote:

Vencimiento:

PROYECTO DE PROSPECTO

TSUMIS® **CARFILZOMIB 60 mg**

Polvo liofilizado para inyectable

Vía de administración: intravenosa

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Carfilzomib	60,0 mg
Sulfobutiléter β-Ciclodextrina de sodio	3.000 mg
Ácido Cítrico Anhidro	57,7 mg

ACCION TERAPÉUTICA

Agente Antineoplásico.
Código ATC: L01XG02

INDICACIONES

TSUMIS® en combinación con daratumumab y dexametasona, con lenalidomida y dexametasona o con dexametasona sola está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo.

CARÁCTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

La administración intravenosa de carfilzomib produjo una supresión de la actividad proteosómica análoga a la quimotripsina (CT-L) al efectuar la

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

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

Farmacocinética

Absorción

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

Una perfusión de 30 minutos mostró una semivida y una AUC similar, pero una $C_{m\acute{a}x}$ entre 2 y 3 veces inferior en comparación con la observada con una perfusión de 2 a 10 minutos de la misma dosis.

Después de una perfusión de 30 minutos de la dosis de 56 mg/m², la AUC (948 ng.h/ml) fue aproximadamente 2,5 veces mayor respecto a la observada con la dosis de 27 mg/m², y la $C_{m\acute{a}x}$ (2.079 ng/ml) fue inferior a la comparada con la de 27 mg/m² durante la perfusión de 2 a 10 minutos.

Distribución

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

Metabolismo

Carfilzomib se metabolizó rápida y extensamente. Los metabolitos predominantes determinados en el plasma humano y en la orina, y

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

Eliminación

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

Poblaciones Especiales

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

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

TSUMIS® en combinación con lenalidomida y dexametasona

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

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

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

El tratamiento con **TSUMIS®** combinado con lenalidomida y dexametasona durante más de 18 ciclos se debe basar en la evaluación individual del balance beneficio/riesgo, puesto que los datos de la tolerabilidad y la toxicidad de carfilzomib durante más de 18 ciclos son limitados.

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

TSUMIS® en combinación con lenalidomida y dexametasona ^a											
	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
TSUMIS® (mg/m²)	20	20	--	27	27	---	27	27	---	---	---
Dexametasona (mg)	40	--	--	40	--	---	40	--	--	40	--
Lenalidomida	25 mg / día										
	Ciclos 2 - 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
TSUMIS® (mg/m²)	27	27	--	27	27	--	27	27	--	--	--
Dexametasona (mg)	40	--	--	40	--	--	40	--	--	40	--
Lenalidomida	25 mg / día										
	Ciclo 13 y en adelante										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
TSUMIS® (mg/m²)	27	27	--	--	--	--	27	27	--	--	--
Dexametasona (mg)	40	--	--	40	--	--	40	--	--	40	--
Lenalidomida	25 mg / día										

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

TSUMIS® en combinación con dexametasona

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

Cada período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento.

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

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

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

TSUMIS® en combinación con dexametasona sola ^a												
	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
TSUMIS® (mg/m ²)	20	20	--	56	56	--	56	56	---	--	--	---
Dexametasona (mg)	20	20	--	20	20	--	20	20	--	20	20	--
	Ciclos 2 y todos los siguientes ciclos											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
TSUMIS® (mg/m ²)	56	56	--	56	56	--	56	56	---	--	--	---
Dexametasona (mg)	20	20	--	20	20	--	20	20	--	20	20	--

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

TSUMIS® en combinación con daratumumab y dexametasona

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

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

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

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

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

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

TSUMIS® en combinación con dexametasona y daratumumab ^a												
	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
TSUMIS® (mg/m ²)	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		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
TSUMIS® (mg/m ²)	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		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
TSUMIS® (mg/m ²)	56	56	--	56	56	--	56	56	--	--	--	--
Dexametasona (mg) ^b	20	20	--	20	20	--	20	20	--	40	--	--
Daratumumab (mg/kg)	16	--	--	--	--	--	19	--	--	--	--	--
	Ciclo 7 y todos los siguientes ciclos											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
TSUMIS® (mg/m ²)	56	56	--	56	56	--	56	56	--	--	--	--
Dexametasona (mg) ^b	20	20	--	20	20	--	20	20	--	40	--	--
Daratumumab (mg/kg)	16	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

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

Medicación concomitante

Se debe considerar la profilaxis antivírica en pacientes tratados con carfilzomib para disminuir el riesgo de reactivación del herpes zóster.

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

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

Hidratación, control de líquidos y electrolitos

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

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

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

Se deben controlar los niveles de potasio sérico mensualmente, o con más frecuencia durante el tratamiento con **TSUMIS®**, tal y como está indicado clínicamente y dependerá de los niveles de potasio medidos antes del inicio del tratamiento, del tratamiento concomitante utilizado (por ejemplo, medicamentos conocidos que aumentan el riesgo de hipopotasemia) y de las comorbilidades asociadas.

Modificaciones de la dosis recomendada

Se debe modificar la dosis según la toxicidad de **TSUMIS®**.

Modificaciones de la dosis durante el tratamiento con TSUMIS®

TOXICIDAD HEMATOLOGICA	ACCION RECOMENDADA
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 0,5 x 10 ⁹ /l	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> - si se recupera hasta $\geq 0,5 \times 10^9/l$, continuar con el mismo nivel de dosis • Para las disminuciones posteriores a < 0,5 x 10⁹/l, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 disminución del nivel de la dosis al reiniciar TSUMIS®
Neutropenia febril RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y una temperatura oral > 38,5°C o dos lecturas consecutivas de > 38°C durante dos horas	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis • Si el RAN vuelve al valor inicial y la fiebre se resuelve, reanudar con el mismo nivel de dosis
Recuento plaquetario < 10 x 10 ⁹ /l o signos de hemorragia con trombocitopenia.	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis. <ul style="list-style-type: none"> - Si se recupera hasta $\geq 10 \times 10^9/l$ y/o se controla la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis • Para las disminuciones posteriores a < 10 x 10⁹/l, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 disminución del nivel de la dosis al reiniciar TSUMIS®.
TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA (RENAL)	ACCION RECOMENDADA
Creatinina sérica equivalente o superior a 2 x basal; o Aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (o disminución del aclaramiento de creatinina a $\leq 50\%$ del nivel inicial) o necesidad de diálisis.	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis y continuar controlando la función renal (creatinina sérica o aclaramiento de creatinina) <ul style="list-style-type: none"> - TSUMIS® se debe retomar cuando la función renal se haya recuperado dentro de un 25% del valor inicial; considerar reanudar con la disminución de 1 nivel de dosis^a • Para los pacientes sometidos a diálisis que reciben carfilzomib, la dosis se debe administrar después del procedimiento de diálisis.
OTRA TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA	ACCION RECOMENDADA
Todas las otras toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender hasta que desaparezca o vuelva al valor inicial • Considerar reiniciar el siguiente tratamiento programado con 1 reducción del nivel de dosis^a

^a Ver siguiente tabla para reducciones de dosis.

Reducción de dosis de TSUMIS®

Régimen	Dosis de TSUMIS® (mg/m ²)	Primera disminución de dosis de TSUMIS® (mg/m ²)	Segunda disminución de dosis de TSUMIS® (mg/m ²)	Tercera disminución de dosis de TSUMIS® (mg/m ²)
Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona	27	20	15 ^a	-----
Carfilzomib y dexametasona	56	45	36	27 ^a
Carfilzomib, daratumumab y dexametasona	56	45	36	27 ^a

Nota: Los tiempos de perfusión de **TSUMIS®** se mantienen inalterados durante las disminuciones de la dosis.

^a Si los síntomas no desaparecen, suspender el tratamiento con **TSUMIS®**.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

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

La función renal se debe valorar al inicio del tratamiento y controlar por lo menos mensualmente o de acuerdo con las guías aceptadas de la práctica clínica, especialmente en pacientes con menor aclaramiento de creatinina basal (ClCr < 30 ml/min). En función de la toxicidad, se deben realizar modificaciones adecuadas de las dosis. Hay datos limitados de eficacia y seguridad en pacientes con aclaramiento de creatinina basal < 30 ml/min. Como no se ha estudiado el aclaramiento por diálisis de las concentraciones del carfilzomib, el medicamento se debe administrar después del procedimiento de diálisis.

Insuficiencia hepática

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

La farmacocinética de carfilzomib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

Población de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

No se debe administrar **TSUMIS®** como pulso o bolo intravenoso.

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

No mezclar **TSUMIS®** ni administrarlo como perfusión simultáneamente con otros medicamentos.

Reconstitución y preparación para la administración intravenosa

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

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

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

1. Calcular la dosis (mg/m²) y el número de viales de **TSUMIS®** necesarios teniendo en cuenta el ASC basal del paciente. Los pacientes con un ASC superior a 2,2 m² deben recibir una dosis basada en una superficie corporal de 2,2 m². No es necesario efectuar ajustes de la dosis para cambios de peso ≤ 20%.
2. Extraer el vial de la heladera justo antes de su uso.
3. Utilizar exclusivamente una aguja de calibre 21 G o G mayor (diámetro externo de la aguja de 0,8 mm o inferior) para reconstituir de forma aséptica cada vial inyectando lentamente 29 ml de agua estéril para preparaciones inyectables a través del tapón y dirigiendo la solución hacia la pared interna del vial para minimizar la formación de espuma.
4. Girar y/o invertir el vial suave y lentamente entre 1 a 2 minutos. **NO AGITAR**. Si se forma espuma, dejar que la solución se asiente en el vial hasta que disminuya la espuma (aproximadamente 5 minutos) y la solución sea transparente
5. Revisar visualmente para detectar partículas y alteraciones del color antes de la administración. El producto reconstituido debe ser una solución transparente, entre incolora y ligeramente amarillenta y no se debe administrar si se observa una alteración del color o la presencia de partículas.
6. Desechar cualquier porción no utilizada que quede en el vial.
7. Carfilzomib se puede administrar directamente como perfusión intravenosa o de forma opcional, en una bolsa para vía intravenosa. No se debe administrar como pulso o bolo intravenoso.
8. Al administrarlo en una bolsa para vía intravenosa, utilice exclusivamente una aguja de calibre 21 G o G mayor (diámetro externo de la aguja de 0,8 mm o inferior) para extraer la dosis calculada del vial y diluir en una bolsa para vía intravenosa de 50 o 100 ml con solución inyectable de glucosa al 5%.

Eliminación

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

CONTRAINDICACIONES

- ✓ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.
- ✓ Mujeres en periodo de lactancia.

TSUMIS® se administra en combinación con otros medicamentos, por lo tanto, consultar sus prospectos para contraindicaciones adicionales.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

TSUMIS® se administra en combinación con otros medicamentos, por lo que se debe consultar los prospectos de aquellos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con **TSUMIS®**. Dado que lenalidomida se puede utilizar en combinación con **TSUMIS®**, se debe prestar especial atención a los requisitos de lenalidomida sobre pruebas y prevención del embarazo.

Trastornos cardíacos

Tras la administración de carfilzomib, se han dado casos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca o nuevos casos (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, disminución de la fracción de eyección), isquemias miocárdicas e infartos de miocardio. Se han producido fallecimientos por paro cardiorrespiratorio en el período de un día tras la administración de carfilzomib y se han notificado casos de insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio con desenlace mortal.

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

Suspender **TSUMIS®** en caso de acontecimientos cardíacos de grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar si se debe reiniciar **TSUMIS®** con una reducción de 1 nivel de dosis en función de la evaluación del balance beneficio/riesgo.

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

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

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

Cambios en el electrocardiograma

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT en ensayos clínicos. No se puede excluir el efecto del carfilzomib sobre el intervalo QT.

Toxicidad pulmonar

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

Hipertensión pulmonar

Se ha notificado hipertensión pulmonar en pacientes tratados con carfilzomib. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se debe evaluar según corresponda. Se recomienda suspender **TSUMIS®** en caso de hipertensión pulmonar hasta la resolución o la recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar **TSUMIS®** en función de la evaluación del balance beneficio/riesgo.

Disnea

Frecuentemente se ha notificado disnea en pacientes tratados con carfilzomib. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo insuficiencia cardíaca y síndromes pulmonares.

Se sugiere suspender **TSUMIS®** en caso de disnea de grado 3 y 4 hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar **TSUMIS®** en función de la evaluación del beneficio/riesgo.

Hipertensión

Se ha observado hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con carfilzomib.

Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se notificaron casos de hipertensión con mayor frecuencia en pacientes que recibieron carfilzomib en combinación con daratumumab en un ensayo clínico. Se recomienda controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento y durante este. Todos los pacientes deben ser evaluados de forma rutinaria para detectar hipertensión mientras se les administra **TSUMIS®** y deben ser tratados según sea necesario. Si la hipertensión no se puede controlar, la dosis de **TSUMIS®** se debe reducir. En el caso de crisis hipertensivas, suspender **TSUMIS®** hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar **TSUMIS®** en función de la evaluación del beneficio/riesgo.

Insuficiencia renal aguda

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

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

Síndrome de lisis tumoral

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

Reacciones a la perfusión

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

Hemorragia y trombocitopenia

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

Carfilzomib produce trombocitopenia con nadir plaquetario observado en el día 8 o el día 15 de cada ciclo de 28 días, con recuperación del recuento plaquetario basal al iniciar el nuevo ciclo.

Se debe controlar con frecuencia los recuentos plaquetarios durante el tratamiento con **TSUMIS®**. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

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

Toxicidad hepática

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

Microangiopatía trombótica

Se han notificado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico (PTT/SUH) en pacientes que recibieron carfilzomib. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se deben controlar los signos y síntomas de PTT/SUH. Si se sospecha el diagnóstico, se debe suspender **TSUMIS®** y evaluar los pacientes con posible PTT/SUH.

Si se excluye el diagnóstico de PTT/SUH, se puede reiniciar **TSUMIS®**. Se desconoce la seguridad del reinicio del tratamiento con **TSUMIS®** en pacientes que anteriormente padecieron PTT/SUH.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

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

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

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

Se debe someter a todos los pacientes a un cribado para la detección del VHB antes de iniciar el tratamiento con carfilzomib. En el caso de los pacientes con serología positiva para el VHB, se debe considerar la profilaxis antivírica. Se debe controlar a estos pacientes para detectar los signos clínicos y de laboratorio de la reactivación del VHB durante el tratamiento y tras la finalización de este.

Cuando sea necesario, se debe consultar con especialistas en el tratamiento de la infección por VHB.

Se desconoce si es seguro reanudar el tratamiento con carfilzomib después de controlar de manera adecuada la reactivación del VHB. Por lo tanto, la reanudación del tratamiento debe tratarse con expertos en el tratamiento del VHB.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

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

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

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

Anticoncepción

Las pacientes en edad fértil (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 mes tras finalizar el tratamiento. Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos.

Carfilzomib puede reducir la eficacia de anticonceptivos orales.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas bajas en sodio.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Según estudios *in vitro*, carfilzomib no provocó la inducción de CYP3A4 en hepatocitos humanos cultivados. En un estudio clínico en el que se utilizó midazolam oral como sonda de la CYP3A, realizado con carfilzomib a una dosis de 27 mg/m² (perfusión de 2-10 minutos), se demostró que la farmacocinética de midazolam no se vio afectada por la administración concomitante de carfilzomib, indicando que no se espera que carfilzomib inhiba el metabolismo del sustrato de CYP3A4/5 y no sea inductor de CYP3A4 en seres humanos. No se realizó ningún estudio clínico con dosis de 56 mg/m².

Sin embargo, se desconoce si carfilzomib induce CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2B6 en concentraciones terapéuticas. Se debe observar con precaución cuando carfilzomib se combina con medicamentos que son sustrato de estas enzimas, como anticonceptivos orales. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo, se debe utilizar un método alternativo para anticoncepción efectiva, en caso de que el paciente use anticonceptivos orales.

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

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

Carfilzomib inhibe la OATP1B1 *in vitro* con un IC₅₀ = 2,01 µM, mientras se desconoce si carfilzomib puede o no inhibir a nivel sistémico otros transportadores OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 y BSEP.

Carfilzomib no inhibe la UGT2B7 humana pero inhibe la UGT1A1 humana con un IC₅₀ de 5,5 µM.

No obstante, tomando en consideración la eliminación rápida de carfilzomib, que 5 minutos tras la finalización de la perfusión presenta una disminución rápida notable en la concentración sistémica, el riesgo de tener interacciones clínicamente relevantes con sustratos de OATP1B1 y UGT1A1 es probablemente bajo.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Los monos a los que se administró una única dosis en bolo por vía intravenosa de carfilzomib a 3 mg/kg (que corresponde a 36 mg/m² y es

similar a la dosis recomendada en los humanos, de 27 mg/m² según el ASC) presentaron hipotensión, aumento de la frecuencia cardíaca y un aumento de los niveles séricos de troponina T. La administración intravenosa repetida en bolo de carfilzomib a ≥ 2 mg/kg/dosis en ratas y 2 mg/kg/dosis en monos con el uso de pautas posológicas similares a las utilizadas clínicamente, produjeron mortalidades causadas por toxicidades en los sistemas cardiovascular (insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, acumulación de líquido pericárdico, hemorragia/degeneración cardíaca), gastrointestinal (necrosis/hemorragia), renal (glomerulonefropatía, necrosis tubular, disfunción) y pulmonar (hemorragia/inflamación). La dosis de 2 mg/kg/dosis en ratas es aproximadamente la mitad de la dosis recomendada en humanos, de 27 mg/m², basada en el ASC.

La dosis más alta no gravemente tóxica de 0,5 mg/kg en monos, dio lugar a una inflamación intersticial en el riñón junto con glomerulopatía leve y ligera inflamación del corazón. Estos hallazgos se notificaron a 6 mg/m² que están por debajo de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m². No se han realizado estudios de fertilidad con carfilzomib. No se observaron efectos sobre los tejidos reproductivos durante los estudios de toxicidad en ratas y monos a dosis repetidas durante 28 días o en estudios de toxicidad crónicos de 6-meses en ratas y 9-meses en monos. Carfilzomib causó toxicidad embriofetal en conejos gestantes a dosis inferiores a las de los pacientes que recibieron la dosis recomendada. Carfilzomib administrado en ratas gestantes durante el período de organogénesis no fue teratogénico a dosis de hasta 2 mg/kg/día que es aproximadamente la mitad de la dosis recomendada de 27 mg/m² en humanos, basándose en el ASC.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

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

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

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

Embarazo

No hay datos relativos al uso de carfilzomib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

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

Lactancia

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

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan a continuación según el sistema de clasificación de órganos y la categoría de frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro del sistema de clasificación de órganos y de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Infecciones e infestaciones	Neumonía Infección del tracto respiratorio	Sepsis Infección pulmonar Gripe Herpes zoster * Infección del tracto urinario Bronquitis Gastroenteritis Infección vírica Nasofaringitis Rinitis	Colitis por <i>Clostridium difficile</i> Infección por citomegalovirus Reactivación del virus de la hepatitis B	-----
Trastornos del sistema inmune	-----	-----	Hipersensibilidad al medicamento	-----
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Neutropenia Anemia Linfopenia	Neutropenia febril	SUH PTT	Microangiopatía trombótica

	Leucopenia			
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipopotasemia Apetito disminuido	Deshidratación Hiperpotasemia Hipomagnesemia Hiponatremia Hipercalcemia Hipocalcemia Hipofosfatemia Hiperuricemia Hipoalbuminemia Hiperglucemia	Síndrome de lisis tumoral	-----
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad Estado confusional	-----	-----
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Neuropatía periférica Cefalea	Parestesia Hipoestesia	Hemorragia intracraneal Accidente cerebrovascular SEPR	-----
Trastornos oculares	-----	Cataratas Visión borrosa	-----	-----
Trastornos del oído y del laberinto	-----	Acúfenos	-----	-----
Trastornos cardíacos	-----	Insuficiencia cardíaca Infarto de miocardio Fibrilación auricular Taquicardia Fracción de eyección disminuida Palpitaciones	Paro cardíaco Cardiomiopatía Isquemia miocárdica Pericarditis Derrame pericárdico	-----
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Hipotensión Rubefacción	Crisis hipertensiva Hemorragia	Emergencia hipertensiva
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Disnea Tos	Embolia pulmonar Edema pulmonar Epistaxis Dolor orofaríngeo Disfonía Sibilancias Hipertensión pulmonar	SDRA Insuficiencia respiratoria aguda Hemorragia pulmonar Enfermedad pulmonar del intersticio Neumonitis	-----
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Diarrea Estreñimiento Dolor abdominal Nauseas	Hemorragia gastrointestinal Dispepsia Dolor dental	Perforación gastrointestinal	-----
Trastornos hepatobiliares	-----	Aumento de la alanina amino transferasa Aumento de la aspartato amino transferasa Aumento de la gamma glutamiltransferasa Hiperbilirrubinemia	Insuficiencia hepática Colestasis	-----
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	-----	Erupción cutánea Prurito Eritema Hiperhidrosis	-----	Angioedema

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido subcutáneo	Dolor de espalda Artralgia Dolor en una extremidad Espasmos musculares	Dolor musculoesquelético Dolor torácico musculoesquelético Dolor óseo Mialgia Debilidad muscular	-----	-----
Trastornos renales y urinarios	Creatinina elevada en sangre	Lesión renal aguda Insuficiencia renal Alteración renal Disminución del aclaramiento renal de creatinina	-----	-----
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Edema periférico Astenia Fatiga Escalofríos	Dolor torácico Dolor Reacciones en la zona de perfusión Enfermedad de tipo gripal Malestar general	Síndrome de disfunción multiorganica	-----
Exploraciones complementarias	-----	Proteína C reactiva elevada Ácido úrico elevado en sangre	-----	-----
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	-----	Reacción asociada a una perfusión	-----	-----

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio e isquemia miocárdica

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

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

Disnea

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

Hipertensión incluyendo crisis hipertensivas

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

Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia en aproximadamente el 33% de los sujetos de los estudios clínicos con carfilzomib y aproximadamente el 20% de los sujetos experimentaron acontecimientos de grado ≥ 3 .

En el estudio clínico, la incidencia de trombocitopenia de grado ≥ 3 fue de un 24,4% en el grupo de CDD y de un 16,3% en el grupo de CD. Carfilzomib causa trombocitopenia mediante la inhibición de la gemación plaquetaria de los megacariocitos, lo que produce una trombocitopenia cíclica clásica con nadir plaquetario en el día 8 o 15 de cada ciclo de 28 días y normalmente está asociado con una recuperación hasta el valor basal al iniciar el siguiente ciclo.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

En pacientes que han recibido carfilzomib se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar con desenlace mortal. La incidencia global de acontecimientos tromboembólicos venosos fue mayor en los grupos de carfilzomib de tres estudios de fase 3. En uno de ellos, la incidencia de acontecimientos tromboembólicos venosos fue de un 15,6% en el grupo de CDD y de un 9,0% en el grupo de CD. Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos de grado ≥ 3 en un 5,6% de los pacientes del grupo CDD y en un 3,9% de los pacientes del grupo CD. La incidencia de acontecimientos tromboembólicos venosos en otro ensayo clínico fue de un 12,5% en el grupo de CD y de un 3,3% en el grupo de bortezomib más dexametasona. Se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de grado ≥ 3 en un 3,5% de los pacientes en el grupo CD y en un 1,8% de los pacientes en el grupo bortezomib + dexametasona. En el último de los estudios clínicos analizados, la incidencia de acontecimientos

tromboembólicos venosos fue de un 6,2% en el grupo de CDD y de un 11,1% en el grupo de CD. Se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de grado ≥ 3 en un 1,9% de los pacientes en el grupo de CDD y en un 6,5% de los pacientes en el grupo de CD.

Insuficiencia hepática

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales, en el $< 1\%$ de los sujetos de los estudios clínicos con carfilzomib.

Neuropatía periférica

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

Reacciones a la perfusión

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

Infecciones del tracto respiratorio

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

Neoplasias primarias secundarias

En un ensayo clínico, se notificaron neoplasias primarias secundarias en ambos grupos de tratamiento (1,9% en el grupo de CDD y 1,3% en el grupo de CD).

Infecciones oportunistas

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

Reactivación de la hepatitis B

En un ensayo clínico, la incidencia de reactivación de la hepatitis B fue de un 0,6% en el grupo de CDD y de un 0% en el grupo de CD.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Actualmente no se dispone de suficiente información para concluir sobre la seguridad de dosis más elevadas que las evaluadas en los estudios clínicos. Se ha notificado la aparición repentina de escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia y linfopenia después de una dosis de 200 mg de carfilzomib administrados de forma errónea.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247,

Centro Nacional de Intoxicaciones

Hospital A. Posadas:

0800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Envase conteniendo un frasco ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese en la heladera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Consérvese el producto en el envase original para protegerlo de la luz.

Solución reconstituida

La estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida en el vial o bolsa intravenosa ha sido demostrada durante 24 horas entre 2-8°C o durante 4 horas a 25°C. El tiempo transcurrido desde la reconstitución hasta la administración no debe ser superior a 24 horas a 2-8°C, cuando se ha preparado en condiciones asépticas controladas y validadas. De lo contrario, administrar inmediatamente.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de

ANMAT

0800-333-1234

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

Elaborado en Palpa N° 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Prospecto Aprobado por ANMAT Disposición N°

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200 Fax: (54-11) 4016-6222

www.bioprofarma-bago.com.ar


farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión:

Código:

ANGIONO
Melina
Andrea

Firmado digitalmente
por ANGIONO Melina
Andrea
Fecha: 2018/08/20
10:46:53



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TSUMIS® CARFILZOMIB 60 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Vía de administración: intravenosa

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

- 1. Qué es TSUMIS® y para qué se utiliza?**
- 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar TSUMIS®?**
- 3. Cómo se administra TSUMIS®?**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5. Contenido del envase e información adicional**
- 6. Condiciones de conservación y almacenamiento de TSUMIS®**

1. ¿QUÉ ES TSUMIS® Y PARA QUE SE UTILIZA?

TSUMIS® es un medicamento que contiene el principio activo carfilzomib. Carfilzomib funciona bloqueando el proteosoma. El proteosoma es un sistema dentro de las células que descompone las proteínas cuando están dañadas o ya no son necesarias. Previniendo la descomposición de las proteínas en las células cancerosas, que son más probables que contengan una cantidad superior de proteínas anómalas, carfilzomib causa la muerte de las células cancerosas.

TSUMIS® es utilizado para tratar a pacientes adultos con mieloma múltiple que han tenido como mínimo un tratamiento previo para esta enfermedad. El mieloma múltiple es un cáncer de células plasmáticas (un tipo de glóbulos blancos).

Se le administrará **TSUMIS®** junto con daratumumab y dexametasona, con lenalidomida y dexametasona, o solo con dexametasona.

Daratumumab, lenalidomida y dexametasona son otros medicamentos para tratar el mieloma múltiple.

2. ¿QUE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR TSUMIS®?

TSUMIS® sólo debe ser prescrito por un médico con experiencia en tratamientos oncológicos. Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico, aún si éstas difieren de la información general que contiene éste prospecto.

Su médico le examinará y revisará su historia clínica completa. Será sometido a un seguimiento estricto durante el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con **TSUMIS®** y durante el tratamiento, se le efectuarán análisis de sangre. De este modo, se podrá verificar que dispone de suficientes glóbulos sanguíneos y que su hígado y riñones funcionan correctamente. Su médico o enfermero controlará que usted reciba suficiente cantidad de líquidos.

No use TSUMIS® si es alérgico a carfilzomib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **TSUMIS®** si presenta alguna de las condiciones listadas abajo. Es posible que se deba someter a pruebas adicionales para comprobar que su corazón, sus riñones y su hígado funcionan correctamente.

- ✓ Problemas cardíacos, incluidos antecedentes de dolor torácico (angina de pecho), ataque cardíaco, latido cardíaco irregular, presión arterial alta o si alguna vez ha tomado un medicamento para el corazón
- ✓ Problemas pulmonares, incluidos antecedentes de dificultad para respirar en reposo o al realizar actividades (disnea)
- ✓ Problemas renales, incluida insuficiencia renal, o si ha recibido diálisis alguna vez
- ✓ Problemas hepáticos, incluidos antecedentes de hepatitis, hígado graso, o si alguna vez le han comunicado que su hígado no funciona correctamente
- ✓ Hemorragias inusuales, incluida la formación fácil de cardenales, hemorragias debido a una lesión, como un corte que tarda más de lo esperado en parar de sangrar; o hemorragias internas como toser sangre, vomitar sangre, heces negras, o heces con sangre roja brillante; o hemorragias cerebrales que inducen entumecimiento repentino o parálisis en un lado de la cara, piernas o brazos, dolor de cabeza intenso y repentino o dificultad de visión o dificultad del habla o dificultad para tragar (deglución). Esto puede indicar un recuento plaquetario bajo (células que ayudan en la coagulación de la sangre)
- ✓ Antecedentes de coágulos sanguíneos en sus venas
- ✓ Dolor en piernas o brazos o hinchazón (que podrían ser síntomas de presencia de coágulos sanguíneos en las venas profundas de las piernas)

- o los brazos), dolor en el pecho o dificultad respiratoria (que podrían ser síntomas de presencia de coágulos de sangre en los pulmones)
- ✓ Cualquier otra enfermedad grave para la que haya sido hospitalizado o recibido alguna medicación.

Síntomas a los que debe estar atento

Debe estar atento a determinados síntomas mientras tome **TSUMIS®** para reducir el riesgo de problemas. Carfilzomib puede empeorar algunos síntomas o producir efectos adversos graves que podrían ser mortales, como problemas cardíacos, pulmonares, renales, síndrome de lisis tumoral (una enfermedad potencialmente mortal que ocurre cuando las células cancerosas se rompen y liberan su contenido en la sangre), reacciones a la perfusión de carfilzomib, formación de hematomas o hemorragias inusuales (incluidas hemorragias internas), coágulos sanguíneos en sus venas, problemas hepáticos, determinados trastornos sanguíneos o un síndrome neurológico conocido como SEPR. Consulte el apartado 'Signos y síntomas a los que debe estar atento'.

Informe a su médico si alguna vez ha tenido o podría tener en la actualidad una infección por el virus de la hepatitis B. El motivo es que este medicamento podría provocar que el virus de la hepatitis B se vuelva a activar. Su médico le examinará para detectar signos de esta infección antes, durante y algún tiempo después de finalizar el tratamiento con este medicamento. Informe a su médico inmediatamente si experimenta un cansancio que empeora o si nota que la piel o la parte blanca de los ojos adoptan una coloración amarillenta.

En cualquier momento de la duración del tratamiento o después de finalizarlo, informe a su médico o enfermero inmediatamente si experimenta visión borrosa, pérdida de la visión o visión doble, dificultad del habla, debilidad en un brazo o una pierna, un cambio en el modo en que camina o problemas con el equilibrio, entumecimiento persistente, disminución de la sensibilidad o pérdida de la sensibilidad, pérdida de memoria o confusión. Todos estos pueden ser síntomas de una enfermedad cerebral potencialmente mortal conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Si tenía estos síntomas antes del tratamiento con carfilzomib, informe a su médico sobre cualquier cambio que experimente en estos síntomas.

Administración de TSUMIS® con otros medicamentos.

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Entre ellos, cualquier medicamento obtenido sin receta, como vitaminas o medicamentos a base de plantas.

Informe a su médico o personal de salud si está tomando medicamentos utilizados para prevenir el embarazo, tales como anticonceptivos orales u otros anticonceptivos hormonales, debido a que estos no pueden ser adecuados para su uso con carfilzomib.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Para mujeres que toman TSUMIS®

No tome **TSUMIS®** si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. El tratamiento con carfilzomib no se ha evaluado en mujeres embarazadas. Mientras tome **TSUMIS®** y tras 30 días después de suspender el tratamiento, debe utilizar un método anticonceptivo adecuado para asegurarse de no quedar embarazada. Debe consultar con su médico o personal de salud sobre los métodos adecuados de anticoncepción.

Si se queda embarazada mientras recibe **TSUMIS®**, informe a su médico inmediatamente.

No tome **TSUMIS®** si está en periodo de lactancia. Se desconoce si carfilzomib se excreta en la leche materna.

Para varones que toman TSUMIS®

Mientras tome **TSUMIS®** y tras 90 días después de suspender el tratamiento, debe utilizar un condón, incluso si su pareja está embarazada.

Si su pareja se queda embarazada mientras recibe **TSUMIS®** o tras 90 días después de suspender el tratamiento, informe a su médico o personal de salud inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

Mientras reciba tratamiento con carfilzomib es posible que padezca fatiga, mareos, desvanecimientos y/o caída de la presión arterial. Esto puede afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas. No conduzca o utilice máquinas si tiene estos síntomas.

TSUMIS® contiene sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. ¿CÓMO SE ADMINISTRA TSUMIS®?

El médico o el personal de salud le administrarán **TSUMIS®**. La dosis se calculará según su altura y su peso (área de superficie corporal). Su médico o enfermero determinarán la dosis de **TSUMIS®** que usted recibe.

Recibirá **TSUMIS®** mediante perfusión en la vena. La perfusión puede durar hasta 30 minutos. **TSUMIS®** se recibe 2 días seguidos cada semana, durante 3 semanas, seguidas de una semana sin tratamiento.

Cada período de 28 días es un ciclo de tratamiento. Esto significa que le administrarán **TSUMIS®** los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. Si usted recibe tratamiento con **TSUMIS®** en combinación con lenalidomida y dexametasona, las dosis de los días 8 y 9 de cada ciclo no se administrarán a partir del ciclo 13.

La mayoría de los pacientes recibirán tratamiento mientras su enfermedad mejore o se mantenga estable. No obstante, el tratamiento con **TSUMIS®** también se debe suspender si padece efectos adversos que no puedan ser controlados.

De forma conjunta con **TSUMIS®**, también se le administrará lenalidomida y dexametasona, daratumumab y dexametasona, o solo dexametasona. Usted también podría recibir otros medicamentos.

¿Qué sucede si recibe más TSUMIS® del que debe?

Este medicamento será administrado por un médico o personal de la salud, por lo que es improbable que reciba más del debido. No obstante, si recibe más **TSUMIS®** del debido, su médico le supervisará para detectar efectos adversos.

En caso de duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o personal de salud.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **TSUMIS®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Signos y síntomas a los que debe estar atento

Algunos efectos adversos pueden ser importantes. Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes síntomas:

- ✓ Dolor torácico, dificultad para respirar, o hinchazón en los pies, los cuales pueden ser síntomas de problemas cardíacos
- ✓ Dificultades respiratorias, incluidas dificultad para respirar en reposo o con la actividad o tos (disnea), respiración rápida, sensación de no poder respirar cuando hay oxígeno suficiente, sibilancias (ruidos al respirar) o tos, las cuales pueden ser signos de toxicidad pulmonar
- ✓ Presión arterial muy elevada, dolor torácico intenso, dolor de cabeza agudo, confusión, visión borrosa, náuseas y vómitos o crisis de ansiedad, los cuales pueden ser signos de un trastorno conocido como crisis hipertensiva
- ✓ Dificultad para respirar en las actividades diarias o en reposo, latido cardíaco irregular, aceleración del pulso, cansancio, mareos y desmayos, los cuales pueden ser signos de un trastorno conocido como hipertensión pulmonar
- ✓ Hinchazón en los tobillos, los pies o las manos, pérdida de apetito, menor expulsión de orina, o resultados anómalos en los análisis de sangre, los cuales pueden ser síntomas de problemas renales o insuficiencia renal
- ✓ Un efecto adverso denominado Síndrome de Lisis Tumoral, que se puede deber a la rápida descomposición de las células tumorales y producir latidos cardíacos irregulares, insuficiencia renal o resultados anómalos en los análisis de sangre
- ✓ Fiebre, escalofríos o temblores, dolor articular, dolor muscular, congestión facial o hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar (angioedema), debilidad, dificultad para respirar, presión arterial baja, desmayos, opresión en el pecho o dolor torácico pueden ocurrir como una reacción a la perfusión

- ✓ Formación de hematomas o hemorragias inusuales, como un corte que tarda más de lo habitual en dejar de sangrar; o hemorragias internas como toser sangre, vomitar sangre, heces negras o heces con sangre roja brillante; o hemorragias cerebrales que inducen repentino entumecimiento parálisis en un lado de la cara, piernas o brazos, dolor de cabeza intenso y repentino o dificultad de visión o dificultad del habla o dificultad para tragar (deglución)
- ✓ Dolor en piernas o brazos o hinchazón (que podrían ser síntomas de presencia de coágulos sanguíneos en las venas profundas de las piernas o los brazos), dolor en el pecho o dificultad respiratoria (que podrían ser síntomas de presencia de coágulos de sangre en los pulmones)
- ✓ Coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia), dolor o hinchazón abdominal, náuseas o vómitos, que podrían ser síntomas de problemas hepáticos, incluida insuficiencia hepática. Si alguna vez ha tenido una infección por el virus de la hepatitis B, el tratamiento con este medicamento puede provocar que la infección por el virus de la hepatitis B se vuelva a activar.
- ✓ Hemorragias, hematomas, debilidad, confusión, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea e insuficiencia renal aguda, los cuales pueden ser signos de un trastorno sanguíneo conocido como microangiopatía trombótica
- ✓ Dolores de cabeza, confusión, convulsiones (ataques), pérdida visual y presión arterial elevada (hipertensión), los cuales pueden ser síntomas de un trastorno neurológico denominado síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).

Otros efectos adversos posibles

Efectos adversos muy frecuentes (que pueden afectar a más de 1 persona de cada 10)

- ✓ Infección pulmonar grave (neumonía)
- ✓ Infección del tracto respiratorio (infección de las vías respiratorias)
- ✓ Recuentos de plaquetas bajos, que puede causar hematomas o hemorragias (trombocitopenia)
- ✓ Recuento de glóbulos blancos bajo, que puede disminuir su capacidad de combatir las infecciones y asociarse con fiebre
- ✓ Recuento de glóbulos rojos bajo (anemia), que puede causar cansancio y fatiga
- ✓ Cambios en los análisis de sangre (disminución de los niveles sanguíneos de potasio, aumento de los niveles sanguíneos de creatinina)
- ✓ Disminución del apetito
- ✓ Dificultad para dormir (insomnio)
- ✓ Dolor de cabeza
- ✓ Entumecimiento, hormigueo o disminución de la sensibilidad en las manos y/o los pies
- ✓ Mareos

- ✓ Presión arterial alta (hipertensión)
- ✓ Dificultad para respirar
- ✓ Tos
- ✓ Diarrea
- ✓ Náuseas
- ✓ Estreñimiento
- ✓ Vómitos
- ✓ Dolor de estómago
- ✓ Dolor de espalda
- ✓ Dolor en las articulaciones
- ✓ Dolor en las extremidades, las manos o los pies
- ✓ Espasmos musculares
- ✓ Fiebre
- ✓ Escalofríos
- ✓ Hinchazón de las manos, los pies o los tobillos
- ✓ Debilidad
- ✓ Cansancio (fatiga)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- ✓ Reacciones a la perfusión
- ✓ Insuficiencia cardíaca y problemas cardíacos incluidos latidos cardíacos rápidos, fuertes o irregulares
- ✓ Ataque cardíaco
- ✓ Problemas renales, incluida insuficiencia renal
- ✓ Coágulos sanguíneos en las venas (trombosis venosa profunda)
- ✓ Sofocos
- ✓ Coágulos de sangre en los pulmones
- ✓ Líquido en los pulmones
- ✓ Sibilancias (ruidos al respirar)
- ✓ Infección grave, incluida infección en la sangre (sepsis)
- ✓ Infección pulmonar
- ✓ Problemas hepáticos, incluido un aumento de las enzimas hepáticas en sangre
- ✓ Síntomas de tipo gripal (gripe)
- ✓ Reactivación del virus de la varicela que puede causar una erupción cutánea y dolor (herpes zóster)
- ✓ Infección del tracto urinario (infección de las estructuras que transportan orina)
- ✓ Tos que podría incluir opresión en el pecho o dolor, congestión nasal (bronquitis)
- ✓ Dolor de garganta
- ✓ Inflamación de la nariz y la garganta
- ✓ Moqueo en la nariz, congestión nasal o estornudos
- ✓ Infección vírica
- ✓ Infección del estómago y del intestino (gastroenteritis)
- ✓ Sangrado en el estómago e intestinos

- ✓ Cambios en los análisis de sangre (disminución de los niveles sanguíneos de sodio, magnesio, proteínas, calcio o fosfatos, aumento de los niveles sanguíneos de calcio, ácido úrico, potasio, bilirrubina, proteína c reactiva o azúcar)
- ✓ Deshidratación
- ✓ Ansiedad
- ✓ Sensación de confusión
- ✓ Visión borrosa
- ✓ Cataratas
- ✓ Presión arterial baja (hipotensión)
- ✓ Hemorragia nasal
- ✓ Cambios en la voz o ronquera
- ✓ Indigestión
- ✓ Dolor dental
- ✓ Erupción cutánea
- ✓ Dolor óseo, dolor muscular y dolor torácico
- ✓ Debilidad muscular
- ✓ Músculos doloridos
- ✓ Picazón en la piel
- ✓ Enrojecimiento de la piel
- ✓ Aumento de la sudoración
- ✓ Dolor
- ✓ Dolor, hinchazón, irritación o molestia en el lugar donde recibió la inyección intravenosa
- ✓ Zumbido en los oídos (acúfenos)
- ✓ Sensación de estar enfermo o malestar general

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- ✓ Sangrado en los pulmones
- ✓ Inflamación en el colon producido por la bacteria *Clostridium difficile*
- ✓ Reacción alérgica al carfilzomib
- ✓ Fallo multiorgánico
- ✓ Reducción del flujo sanguíneo hacia el corazón
- ✓ Hemorragia cerebral
- ✓ Infarto cerebral
- ✓ Dificultad para respirar, respiración rápida y/o la yema de los dedos de las manos y los labios ligeramente azules (síndrome de dificultad respiratoria aguda)
- ✓ Hinchazón del revestimiento del corazón (pericarditis), los síntomas incluyen dolor detrás del esternón, a veces difundiéndose al cuello y los hombros, en ocasiones con fiebre
- ✓ Acumulación de líquido en el revestimiento del corazón (derrame pericárdico), los síntomas incluyen dolor torácico o presión y dificultad para respirar

- ✓ Una obstrucción del flujo de bilis desde el hígado (colestasis), la cual puede causar picazón en la piel, coloración amarillenta de la piel, orina muy oscura y heces muy pálidas
- ✓ Perforación del aparato digestivo
- ✓ Infección por citomegalovirus
- ✓ Infección por el virus de la hepatitis B reactivada (inflamación vírica del hígado)

5. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición

Cada frasco ampolla contiene 60 mg de Carfilzomib.

Excipientes: Sulfobutiléter β-Ciclodextrina de sodio y Ácido cítrico anhidro.

Presentaciones

Cada envase contiene un frasco ampolla

6. CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Los frascos sin abrir deben conservarse en la heladera (2°C - 8°C).

No congelar.

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

RECORDATORIO

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico; o al laboratorio Bioprofarma Bagó S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

Elaborado en Palpa N° 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición N°

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión:

Código:

Ud. cuenta con el Programa de Soporte a Pacientes PRIORIDAR, de Bioprofarma Bagó.

El programa PRIORIDAR se desarrolló con el objetivo de brindarle apoyo a usted y su familia con la medicación prescrita por su médico. Un equipo de profesionales capacitados lo ayudará a obtener su tratamiento en el menor tiempo posible guiándolo con la documentación necesaria para hacer el trámite de acceso a la medicación. También lo acompañará durante su tratamiento respondiendo sus inquietudes y ayudándolo a renovar el trámite, para así evitar retrasos que puedan afectar la continuidad de su tratamiento.

Ayudarlo es nuestra prioridad, contáctenos a nuestra línea gratuita: 0800-220-7746, por WhatsApp al 11- 4528-9085 o por mail a prioridar@bioprofarma.com

ANGIONO
Melina
Andrea

Firmado digitalmente
por ANGIONO Melina
Andrea

Fecha: 2022.
11:14:43 -03'



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



22 de diciembre de 2022

DISPOSICIÓN N° 10004**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59808****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000648-21-4****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

CARFILZOMIB 60 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

672555



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 22 DE DICIEMBRE DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 10004**ANEXO**

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59808

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BIOPROFARMA BAGO SA

N° de Legajo de la empresa: 7135

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TSUMIS

Nombre Genérico (IFA/s): CARFILZOMIB

Concentración: 60 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

CARFILZOMIB 60 mg

Excipiente (s)

SULFOBUTILETER BETA CICLODEXTRINA DE SODIO 3000 mg ACIDO CITRICO ANHIDRO 57,7 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU PLASTICO Y TAPA NO RECUPERABLE FLIP TEAR OFF

Contenido por envase primario: 1 FRASCO AMPOLLA

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: NO CONGELAR. CONSÉRVESE EL PRODUCTO EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: LA ESTABILIDAD QUÍMICA Y FÍSICA EN USO DE LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA EN EL VIAL O BOLSA INTRAVENOSA HA SIDO DEMOSTRADA DURANTE 24 HORAS ENTRE 2-8ºC O DURANTE 4 HORAS A 25ºC. EL TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA RECONSTITUCIÓN HASTA LA ADMINISTRACIÓN NO DEBE SER SUPERIOR A 24 HORAS A 2-8ºC, CUANDO SE HA PREPARADO EN CONDICIONES ASÉPTICAS CONTROLADAS Y VALIDADAS. DE LO CONTRARIO, ADMINISTRAR INMEDIATAMENTE.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XG02

Acción terapéutica: Agente antineoplásico

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: TSUMIS® en combinación con daratumumab y dexametasona, con lenalidomida y dexametasona o con dexametasona sola está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.	5435/19	PALPA 2862/70/76/78/86	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA S.A.I.C	5435/19	PALPA 2862/70/76/78/86	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOPROFARMA BAGÓ S.A	11282/16 Y 8803/17	TERRADA 1270	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



LABORATORIOS IMA S.A.I.C.	5435/19	PALPA 2862/70/76/78/86	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
------------------------------	---------	---------------------------	----------------------------------	------------------------

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000648-21-4



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA