



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:** DI-2022-3518-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 6 de Mayo de 2022

**Referencia:** 1-0047-2000-000226-18-4

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000226-18-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS ASPEN 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 LABORATORIOS ASPEN 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 CALEFIR 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 LABORATORIOS ASPEN 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\_VERSION01.PDF / 0 - 27/12/2021 14:31:59, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 10/01/2022 15:10:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 27/12/2021 14:31:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 27/12/2021 14:31:59.

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 LABORATORIOS ASPEN 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 - 27/12/2021 14:31:59 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. Inscribase 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° 1-0047-2000-000226-18-4

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2022.05.06 11:53:34 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

## Proyecto de Información para el paciente

### CALEFIR

Polvo liofilizado estéril para solución inyectable intravenosa  
**Carfilzomib 60 mg**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es CALEFIR y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar CALEFIR
3. Cómo tomar CALEFIR
4. Posibles efectos adversos de CALEFIR
5. Conservación de CALEFIR
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es CALEFIR y para qué se utiliza

CALEFIR contiene la sustancia activa Carfilzomib. Es un tipo de medicamento que se utiliza para pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos tratamientos previos para el mieloma múltiple, incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador y que han demostrado progresión de la enfermedad durante o dentro de los 60 días de finalizada la última terapia. El mieloma múltiple es un cáncer de las células plasmáticas (un tipo de glóbulo blanco que produce un tipo de proteínas llamadas inmunoglobulinas).

CALEFIR es un inhibidor de proteosomas. Los proteosomas juegan un papel importante en el funcionamiento y crecimiento de las células, al descomponer las proteínas que están dañadas o que ya no se necesitan. CALEFIR bloquea los proteosomas, lo cual puede conducir a una excesiva acumulación de proteínas dentro de las células. En algunas células, CALEFIR puede causar la muerte celular especialmente en células cancerosas, y que son más propensas a contener una mayor cantidad de proteínas anormales.

CALEFIR puede ser administrado solo, o en combinación con Daratumumab y Dexametasona, Lenalidomida y Dexametasona, o solamente con Dexametasona. El Daratumumab, la Lenalidomida y la Dexametasona son otros medicamentos utilizados para tratar el mieloma múltiple.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar CALEFIR

##### Advertencias y precauciones

Antes de que reciba CALEFIR, su médico necesita saber si usted tiene alguno de los problemas que se enumeran a continuación. Si algo de esto le aplica, hable con su médico antes de usar CALEFIR. Usted podría necesitar pruebas adicionales para comprobar que su corazón, riñones e hígado están funcionando correctamente.

- Problemas del corazón, incluyendo historial de dolor en el pecho (angina de pecho), ataques al corazón, ritmo cardíaco irregular o si alguna vez ha recibido una medicina para el corazón.

- Problemas pulmonares, incluyendo falta de aire en reposo o con actividad (disnea).
- Problemas renales, incluyendo insuficiencia renal o si alguna vez ha recibido diálisis.
- Problemas del hígado, incluyendo un historial de hepatitis, hígado graso, o si alguna vez le han dicho que su hígado no está funcionando correctamente.
- Sangrada inusual, incluyendo moretones espontáneos, sangrado de una lesión, como el de un corte que no deja de sangrar en un tiempo prudencial, o sangrado interno lo que podría indicar que las plaquetas están bajas.
- Coágulos en sus venas (trombosis)
- Cualquier otra condición médica importante por la cual fue hospitalizado o recibió medicamentos.

### Condiciones de las que podría necesitar estar al tanto

CALEFIR puede empeorar algunas condiciones o causar efectos secundarios graves. Informe inmediatamente a su médico si presenta algo de lo siguiente:

- Dolor en el pecho, dificultad para respirar o si hay hinchazón de los tobillos y pies, los cuales pueden ser síntomas de problemas de corazón.
- Dificultad para respirar, incluyendo falta de aire en reposo o con actividad o tos (disnea), respiración rápida, sensación de no poder respirar suficiente aire, sibilancias o tos, los cuales pueden ser signos de toxicidad pulmonar.
- Presión arterial extremadamente alta, dolor severo en el pecho, dolor de cabeza severo, confusión, visión borrosa, náuseas y vómitos, o ansiedad severa, los cuales pueden ser signos de una condición conocida como crisis hipertensiva.
- Dificultad para respirar en actividades diarias o en reposo, latidos irregulares del corazón, pulso acelerado, cansancio, mareos y desmayos, que pueden ser signos de una condición conocida como hipertensión pulmonar.
- Hinchazón de los tobillos, pies o manos, perdido de apetito, menor paso de orina o análisis de sangre anormales que pueden ser síntomas de problemas renales o insuficiencia renal.
- Un efecto secundario llamado Síndrome de Lisis Tumoral, el cual puede ser causado por la destrucción rápida de células tumorales que resulta en análisis de sangre anormales y puede causar latidos del corazón irregulares o insuficiencia renal.
- Una reacción a la infusión de CALEFIR que puede incluir los siguientes síntomas: fiebre, escalofríos o temblores, dolor de las articulaciones, dolor muscular, enrojecimiento facial o hinchazón, debilidad, falta de respiración, presión arterial baja, desmayo, rigidez en el pecho, o dolor en el pecho.
- Hematomas o sangrado inusual, como un corte que no deja de sangrar en un tiempo prudencial o sangrado interno evidenciable mediante tos con sangre, vomito con sangre, heces oscuras, o sangre roja rutilante en las heces.
- Dolor de pierna (el cual puede ser síntoma de coágulos de sangre en las venas profundas de la pierna), dolor en el pecho o dificultad para respirar ( el cual puede ser un síntoma de coágulos en los pulmones)
- Problemas hepáticos, incluyendo insuficiencia hepática, que puede causar coloración amarillenta en la piel y los ojos (ictericia), dolor abdominal o hinchazón, náuseas o vómitos.
- Sangrado, moretones, debilidad, confusión, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea e insuficiencia renal aguda, que pueden ser señales de una condición de la sangre conocida como microangiopatía trombótica
- Dolores de cabeza, confusión, convulsiones, pérdida de la visión y presión arterial alta (Hipertensión) que pueden ser síntomas de una condición neurológica conocida como Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)

Usted debe estar al tanto de ciertos síntomas mientras está recibiendo CALEFIR para reducir el riesgo de cualquier problema. Vea la sección 4 para una lista completa de los posibles eventos adversos.

Su médico lo examinará y revisará su historial médico completo. Usted estará sujeto a un monitoreo cercano durante el tratamiento. Esto es para verificar que tiene suficientes células sanguíneas y su hígado y riñones están funcionando adecuadamente. Antes de recibir CALEFIR, su médico o profesional de la salud se asegurará de que está recibiendo suficiente hidratación.

Usted debe leer el prospecto de todos los medicamentos que tome en combinación con CALEFIR para que pueda entender la información relacionada con esos medicamentos.

**No utilice CALEFIR si usted es alérgico** al carfilzomib o a cualquiera de los ingredientes de este medicamento (listados en la sección 6)

## Uso de CALEFIR con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta (venta libre) o remedios a base de hierbas.

Informe a su doctor si está recibiendo medicamentos utilizados para prevenir el embarazo, tales como anticonceptivos orales u otros anticonceptivos hormonales, ya que puede que no sean adecuados para su uso con CALEFIR.

### Embarazo, lactancia y fertilidad

#### Para las mujeres recibiendo CALEFIR

No tome CALEFIR si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. El tratamiento de CALEFIR no ha sido evaluado en mujeres embarazadas y se desconoce si en humanos, pasa a la leche materna. Mientras está recibiendo CALEFIR y por 30 días después de terminar el tratamiento, debe utilizar métodos anticonceptivos confiables para asegurarse de no quedar embarazada. Es importante que informe a su profesional de la salud si está embarazada, piensa que puede estar embarazada, o planea quedar embarazada. Si queda embarazada mientras recibe CALEFIR, notifique a su profesional de salud inmediatamente.

#### Para hombres recibiendo CALEFIR

Mientras está recibiendo CALEFIR y por 90 días después de terminar el tratamiento, debe usar métodos anticonceptivos confiables, como un condón, para asegurarse de que su pareja no quede embarazada. Debe hablar con su doctor acerca de métodos anticonceptivos confiables.

Si su pareja queda embarazada mientras usted está recibiendo CALEFIR o dentro de los 90 días después de terminar el tratamiento, notifique a su médico de inmediato.

### Conducción y uso de máquinas

CALEFIR puede producirle mareos, fatiga, desmayos y/o disminución de la presión arterial. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se siente alguno de los síntomas nombrados.

### CALEFIR contiene sodio

Este medicamento contiene 0.3 mmol de sodio (es decir 7 mg de sodio) por mililitro de solución reconstituida, lo que de ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

## 3. Cómo tomar CALEFIR

CALEFIR le será administrado por un profesional de la salud. CALEFIR será infundido por vena, 2 días seguidos, cada semana, por tres semanas, seguido de un periodo sin dosificación de 12 días. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Esto significa que CALEFIR será administrado los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días.

Cuando CALEFIR se administra con lenalidomida y dexametasona. Las dosis en el día 8 y 9 de cada ciclo no se administrarán a partir del ciclo 13 en adelante.

La dosis se calcula en función del área de superficie corporal. Su médico determinará la dosis de CALEFIR que debe recibir.

El tratamiento con CALEFIR puede ser suspendido, a criterio de su médico, si experimenta eventos adversos que no se pueden controlar.

## 4. Posibles efectos adversos de CALEFIR

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Sin embargo, asegúrese de contactar a su profesional de la salud si usted experimenta cualquiera de los siguientes eventos adversos o si usted nota cualquier otro evento adverso no mencionado aquí.

Otros efectos secundarios incluyen los siguientes:

Sistema de Órganos	Eventos Adversos
Sangre	Conteo bajo de glóbulos rojos (anemia), que puede causar cansancio y fatiga; bajo nivel de plaquetas, que puede causar

Sistema de Órganos	Eventos Adversos
	moretones o sangrado (trombocitopenia); bajo recuento de glóbulos blancos, lo que puede disminuir su capacidad para combatir infecciones y puede estar asociada con fiebre, microangiopatía trombótica/síndrome urémico hemolítico (TTP/HUS) que puede causar los siguientes síntomas: sangrado, náuseas, vómitos y diarrea e insuficiencia renal aguda.
Corazón	Enfermedades de corazón incluyendo infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva que podría causar la muerte; latidos rápidos, fuertes o irregulares del corazón; una cantidad anormal de fluido entre el corazón y la membrana fibrosa alrededor del corazón (derrame pericárdico); hinchazón e irritación de la membrana fibrosa alrededor del corazón (pericarditis)
Pulmón	Dificultad para respirar, tos, tos con flema, hemorragia nasal, cambios en la voz o ronquera, líquido en los pulmones, coágulos de sangre en los pulmones, dolor en la garganta, sibilancias, dificultad para respirar, respiración rápida, sangrado en los pulmones
Ojo	Visión borrosa, cataratas
Inmunitario	Reacción alérgica
Intestinal	Diarrea, náuseas, estreñimiento, vómitos, indigestión, dolor de estómago, dolor de muelas, perforación en estómago, intestino delgado o intestino grueso (perforación GI), sangrado en el estómago y los intestinos.
General	Cansancio (fatiga), fiebre, hinchazón de las manos, pies o tobillos, debilidad muscular, escalofríos, dolor, falla multi-organica, reacción en el lugar de la infusión (dolor, enrojecimiento o hinchazón donde recibió la inyección en su vena), reacción a la infusión, dolor de pecho.
Hígado	Insuficiencia hepática u otros problemas hepáticos incluyendo un aumento en las enzimas hepáticas, bilirrubina o ácidos biliares en sangre.
Infecciones	Secreción nasal o congestión nasal, dolor de garganta, inflamación de la nariz y la garganta, bronquitis, infección, del tracto respiratorio, neumonía, infección del tracto urinario, síntomas de gripe (influenza), sepsis (infección sistémica, incluyendo la infección en la sangre), infección viral.
Análisis de sangre anormales	Análisis de función renal anormales; análisis de función hepática anormales; aumento de los niveles sanguíneos de proteína c-reactiva, glucosa, calcio, ácido úrico, o potasio, disminución de los niveles en sangre de proteína, potasio, magnesio, calcio o fósforo
Metabolismo	Deshidratación, síndrome de lisis tumoral (que puede ser causado por la rápida destrucción de las células tumorales y aumentar los niveles de potasio, ácido úrico, fósforo en la sangre y puede conducir a insuficiencia renal aguda), disminución de apetito
Musculo	Dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor en las extremidades, manos o pies, dolor de huesos, dolor muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolores musculares
Sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareos, entumecimiento, estremecimiento o disminución de la sensibilidad en las manos y/o pies, ictus, síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), con síntomas como dolores de cabeza, confusión, convulsiones, pérdida de la visión, y presión arterial alta (hipertensión), sangrado en el cerebro
Psiquiátrico	Insomnio (dificultad para dormir), ansiedad

Sistema de Órganos	Eventos Adversos
Riñón	Insuficiencia renal aguda
Piel	Erupción cutánea, picazón en la piel, enrojecimiento de la piel, aumento de la sudoración, dolor, hinchazón, irritación o molestias en el lugar de infusión.
Vasos sanguíneos	Presión arterial alta (hipertensión), presión arterial baja (hipotensión), coágulos sanguíneos en las venas (trombosis venosa profunda), presión arterial extremadamente alta (crisis hipertensiva), sintiéndose demasiado caliente

Si alguno de los eventos adversos se agrava, o si nota cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su proveedor de atención médica de inmediato.

**Sobredosificación:**

La aparición aguda de escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia y linfopenia se ha reportado luego de una dosis de 200 mg de Carfilzomib administrados por error.

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis Carfilzomib. En caso de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado, específicamente para los efectos secundarios y/o reacciones adversas enumeradas en Reacciones Adversas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ - TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**5. Conservación de CALEFIR**

Conservar en heladera, en su envase original, a una temperatura entre 2°C y 8°C y protegido de la luz. CALEFIR es de un solo uso.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

**6. Contenido del envase e información adicional**

Composición de CALEFIR:

-El principio activo es Carfilzomib. Cada frasco ampolla de CALEFIR contiene 60 mg de polvo liofilizado para inyección. Después de la reconstitución CALEFIR contiene 2 mg/ml de Carfilzomib.

-Los demás componentes para CALEFIR 60 mg son: sulfobutiléter beta-ciclodextrina, ácido cítrico anhidro

Presentación:

CALEFIR 60 mg contiene: envases conteniendo 1 frasco ampolla de polvo liofilizado para inyección conteniendo 60 mg de Carfilzomib.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: .....

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

**MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTION DE RIESGOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Fecha de última revisión:

.../.../.....

**Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página**

**Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancialNotificar.asp> o**

**llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

Elaborado en: Panamá 2121, Martínez, Buenos Aires, República Argentina,  
Nazarre 3446/54, CABA, República Argentina.

Comercializado por: Laboratorios Aspen S.A., Remedios 3439, C1407HJC CABA.  
Directora Técnica: Lorena Durante Farmacéutica. *Matrícula* 13.291



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144337595



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**CALEFIR**  
**CARFILZOMIB 60 mg**  
Polvo liofilizado estéril para solución inyectable intravenosa  
Uso único

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Fórmula:

Principio activo: Carfilzomib 60 mg.

Excipientes: Sulfobutileter beta-ciclodextrina  
Ácido cítrico anhidro

**PRESENTACIONES**

Frasco ampolla de vidrio I, incoloro de 50 ml con tapón de bromobutilo y cápsula de aluminio, conteniendo 60 mg de Carfilzomib.

**ACCIÓN TERAPEUTICA:**

Agente antineoplásico.

Código ATC: L01XX45

**INDICACIONES:**

**Terapia en Combinación**

CALEFIR 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.

**CONTRAINDICACIONES:**

- 1.- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- 2.- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

**POSOLOGIA Y DOSIFICACION:**

**Precauciones Administración**

• **Hidratación** – Una adecuada hidratación es necesaria antes de la dosificación del Ciclo 1, especialmente en pacientes con alto riesgo de síndrome de lisis tumoral o toxicidad renal. La hidratación recomendada incluye ambos fluidos, orales (30 ml por kg al menos 48 horas antes del ciclo 1, Día 1) y líquidos por vía intravenosa (250 ml a 500 ml de líquido apropiado intravenosa antes de cada dosis en el ciclo 1). Si es necesario, administrar 250 ml-500 ml adicionales de líquidos por vía intravenosa después de la administración de CALEFIR. Continuar la hidratación oral y/o intravenosa, según sea necesario, en ciclos posteriores. Controlar a los pacientes con pruebas de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades individuales de los pacientes, especialmente en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca.

• **Administración** - Infundir durante 10 minutos. No administrar en forma de bolo. Lavar las vías de administración intravenosa con solución salina normal o dextrosa al 5%, inmediatamente antes y después de la administración de CALEFIR. No mezclar o administrar CALEFIR como una perfusión con otros medicamentos.

• **Cálculo de la dosis** - Calcular la dosis de CALEFIR usando el área de superficie corporal real del paciente al inicio del estudio. Los pacientes con una superficie corporal mayor de 2,2 m<sup>2</sup> deben recibir la dosis en base a una superficie corporal de 2,2 m<sup>2</sup>.

• **Trombopprofilaxis** - se recomienda trombopprofilaxis en pacientes que están siendo tratados con Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona en combinación. El régimen de trombopprofilaxis debe basarse en una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

• **Profilaxis de Infecciones** - Considerar profilaxis antiviral en pacientes que están siendo tratados con Carfilzomib para disminuir el riesgo de reactivación de herpes zoster.

### **Dosificación recomendada**

#### *CALEFIR en combinación con lenalidomida y dexametasona*

Para regímenes combinados, administrar CALEFIR por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas seguido de un período de descanso de 12 días como se muestra en la Tabla 1. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de CALEFIR es de 20 mg / m<sup>2</sup> en el Ciclo 1 en los Días 1 y 2. Si es bien tolerada, escalar a una dosis objetivo de 27 mg / m<sup>2</sup> en el día 8 del Ciclo 1. En el ciclo 13, omitir la dosis de CALEFIR del día 8 y 9 dosis. Descontinuar CALEFIR después del ciclo 18. Se toman 25 mg de lenalidomida por vía oral en los días 1-21 y 40 mg de dexametasona por vía oral o por vía intravenosa en los días 1, 8, 15, y 22 de los ciclos de 28 días.

Tabla 1: CALEFIR en combinación con lenalidomida y dexametasona

	<b>Ciclo 1</b>										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Día 3-7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22	Día 23-28
Carfilzomib(mg/m <sup>2</sup> )	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona(mg)	40			40			40			40	
Lenalidomida	25 mg diarios										
	<b>Ciclo 2-12</b>										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Día 3-7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22	Día 23-28
Carfilzomib(mg/m <sup>2</sup> )	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona(mg)	40			40			40			40	
Lenalidomida	25 mg diarios										
	<b>Ciclo 13 en adelante<sup>a</sup></b>										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Día 3-7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22	Día 23-28
Carfilzomib(mg/m <sup>2</sup> )	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona(mg)	40			40			40			40	
Lenalidomida	25 mg diarios										

a Carfilzomib es administrado durante el Ciclo 18, la lenalidomida y dexametasona continúan de ahí en adelante.

Continuar el tratamiento hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Consulte la información para la prescripción de lenalidomida, dexametasona y otras medicaciones concomitantes, tales como el uso de anticoagulantes o la profilaxis con antiácidos, que pueden ser necesarios con esos agentes.

### **Modificaciones de la dosis por toxicidad**

La dosis debe ser modificada en caso de presentarse toxicidad severa o persistente. Las acciones recomendadas para la modificación de dosis de Carfilzomib se presentan en la Tabla 3. Ver la información de prescripción para lenalidomida y dexametasona, según corresponda.

Tabla 3: Modificaciones de la dosis durante el tratamiento para toxicidad con Carfilzomib

<b>Toxicidad hematológica</b>	<b>Acción sugerida</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Recuento de neutrófilos totales <math>&lt; 0,5 \times 10^9 / L</math>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la dosis.</li> <li>Si se recupera hasta <math>\geq 0,5 \times 10^9 / L</math>, seguir con el mismo nivel de dosis.</li> <li>Para caídas posteriores a <math>&lt; 0,5 \times 10^9 / L</math>, seguir las recomendaciones previas y considerar la reducción de un nivel de dosis al reiniciar Carfilzomib.<sup>a</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Plaquetas <math>&lt; 10 \times 10^9 / L</math> o evidencia de sangrado con trombocitopenia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la dosis.</li> <li>Si se recupera hasta <math>\geq 10 \times 10^9 / L</math> y/o se controla el sangrado, continuar con el mismo nivel de dosis.</li> <li>Para caídas posteriores a <math>&lt; 10 \times 10^9 / L</math>, seguir las recomendaciones anteriores y considerar la reducción de un nivel de dosis al reiniciar Carfilzomib.<sup>a</sup></li> </ul>
<b>Toxicidad renal</b>	<b>Acción sugerida</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Creatinina sérica <math>\geq 2 \times</math> línea de base, o</li> <li>Clearance de creatinina <math>&lt; 15 \text{ ml / min}</math>, o clearance de</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la dosis y continuar el seguimiento de la función renal (creatinina sérica o clearance de creatinina)</li> </ul>

creatinina disminuido a $\leq$ 50% del valor basal, o necesidad de la diálisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si es atribuible a Carfilzomib, reanudar cuando la función renal se haya recuperado hasta dentro del 25% de la línea de base; comenzar con una reducción de un nivel de dosis.<sup>a</sup></li> <li>• Si no es atribuible a Carfilzomib, la dosificación se reiniciara según criterio médico.</li> <li>• Para los pacientes en diálisis que reciben Carfilzomib, la dosis debe ser administrada después del procedimiento de diálisis.</li> </ul>
<b>Otras toxicidades no hematológicas</b>	<b>Acción sugerida</b>
• Toda otra toxicidad grave o potencialmente mortal. <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender hasta que remita o vuelva a la línea de base.</li> <li>• Considerar la posibilidad de reiniciar el próximo tratamiento programado con la reducción de un nivel de dosis de Carfilzomib.<sup>a</sup></li> </ul>

a Reducción de un nivel dosis se considera de 27 mg / m<sup>2</sup> a 20 mg / m<sup>2</sup> o de 20 mg / m<sup>2</sup> a 15 mg / m<sup>2</sup> .

b Grados 3 y 4 CTCAE

### **Reconstitución y preparación para la administración intravenosa**

Los viales de CALEFIR no contienen conservantes antimicrobianos y están destinados a un solo uso. Los viales sin abrir de CALEFIR son estables hasta la fecha de validez indicada en el envase cuando se almacenan en su empaque original entre 2 ° C y 8 ° C (36 ° F a 46 ° F). La solución reconstituida contiene CALEFIR a una concentración de 2 mg / mL. La cantidad de Carfilzomib contenida en un vial de dosis única (60 mg Carfilzomib) puede exceder la dosis requerida. Se debe tener precaución en el cálculo de la cantidad entregada para evitar la sobredosificación. Lea las instrucciones completas de preparación antes de la reconstitución. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

### **Reconstitución / Pasos de la preparación:**

1. Retirar el vial del refrigerador inmediatamente antes de su utilización.  
2. Calcular la dosis (mg / m<sup>2</sup>) y el número de viales de CALEFIR necesarios usando el área de superficie corporal del paciente (BSA) al inicio del estudio. Los pacientes con una BSA mayor a 2,2 m<sup>2</sup> deben recibir una dosis en base a una BSA de 2,2 m<sup>2</sup>. Los ajustes de dosis no necesitan ser realizados para cambios de peso menor o igual al 20%.

a. Asépticamente reconstituir cada vial inyectando lentamente 29 ml de agua estéril para inyectables USP, a través del tapón y dirigiendo la solución sobre la pared interior del vial para reducir la formación de espuma.



3. Dar vueltas con delicadeza y/o invertir el vial lentamente durante aproximadamente 1 minuto, o hasta disolución completa. NO AGITAR para evitar la formación de espuma. Ante la formación de espuma, dejar reposar hasta que la solución se asiente en el vial y la espuma formada desaparezca (aproximadamente 5 minutos), la solución debe ser transparente.

4. Inspeccione visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. El producto reconstituido debe ser una solución transparente, incolora y no debe ser administrada si se observa decoloración o partículas extrañas.

5. Desechar cualquier porción no utilizada remanente en el vial.

6. Opcionalmente, CALEFIR se puede administrar en bolsa intravenosa.

7. Cuando se administra en bolsa intravenosa, extraer la dosis calculada del vial y diluir en bolsa de intravenosa de 50 ml conteniendo dextrosa inyectable al 5%, USP.

La estabilidad de CALEFIR reconstituido en diversas condiciones se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Estabilidad del reconstituido CALEFIR

Condiciones de Almacenamiento de CALEFIR reconstituido	Estabilidad por envase <sup>a</sup>	
	Vial	Bolsa Intravenosa (D5W <sup>b</sup> )
Refrigerado (2 °C – 8 °C)	24 horas	24 horas
Temperatura ambiente (15 °C – 30 °C)	4 horas	4 horas

a El tiempo total entre la reconstitución y la administración no debe exceder 24 horas

b Dextrosa inyectable al 5%, USP

### **Uso en poblaciones específicas**

#### **Embarazo**

Categoría D de embarazo

Carfilzomib, un inhibidor del proteasoma, que por el mecanismo de acción de la droga causa daño fetal en animales y puede causar daño fetal en humanos. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que usen Carfilzomib. Se recomienda a las mujeres en edad reproductiva evitar el embarazo durante el tratamiento con Carfilzomib. Los beneficios y riesgos de Carfilzomib deben ser considerados cuando se prescriba Carfilzomib a mujeres embarazadas. Si se utiliza Carfilzomib durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada mientras toma este medicamento, el riesgo potencial para el feto debe ser informado al paciente.

Carfilzomib administrado por vía intravenosa a ratas y conejas preñadas durante el periodo de organogénesis no fue teratogénico en dosis de hasta 2 mg / kg / día en ratas y 0,8 mg / kg / día en conejos. Carfilzomib no fue teratogénico en ninguna de las dosis ensayadas. En conejos, se observó un aumento en la pérdida de preimplantación con dosis  $\geq 0,4$  mg / kg / día, y, un aumento de reabsorción temprana, pérdida post-implantación y disminución en el peso fetal a la dosis tóxica para la madre de 0,8 mg / kg / día. Las dosis de 0,4 y 0,8 mg / kg / día en conejos son de aproximadamente 20% y 40%, respectivamente, de la dosis recomendada en los seres humanos de 27 mg / m<sup>2</sup> en base al área de superficie corporal.

### **Lactancia**

No hay información sobre la presencia de Carfilzomib en leche humana, los efectos sobre el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre por Carfilzomib y los posibles efectos adversos de Carfilzomib sobre el lactante o la condición materna subyacente.

### **Fertilidad y Anticoncepción**

Carfilzomib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Es aconsejable la utilización de medidas anticonceptivas eficaces en mujeres con capacidad de reproducción para prevenir el embarazo durante el tratamiento con Carfilzomib y durante al menos 2 semanas después de la finalización de la terapia.

### **Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Carfilzomib en pacientes pediátricos.

Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona, no presenta diferencias generales en la eficacia entre los distintos grupos etarios. La incidencia de acontecimientos adversos graves es del 50% en los pacientes <65 años, del 70% en personas de 65 a 74 años, y del 74% en pacientes  $\geq 75$  años.

### **Insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa o pacientes en diálisis crónica. La farmacocinética y la seguridad de Carfilzomib no mostraron verse afectadas en pacientes con función renal normal, con insuficiencia renal leve, moderada o grave ni en pacientes en diálisis crónica. La farmacocinética de Carfilzomib no se vio influenciada por el grado de deterioro renal basal, incluyendo pacientes en diálisis. Siendo que la eliminación por diálisis de Carfilzomib no ha sido estudiada, el fármaco debe administrarse después de realizado el procedimiento de diálisis.

### **Insuficiencia hepática**

La seguridad, eficacia y farmacocinética de Carfilzomib no han sido evaluadas en pacientes con insuficiencia hepática basal.

### **Insuficiencia cardíaca**

La seguridad, eficacia y farmacocinética de Carfilzomib no han sido evaluadas en pacientes con insuficiencia cardíaca. Entendiéndose por insuficiencia cardíaca pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV conforme a la New York Heart Association o infarto de miocardio reciente (dentro de los últimos 3 a 6 meses).

### **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.

## **FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

CALEFIR puede ser administrado como mono terapia o en combinación con lenalidomida y dexametasona.

### **Como terapia combinada**

CALEFIR se administra por vía intravenosa como infusión durante 10 minutos o en 50 ml de solución de dextrosa al 5%, en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido de un período de reposo de 12 días. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de CALEFIR es de 20 mg/m<sup>2</sup> en el Ciclo 1 en los días 1 y 2. Si se tolera, se aumenta a la dosis objetivo de 27 mg/m<sup>2</sup> en el día 8 del Ciclo1. Desde el Ciclo 13, se omiten las dosis de los días 8 y 9. Se suspende el CALEFIR después del Ciclo 18. En los días 1-21 se toman 25 mg de lenalidomida por vía oral, y 40 mg de dexametasona por vía oral o por vía intravenosa en los días 1, 8, 15, y 22 de los ciclos de 28 días.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

### **Efectos tóxicos cardiacos**

Tras la administración de Carfilzomib se han producido reaparición o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca preexistente (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, disminución de la fracción de eyección), cardiomiopatía restrictiva, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, incluyendo muertes que pueden atribuirse al tratamiento. En estudios clínicos con Carfilzomib, estos eventos generalmente se produjeron temprano en el curso de la terapia con Carfilzomib (<5 ciclos). Muerte debido a paro cardíaco se ha producido un día después de la administración de Carfilzomib.

Discontinuar CALEFIR ante la aparición de eventos adversos cardíacos de grado 3 o 4 hasta la recuperación, y considerar si se debe reiniciar la terapia con reducción de 1 nivel de dosis en base a la evaluación riesgo/beneficio.

Si bien se requiere una hidratación adecuada antes de cada dosis en el ciclo 1, todos los pacientes también deben ser monitorizados para detectar señales de sobrecarga de volumen, especialmente los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca.

Ajustar la ingesta total de líquidos según criterio clínico en pacientes con insuficiencia cardíaca de base o que están en riesgo de insuficiencia cardíaca.

En pacientes mayores de 75 años de edad, el riesgo de insuficiencia cardíaca se ve incrementado. Los pacientes con NYHA clase III y IV insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, alteraciones de la conducción no controladas por los medicamentos no fueron elegibles para los ensayos clínicos. Estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de complicaciones cardíacas.

### **Fallo renal agudo**

Casos de fallo renal agudo se han producido en pacientes que recibieron Carfilzomib. Reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal (disfunción renal, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal) se han producido con una incidencia de aproximadamente 8% en un ensayo controlado aleatorio. Este riesgo es mayor en pacientes con una línea de base del clearance de creatinina reducida (calculada según la ecuación de Cockcroft y Gault).

Monitorear la función renal con la mediciones regulares de la creatinina sérica y / o clearance de creatinina estimado. Reducir la dosis o suspenderla según se considere apropiado.

### **Síndrome de lisis tumoral**

Casos de síndrome de lisis tumoral (SLT), incluyendo resultados fatales, han sido reportados en pacientes que recibieron Carfilzomib. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de SLT. Los pacientes deben estar bien hidratados antes de la administración de Carfilzomib en el Ciclo 1, y en los ciclos posteriores, según sea necesario. Considerar el uso de drogas para disminuir el ácido úrico en pacientes con riesgo de SLT. Realizar

pruebas para la pronta identificación de SLT durante el tratamiento y controlar rápidamente, considerar la interrupción de Carfilzomib hasta que se resuelva el SLT.

### **Toxicidad pulmonar**

Síndrome de distress respiratorio agudo (ARDS), insuficiencia respiratoria aguda, y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial se han producido en menos del 1% de los pacientes que recibieron Carfilzomib. Algunos eventos han sido mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por drogas, suspender Carfilzomib.

### **Hipertensión Pulmonar**

En aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con Carfilzomib se informó hipertensión arterial pulmonar (HAP) de grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar mediante ecografía cardíacas y/o otros exámenes, según se indica. Suspender Carfilzomib en caso de hipertensión pulmonar hasta que remita o vuelva a valores basales y considerar si se debe reiniciar Carfilzomib en base a la evaluación riesgo / beneficio.

### **Disnea**

Se informó disnea en el 28% de los pacientes tratados con Carfilzomib que fue de grado 3 o superior en el 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo insuficiencia cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender Carfilzomib hasta que la disnea de grado 3 o 4 remita o vuelva a valores basales. Considerar si reiniciar Carfilzomib en base a la evaluación riesgo / beneficio.

### **Hipertensión**

Hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva, se ha observado con Carfilzomib. Algunos de estos eventos han sido mortales. Vigilar la presión arterial regularmente en todos los pacientes. Si la hipertensión no puede ser controlada de forma adecuada, suspender Carfilzomib. Considerar si reiniciar Carfilzomib en base de una evaluación riesgo / beneficio.

### **Trombosis Venosa**

Eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se han observado con Carfilzomib. En estudios de Carfilzomib en combinación, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los primeros 12 ciclos fue de 13% en el grupo de Carfilzomib en combinación frente al 6% en el grupo de control. Se recomienda trombopprofilaxis según la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente, régimen de tratamiento, y estado clínico.

### **Reacciones de infusión**

Reacciones de infusión, incluyendo reacciones potencialmente mortales, se han producido en los pacientes que recibieron Carfilzomib. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, enrojecimiento facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad para respirar, hipotensión, síncope, opresión en el pecho o angina de pecho. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente después o hasta 24 horas después de la administración de Carfilzomib. Administrar dexametasona antes de la dosis de Carfilzomib para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones de infusión. Informar a los pacientes de los riesgos y síntomas y de la necesidad de ponerse en contacto con un médico inmediatamente de producirse síntomas de reacción a la infusión.

### **Trombocitopenia**

Carfilzomib causa trombocitopenia con bajo recuento de plaquetas entre el día 8 y el día 15 de cada ciclo de 28 días con recuperación de la línea de base por lo general al comienzo del siguiente

ciclo. La trombocitopenia se informó en aproximadamente el 40% de los pacientes en los ensayos clínicos con Carfilzomib. Supervisar el recuento de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con Carfilzomib. Reducir la dosis o suspender según el caso.

#### **Toxicidad hepática e insuficiencia hepática**

Casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales, han sido reportados (<1%) durante el tratamiento con Carfilzomib. Carfilzomib puede causar un aumento de las transaminasas séricas. Monitorear las enzimas hepáticas con regularidad. Reducir la dosis o suspender según el caso.

#### **Púrpura trombocitopénica trombótica / Síndrome urémico hemolítico**

Casos de síndrome de púrpura trombocitopénica trombótica / síndrome urémico hemolítico (PTT / SUH) incluyendo desenlace fatal se han reportado en pacientes que recibieron Carfilzomib. Vigilar los signos y síntomas de PTT / SUH. Si se sospecha el diagnóstico, suspender Carfilzomib y evaluar. Si se descarta el diagnóstico de PTT / SUH, Carfilzomib puede ser reiniciado. La seguridad de reiniciar la terapia con Carfilzomib en pacientes que experimentaron PTT / SUH previamente se desconoce.

#### **Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)**

Casos de PRES han sido reportados en pacientes recibiendo Carfilzomib. El Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES), anteriormente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS), es un desorden neurológico raro, el cual se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia, y otras perturbaciones visuales y neurológicas, junto con hipertensión. El diagnóstico se confirma por imagen neuro-radiológica (MRI). Suspender Carfilzomib si hay sospecha de PRES. No se conoce la seguridad de reiniciar la terapia de Carfilzomib en pacientes que experimentaron PRES previamente.

#### **Toxicidad embrio-fetal**

CALEFIR puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada según su mecanismo de acción y los resultados en animales. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que usen Carfilzomib. Carfilzomib causó toxicidad embrio-fetal en conejos gestantes a dosis que fueron más bajas que en los pacientes que recibieron la dosis recomendada. Se debe advertir a las mujeres con capacidad de reproducción evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con Carfilzomib. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada mientras toma este medicamento, la paciente debe ser informada del daño potencial para el feto.

#### **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 Carfilzomib y evaluar los pacientes con posible PTT/SUH. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SUH, se puede reiniciar Carfilzomib. Se desconoce la seguridad del reinicio del tratamiento con Carfilzomib en pacientes que anteriormente padecieron PTT/SUH.

### **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN.**

Carfilzomib se metaboliza principalmente a través de actividades de peptidasa y la epóxido hidrolasa, y como resultado, el perfil farmacocinético de Carfilzomib es poco probable de ser afectados por la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 e inductores. Carfilzomib no se espera que influya en la exposición de otras drogas.

## **RESUMEN DEL PERFIL DE SEGURIDAD**

### **Medición de la eficacia**

Teniendo en cuenta que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica médica.

### **Experiencia de seguridad con Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple.**

La seguridad de Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona (KRd) se evaluó en similares de mercado un estudio aleatorizado de etiqueta abierta en pacientes con mieloma múltiple recidivante. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección de ensayos clínicos. La mediana del número de ciclos iniciados fue de 22 ciclos para los pacientes en tratamiento con KRd y 14 ciclos con Rd.

Las muertes debidas a eventos adversos dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier terapia con KRd se produjeron en 27/392 (7%) de los pacientes en comparación con 27/389 (7%) de los pacientes que fallecieron debido a eventos adversos dentro de los 30 días siguientes a la última dosis de cualquier terapia Rd. La causa más común de muertes de pacientes (%) en ambos brazos (KRd vs. Rd) incluyen causas cardíacas 10 (3%) vs 7 (2%), infecciones 9 (2%) vs. 10 (3%), causas renales 0 (0%) vs. 1 (<1%), y otros eventos adversos 9 (2%) frente a 10 (3%) respectivamente. Eventos adversos graves se registraron en el 60% de los pacientes en terapia con KRd y en el 54% de los pacientes en el brazo Rd. Los acontecimientos adversos graves más comunes en el brazo KRd en comparación con el brazo de Rd fueron neumonía (14% vs. 11%), infección del tracto respiratorio (4% vs. 1,5%), pirexia (4% vs. 2%), y embolia pulmonar (3% vs. 2%). Las interrupciones del tratamiento debidas a cualquier evento adverso fueron del 26% para KRd contra 25% en el grupo Rd. Los eventos adversos que provocaron la interrupción del tratamiento con Carfilzomib ocurrieron en el 12% de los pacientes y los eventos más frecuentes fueron neumonía (1%), infarto de miocardio (0,8%) e infección del tracto respiratorio superior (0,8%).

### **Posibles reacciones adversas**

- Toxicidad cardíaca
- Fallo renal agudo
- Síndrome de lisis tumoral
- Toxicidad pulmonar
- Hipertensión pulmonar
- Disnea
- Hipertensión
- Trombosis venosas
- Reacciones a la perfusión
- Trombocitopenia
- Toxicidad hepática e insuficiencia hepática
- Síndrome Urémico Hemolítico / Púrpura Trombocitopénica Trombótica
- Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)

## Reacciones adversas frecuentes

Eventos adversos comunes ( $\geq 10\%$ )

Eventos adversos ocurridos en los primeros 12 ciclos de tratamiento con Carfilzomib que se produjeron a una tasa del 10% o mayor, se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Eventos adversos más comunes ( $\geq 10\%$ ) ocurridos en ciclos 1-12 (Terapia Combinada)

Sistema de Clasificación de Órganos	Brazo KRd(N = 392)		Brazo Rd(N = 389)	
	Cualquier Grado	$\geq$ Grado 3	Cualquier Grado	$\geq$ Grado 3
<b>Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático</b>				
Anemia	138 (35%)	53 (14%)	127 (33%)	47 (12%)
Neutropenia	124 (32%)	104 (27%)	115 (30%)	89 (23%)
Trombocitopenia	100 (26%)	58 (15%)	75 (19%)	39 (10%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	115 (29%)	7 (2%)	105 (27%)	12 (3%)
Constipación	68 (17%)	0	53 (14%)	1 (0%)
Náusea	60 (15%)	1 (0%)	39 (10%)	3 (1%)
<b>Trastornos Generales y condiciones en el Lugar de Administración</b>				
Fatiga	109 (28%)	21 (5%)	104 (27%)	20 (5%)
Pirexia	93 (24%)	5 (1%)	64 (17%)	1 (0%)
Edema Periférico	63 (16%)	2 (1%)	57 (15%)	2 (1%)
Astenia	53 (14%)	11 (3%)	46 (12%)	7 (2%)
<b>Infecciones e Infestaciones</b>				
Infección del Trato Respiratorio Superior	85 (22%)	7 (2%)	52 (13%)	3 (1%)
Nasofaringitis	63 (16%)	0	43 (11%)	0
Bronquitis	54 (14%)	5 (1%)	39 (10%)	2 (1%)
Neumonía a	54 (14%)	35 (9%)	43 (11%)	27 (7%)
<b>Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición</b>				
Hipokalemia	78 (20%)	22 (6%)	35 (9%)	12 (3%)
Hipocalcemia	55 (14%)	10 (3%)	39 (10%)	5 (1%)
Hiper glucemia	43 (11%)	18 (5%)	33 (9%)	15 (4%)
<b>Trastornos de Musculo Esquelético y del Tejido Conjuntivo</b>				
Espasmos Musculares	88 (22%)	3 (1%)	73 (19%)	3 (1%)
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Neuropatías Periféricas NEC b	43 (11%)	7 (2%)	37 (10%)	4 (1%)
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>				
Insomnio	63 (16%)	6 (2%)	50 (13%)	8 (2%)
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	85 (22%)	1 (0%)	46 (12%)	0
Disnea c	70 (18%)	9 (2%)	58 (15%)	6 (2%)
<b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>				
Sarpullido	45 (12%)	5 (1%)	53 (14%)	5 (1%)
<b>Trastornos Vasculares</b>				
Eventos embólicos y tromboticos, Venosos d	49 (13%)	16 (4%)	22 (6%)	9 (2%)
Hipertensión e	41 (11%)	12 (3%)	15 (4%)	4 (1%)

Krd = Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona en dosis bajas; Rd = lenalidomida y dexametasona en dosis bajas  
a neumonía incluye los términos recomendados de neumonía, bronconeumonía

b neuropatías periféricas NEC incluye los términos recomendados HLT neuropatías periféricas NEC

c disnea incluye términos recomendados de disnea, disnea por esfuerzo

d eventos embólico y trombóticos venosos, incluyen términos recomendados en MedDRA SMQ búsqueda reducida al ámbito de eventos embólico y trombóticos, venosos, e hipertensión incluye términos recomendados de hipertensión, crisis hipertensiva, urgencia hipertensiva

Hubieron 274 (70%) pacientes en el grupo que recibieron el tratamiento KRd más allá del ciclo 12. No hubieron nuevos eventos adversos clínicamente relevantes en los ciclos de tratamiento posteriores.

### **Eventos adversos que ocurrieron con una frecuencia <10%**

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, linfopenia,
- Trastornos cardíacos: paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, dolor de muelas
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: escalofríos, reacción de infusión en el lugar de inyección, fallo multiorgánico, dolor
- Infecciones e infestaciones: gripe, sepsis, infecciones del tracto urinario, infecciones virales
- Trastornos metabólicos y nutricionales: deshidratación, hiperkalemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos del musculo esquelético y del tejido conjuntivo: debilidad muscular, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, parestesia, sordera
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirio
- Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, daño renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, embolia pulmonar, edema pulmonar
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, hipotensión

Las reacciones adversas de Grado 3 o superior que se produjeron durante los ciclos 1-12 con diferencia sustancial ( $\geq 2\%$ ) entre los dos brazos fueron neutropenia, trombocitopenia, hipokalemia, e hipofosfatemia.

### ***Anomalías de laboratorio***

La Tabla 6 describe las anomalías de laboratorio de grado 3-4 reportadas en una taza del  $\geq 10\%$  en el grupo KRd para los pacientes que recibieron la terapia de combinación.

Tabla 6: Anomalías de Laboratorio Grado 3-4 ( $\geq 10\%$ ) en los ciclos 1-12. (Terapia de combinación)

<b>Anormalidades de Laboratorio</b>	<b>KRd (N = 392)</b>	<b>Rd (N = 389)</b>
Disminución de Linfocitos	182 (46%)	119 (31%)
Disminución de Recuento Absoluto de Neutrófilos	152 (39%)	140 (36%)
Disminución de Fosforo	122 (31%)	106 (27%)
Disminución de Plaquetas	101 (26%)	59 (15%)
Disminución del recuento total de células blancas de la sangre	97 (25%)	71 (18%)
Disminución de hemoglobina	58 (15%)	68 (18%)
Disminución de Potasio	41 (11%)	23 (6%)

Krd = Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona en dosis bajas; Rd = lenalidomida y dexametasona en dosis bajas

### **Experiencia post-comercialización**

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en la experiencia post-comercialización con Carfilzomib. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco: deshidratación, púrpura trombocitopénica trombótica / síndrome urémico hemolítico (PTT / SUH), síndrome de lisis tumoral incluyendo resultados fatales, y síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES).

### **SOBREDOSIS**

La aparición aguda de escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia y linfopenia se ha reportado luego de una dosis de 200 mg de Carfilzomib administrados por error.

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis Carfilzomib. En caso de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado, específicamente para los efectos secundarios y/o reacciones adversas enumeradas en Reacciones Adversas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:  
 HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ - TELEFONO: (011) 4962-6666/2247  
 HOSPITAL A. POSADAS - TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **Propiedades farmacodinámicas**

La administración intravenosa carfilzomib produjo la supresión de la actividad de tipo quimotripsina (CT-L) del proteasoma, cuando se mide en sangre 1 hora después de la primera dosis. Una dosis de carfilzomib  $\geq 15$  mg / m<sup>2</sup>, con o sin lenalidomida y dexametasona indujo una inhibición  $\geq 80\%$  de la actividad CT-L del proteasoma. Adicionalmente, una dosis de carfilzomib, 20 mg / m<sup>2</sup> por vía intravenosa como agente único, dio como resultado una inhibición media del polipéptido de bajo peso molecular tipo 2 (LMP2) y del complejo multicatalítico endopeptidasa tipo 1 (MECL1) subunidades del proteasoma que van del 26% al 32 % y 41% a 49%, respectivamente. La inhibición del proteasoma se mantiene durante  $\geq 48$  horas después de la primera dosis de carfilzomib para cada semana de dosificación.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico. Código ATC: L01XX45

### **Mecanismo de acción**

Carfilzomib es un tetrapeptidil-epóxido modificado inhibidor irreversible del proteasoma que se une a treonina-N-terminales de los sitios activos del proteasoma 20S y al núcleo proteolítico del proteasoma 26S.

Carfilzomib tenía actividad antiproliferativa y proapoptótica in vitro en células de tumores sólidos y hematológicos. En animales, carfilzomib inhibe la actividad proteasoma en la sangre y el tejido y retrasa el crecimiento tumoral en modelos de mieloma múltiple, hematológicas y tumores sólidos.

### **Propiedades farmacocinéticas**

La C<sub>max</sub> y el AUC después de una dosis intravenosa única de 27 mg / m<sup>2</sup> fueron de 4232 ng / ml y 379 ng • h / ml, respectivamente. Después de dosis repetidas de carfilzomib de 15 y 20 mg / m<sup>2</sup>, la exposición sistémica (AUC) y la vida media fueron similares en los días 1 y 15 o 16 del ciclo 1, lo que sugiere que no hubo acumulación sistémica de carfilzomib. En dosis de entre 20 y 36 mg / m<sup>2</sup>, se observó un aumento de exposición dependiente de la dosis.

### **Distribución**

El volumen medio en estado estacionario de distribución de una dosis de 20 mg / m<sup>2</sup> de carfilzomib fue de 28 L. Cuando se analizó in vitro, la unión promedio de carfilzomib a las proteínas de plasma humano fue del 97% en el intervalo de concentración de 0,4-4 micromolar.

### **Metabolismo**

Carfilzomib se metaboliza rápida y extensamente. Los metabolitos predominantes fueron medidos en el plasma humano y la orina, y generados in vitro por hepatocitos humanos, estos fueron fragmentos péptidicos y el diol carfilzomib, lo que sugiere que la descomposición de la peptidasa y la hidrólisis del epóxido fueron las principales vías de metabólicas. Mecanismos mediados por Citocromo-P450 jugaron un papel de menor importancia en el metabolismo general del carfilzomib. Los metabolitos no tienen actividad biológica conocida.

### **Eliminación**

Después de la administración intravenosa de una dosis  $\geq$  15 mg / m<sup>2</sup>, carfilzomib se elimina rápidamente de la circulación sistémica con una vida media de  $\leq$  1 hora en el día 1 del ciclo 1. El clearance sistémico osciló desde 151 hasta 263 L / hora, superado el flujo sanguíneo hepático, lo que sugiere que carfilzomib fue eliminado en gran medida por vías extrahepáticas. En 24 horas, aproximadamente el 25% de la dosis administrada de carfilzomib fue excretada por la orina en forma de metabolitos. La excreción urinaria y fecal del compuesto original fue insignificante (0,3% de la dosis total).

### **Poblaciones especiales**

**Edad:** Los análisis farmacocinéticos de poblacionales que incluyeron pacientes que van desde 35 a 87,6 años de edad indican que la farmacocinética de carfilzomib no están influenciados por la edad.

**Género:** Los análisis farmacocinéticos poblacionales indican que la farmacocinética decarfilzomib no se ven influidos por el género.

**Insuficiencia hepática:** No hay estudios específicos se han completado en los pacientes con insuficiencia hepática.

**Insuficiencia renal:** En un estudio farmacocinético llevado a cabo en 50 pacientes con mieloma múltiple que presentaban diversos grados de insuficiencia renal (según clearance de creatinina

(CLcr): función normal (CLcr > 80 ml / min, n = 12), insuficiencia leve (CLcr 50-80 ml / min, n = 12), insuficiencia moderada (CLcr 30-49 ml / min, n = 10), insuficiencia grave (CLcr < 30 ml / min, n = 8), y diálisis crónica (n = 8)). Carfilzomib, como agente único, se administró por vía intravenosa durante 2 a 10 minutos, en dos días consecutivos por semana durante tres semanas (días 1, 2, 8, 9, 15, y 16), seguido de un período de descanso de 12 días cada 28 días. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 15 mg / m<sup>2</sup>, lo que podría ser aumentado a 20 mg / m<sup>2</sup> a partir de Ciclo 2 si 15 mg / m<sup>2</sup> fue bien tolerado en el Ciclo 1. En este estudio, el estado de la función renal no tuvo ningún efecto sobre la eliminación o la exposición de carfilzomib después de la administración de una dosis única o repetida

**Citocromo P450:** En un estudio in vitro utilizando microsomas de hígado humano, carfilzomib mostró una inhibición directa pero modesta (K<sub>i</sub> = 1,7 micromolar) y tiempo-dependiente (K<sub>i</sub> = 11 micromolar) del citocromo humano CYP3A4 / 5. Los estudios in vitro indican que carfilzomib no induce CYP1A2 y CYP3A4 humana en cultivos de hepatocitos humanos frescos. Los mecanismos mediados por Citocromo P450 juegan un papel de menor importancia en el metabolismo general de carfilzomib. Un ensayo clínico con 17 pacientes utilizando midazolam oral como marcador de la función de CYP3A demostró que la farmacocinética de midazolam no se vio afectada por la administración concomitante carfilzomib. Carfilzomib no parece inhibir la actividad de CYP3A4/5 y/o afectar a la exposición de los sustratos de CYP3A4/5.

**P-gp:** Carfilzomib es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp). In vitro, carfilzomib inhibe el transporte de eflujo de digoxina sustrato de la P-gp en un 25% en un sistema monocapa Caco-2. Sin embargo, dado que Carfilzomib se administra por vía intravenosa y se metaboliza ampliamente, es poco probable que la farmacocinética de Carfilzomib resulte afectada por los inhibidores o inductores de P-gp.

## **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con carfilzomib. Carfilzomib fue clastogénico en el ensayo de aberración cromosómica in vitro en linfocitos de sangre periférica. Carfilzomib no fue mutagénico en pruebas bacterianas in vitro de mutación inversa (Ames) y no fue clastogénico en el ensayo de micronúcleos en médula ósea de ratón in vivo.

No se han realizado estudios de fertilidad con carfilzomib. No se observaron efectos sobre los tejidos reproductores durante estudios de toxicidad en ratas y monos con dosis repetidas durante 28 días o en los estudios de toxicidad crónica de 6 meses en ratas y 9 meses en monos.

### **Toxicología y / o farmacología**

Los monos a los cuales se les administró una sola dosis intravenosa en bolo de carfilzomib de 3 mg / kg (aproximadamente 1,3 veces la dosis recomendada en humanos de 27 mg / m<sup>2</sup> en base al área de superficie corporal) experimentaron hipotensión, aumento del ritmo cardíaco, y aumento de los niveles séricos de troponina-T. La administración intravenosa en bolo de dosis repetidas de carfilzomib ≥ 2 mg / kg / dosis en ratas y 2 mg / kg / dosis en monos utilizando esquemas de dosificación similares a los utilizados clínicamente resultó en aumento de la mortalidad debida a toxicidad cardiovascular (insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, la acumulación de líquido pericárdico, la hemorragia cardíaca / degeneración), gastrointestinal (necrosis / hemorragia), renal (glomerulonefropatía, necrosis tubular, disfunción) y pulmonar (hemorragia / inflamación). Una dosis de 2 mg / kg / dosis en ratas es aproximadamente la mitad de la dosis recomendada en seres humanos de 27 mg / m<sup>2</sup> basa en el área de superficie corporal. La dosis de 2 mg / kg / dosis en monos es aproximadamente equivalente a la dosis recomendada en los seres humanos en base a la superficie corporal.

## **PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Los viales sin abrir deben almacenarse refrigerado (entre 2 ° C y 8 ° C). Conservar en el envase original protegido de la luz.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Elaborado en: Panamá 2121, Martínez, Buenos Aires, República Argentina,  
Nazarre 3446/54, CABA, República Argentina.

Comercializado por: Laboratorios Aspen S.A., Remedios 3439, C1407HJC CABA.  
Directora Técnica: Lorena Durante Farmacéutica. Matrícula 13.291  
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°  
Fecha de última revisión:



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144337595



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Proyecto de rótulo

**CALEFIR**  
**CARFILZOMIB 60 mg**  
Polvo liofilizado estéril para solución inyectable intravenosa  
Uso único

**Lote:**

**Vencimiento:**

**Laboratorios Aspen S.A.**



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144337595



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Proyecto de rótulo

**CALEFIR**  
**CARFILZOMIB 60 mg**  
Polvo liofilizado estéril para solución inyectable intravenosa  
Uso único

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**Fórmula:** Principio activo: Carfilzomib 60 mg.

Excipientes: Sulfobutileter beta ciclodextrina 3000 mg  
Ácido cítrico anhidro 57,70 mg  
Hidróxido de sodio c.s.p. Ph 3,5

**Lote:**

**Vencimiento:**

**Posología:** Ver prospecto adjunto

**Conservación:** Los viales sin abrir deben almacenarse refrigerado (entre 2 ° C y 8 ° C). Conservar en el envase original protegido de la luz.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

**Laboratorios Aspen S.A.**  
**Remedios 3439/43, CABA**

Elaborado en: Panamá 2121, Martínez, Buenos Aires, República Argentina,  
Nazarre 3446/54, CABA, República Argentina.

Directora Técnica: Lorena Durante Farmacéutica. Matrícula 13.291

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° xx.xxx

Fecha de última revisión:



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144337595



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



9 de mayo de 2022

**DISPOSICIÓN N° 3518****CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59659****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000226-18-4****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

CARFILZOMIB 60 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

669971

SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685Tel. (+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, 09 DE MAYO DE 2022.-

**DISPOSICIÓN N° 3518**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 59659**

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: LABORATORIOS ASPEN SA

N° de Legajo de la empresa: 6903

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: CALEFIR

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

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

CARFILZOMIB 60 mg
-------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

ACIDO CITRICO ANHIDRO 57,7 mg SULFOBUTILETER BETA CICLODEXTRINA 3000 mg HIDROXIDO DE SODIO c.s.p. pH 3,5
--

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 VIAL POR 50 ML

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE POR 1 VIAL POR 50 ML

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR REFRIGERADO ENTRE 2 Y 8ºC, CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HORAS

Forma de conservación, desde: 2º C Hasta: 8º C

Otras condiciones de conservación: EL PRODUCTO RECONSTITUIDO CON AGUA ESTERIL ES FISICOQUÍMICAMENTE ESTABLE POR 24 HORAS REFRIGERADO (2-8ºC) O 4 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE (15-30ºC) CONSERVADO EN EL VIAL. EL PRODUCTO DILUIDO CON DEXTROSA AL 5% ES FISICOQUÍMICAMENTE ESTABLE HASTA 24 HORAS REFRIGERADO (2-8ºC) Y HASTA 4 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE (15-30ºC) CONSERVADO EN LA BOLSA INTRAVENOSA DE PERFUSIÓN.

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: L01XX45

Acción terapéutica: AGENTE ANTINEOPLASICO

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Calefir 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
GP PHARMA SA	10410/16	PANAMA 2121	MARTINEZ - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX SA	1303/16	NAZARRE 3446/54	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
GP PHARMA SA	10410/16	PANAMA 2121	MARTINEZ - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX SA	1303/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c)Acondicionamiento secundario:

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GP PHARMA SA	10410/16	PANAMA 2121	MARTINEZ - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX SA	1303/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS ASPEN S.A.	DI-2019-4751-APN-ANMAT#MS	REMEDIOS 3439/43	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: 1-0047-2000-000226-18-4



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