



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-4155-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 27 de Mayo de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000021-19-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000021-19-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS IMA SAIC 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 IMA SAIC 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 CARLFIX® 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 IMA SAIC.

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 - 05/04/2022 12:37:12, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 05/04/2022 12:37:12, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 10/11/2020 19:43:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 10/11/2020 19:43:51.

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 IMA SAIC deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 26/04/2022 13:14:19 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° 1-0047-2000-000021-19-1

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.05.27 12:16:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.27 12:16:05 -03:00

PROYECTO

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CARLFIX®
CARFILZOMIB 60 mg
Polvo liofilizado para Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea esta guía de CARLFIX® detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.

Si tiene alguna duda, consúltelo a su médico.

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

Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave, o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es CARLFIX® y para qué se utiliza?

CARLFIX® contiene un principio activo llamado Carfilzomib. **CARLFIX®** es un medicamento que se utiliza para tratar a pacientes con Mieloma Múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo para esta enfermedad. El Mieloma Múltiple es un cáncer de las células plasmáticas (un tipo de glóbulo blanco)-que produce unas proteínas llamadas inmunoglobulinas).

Carfilzomib es un inhibidor del proteasoma. Los proteasomas tienen un papel importante en la función y crecimiento de las células en la degradación de proteínas que ya no son necesarias o que están dañadas. **CARLFIX®** bloquea los proteasomas, lo cual puede conducir a una excesiva acumulación de proteínas dentro de las células y puede causar la muerte en algunas células, especialmente en las cancerosas, ya que son más propensas a contener una mayor cantidad de proteínas anormales.

CARLFIX® puede ser administrado solo, en combinación con lenalidomida y dexametasona, con dexametasona y daratumumab o solo con dexametasona. Lenalidomida, daratumumab y dexametasona son otros medicamentos utilizados para tratar el Mieloma Múltiple.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar CARLFIX®?

Advertencias y Precauciones

Antes de utilizar **CARLFIX®**, su médico necesita saber si usted tiene alguno de los problemas que se mencionan a continuación. Si se ve afectado por alguno de los mismos, hable con su médico antes de utilizar **CARLFIX®**. Usted podría necesitar pruebas adicionales para comprobar el correcto funcionamiento de su corazón, riñones e hígado.

- Si tiene problemas en el corazón, incluyendo historia de dolor de pecho (angina de pecho), ataque de corazón, ritmo cardíaco irregular, o si alguna vez ha tomado un medicamento para el corazón
- Si tiene problemas en los pulmones, incluyendo falta de aire en reposo o con la actividad (disnea)
- Si tiene problemas en los riñones, incluyendo insuficiencia renal o si alguna vez ha recibido diálisis
- Si tiene problemas de hígado, incluyendo antecedentes de hepatitis, hígado graso o si alguna vez le han dicho que su hígado no está funcionando correctamente.
- Si presenta un sangrado inusual de una lesión (incluyendo hematomas), como puede ser una lesión que no deja de sangrar en una cantidad de tiempo normal, lo que puede indicar que tiene un bajo número de plaquetas en sangre.
- Coágulos en las venas (trombosis)

- Si presenta cualquier otra condición médica importante por la cual fue hospitalizado o recibió medicamentos.

Condiciones de las que necesita estar informado

CARLFIX® puede empeorar algunas condiciones o causar efectos secundarios graves. Informe inmediatamente a su médico si presenta alguna de las situaciones mencionadas a continuación:

- Si tiene dolor en el pecho, dificultad para respirar o si presenta hinchazón de tobillos y pies, los cuales pueden ser síntomas de problemas cardíacos
- Si tiene dificultad para respirar, incluyendo falta de aire en reposo o con actividad o tos, respiración rápida, falta de aire (disnea), sibilancias o tos, pueden ser signos de toxicidad pulmonar
- Si tiene presión arterial extremadamente alta, dolor en el pecho, dolor severo de cabeza, confusión, visión borrosa, náuseas y vómitos, o ansiedad severa, puede presentar signos de una condición conocida como crisis hipertensiva
- Si tiene dificultad para respirar en actividades diarias o en reposo, latidos irregulares del corazón, pulso acelerado, cansancio, mareos y desmayos, puede presentar signos de una condición conocida como hipertensión pulmonar
- Si presenta hinchazón de tobillos, pies y manos, pérdida de apetito, menor volumen de orina o análisis de sangre anormal podría presentar problemas renales o insuficiencia renal
- Si presenta análisis de la función renal anormales, latidos cardíacos irregulares o insuficiencia renal puede estar afectado por un cuadro llamado Síndrome de lisis tumoral, el cual puede ser causado por la destrucción rápida de las células tumorales
- Si presenta una reacción a la infusión de **CARLFIX®** que puede incluir los siguientes síntomas: fiebre, escalofríos o temblores, dolor en la articulaciones, dolor muscular, enrojecimiento facial o hinchazón, debilidad, falta de aire, presión arterial baja, desmayos, rigidez o dolor en el pecho Si presenta hematomas o sangrado inusual, como una herida que no deja de sangrar en una cantidad normal en el tiempo o sangrado interno evidenciable mediante tos con sangre, vómito con sangre, materia fecal oscura o con sangre roja rutilante
- Si presenta dolor en una pierna (el cual puede ser síntoma de coágulos de sangre en las venas profundas de la pierna), dolor de pecho o dificultad al respirar (el cual puede ser un síntoma de coágulos en los pulmones)
- Si presenta problemas hepáticos, incluyendo insuficiencia hepática, que puede causar coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia), dolor abdominal o hinchazón, náuseas o vómitos
- Si presenta sangrado, hematomas, debilidad, confusión, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea e insuficiencia renal aguda, puede presentar señales de una condición conocida como microangiopatía trombótica
- Si tiene dolor de cabeza, confusión, convulsiones, pérdida de la visión y presión arterial alta (hipertensión), puede presentar una condición neurológica conocida como Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

Usted debe estar al tanto de ciertos síntomas mientras está utilizando **CARLFIX®** para reducir el riesgo de cualquier problema (ver ítem, 4- ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Carfilzomib)

Su médico lo examinará y revisará su historial médico completo. Usted será controlado durante todo el tratamiento. Le realizarán pruebas de sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con **CARLFIX®**. Esto es para controlar que sus células sanguíneas, su hígado y sus riñones están funcionando adecuadamente. Antes de utilizar **CARLFIX®**, su médico o profesional de la salud se asegurará que está recibiendo una cantidad adecuada de líquidos.

Para más información, lea el prospecto de todos los medicamentos que utiliza junto a **CARLFIX®** para poder comprender la información relacionada con los mismos.

No utilice **CARLFIX®** si usted es alérgico al Carfilzomib o a cualquiera de los excipientes de este medicamento (ver ítem 7)

Uso de CARLFIX® con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta, como vitaminas o remedios a base de hierbas.

Informe a su doctor si está utilizando medicamentos para prevenir el embarazo, tales como anticonceptivos orales u otros anticonceptivos hormonales, ya que puede que no sean adecuados junto al tratamiento con **CARLFIX®**.

Embarazo, lactancia y anticoncepción

Mujeres en tratamiento con CARLFIX®

CARLFIX® no se debe administrar si usted está tratando de quedar embarazada o si está embarazada.

El tratamiento de **CARLFIX®** no ha sido evaluado en mujeres embarazadas y se desconoce si en humanos, **CARLFIX®** pasa a la leche materna.

Durante el tratamiento y luego de 30 días posteriores a finalizar el tratamiento con **CARLFIX®**, deben emplearse métodos anticonceptivos confiables para asegurarse de no quedar embarazada. Si está embarazada, tiene intención de quedar embarazada o está en período de lactancia, consulte a su médico antes de recibir este medicamento. Si cree que podría estar embarazada, comuníquese con su médico inmediatamente. No se recomienda el tratamiento con **CARLFIX®** durante el embarazo o la lactancia. Es importante informarle a su médico si está amamantando o planea hacerlo.

Hombres en tratamiento con CARLFIX®

Durante el tratamiento y luego de 90 días posteriores a finalizar el tratamiento con **CARLFIX®**, deben emplearse métodos anticonceptivos confiables (por ejemplo, preservativos), para asegurar que su pareja no quede embarazada. Consúltelo a su médico los métodos anticonceptivos más confiables. Si su pareja queda embarazada mientras está recibiendo **CARLFIX®** o dentro de los 90 días, luego de finalizar el tratamiento, comuníquese con su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes tratados con **CARLFIX®** pueden experimentar fatiga, mareos, desmayos y/o disminución de la presión arterial. Esto puede afectar su capacidad para conducir o manejar maquinarias. Si presenta alguno de los síntomas mencionados, no conduzca o maneje herramientas o máquinas.

3. ¿Cómo utilizar CARLFIX®?

CARLFIX® será administrado por un profesional de la salud, **CARLFIX®** será infundido por vena, 2 días seguidos, cada semana, por 3 semanas, seguido de una semana sin tratamiento. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Esto significa que **CARLFIX®** será administrado en los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días.

Cuando **CARLFIX®** 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 de su altura y peso (área de superficie corporal). Su médico determinará la dosis de **CARLFIX®** que debe recibir.

La mayoría de los pacientes recibirán tratamiento con **CARLFIX®** hasta que la enfermedad progrese, aunque también puede ser suspendido si experimenta eventos adversos que no se pueden controlar.

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

En caso de duda sobre el uso de **CARLFIX®** consúltelo con su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de CARLFIX®?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los experimenten. Sin embargo, asegúrese de contactar a su médico si presenta cualquiera de los siguientes efectos adversos o si nota cualquier otro efecto adverso no mencionado a continuación:

Sistema de órganos	Efectos adversos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio (fatiga), fiebre, hinchazón de las manos, pies o tobillos, debilidad muscular, escalofríos, pirexia, mareos, dolor, astenia, reacción en el sitio de infusión (dolor, enrojecimiento o hinchazón donde recibió la inyección en su vena), falla multiorgánica, dolor de pecho
Trastornos de la sangre	Disminución de las plaquetas (trombocitopenia) que puede causar hematomas o sangrado, disminución de glóbulos rojos (anemia) que puede causar cansancio y fatiga, aumento de la creatinina en sangre, neutropenia febril, disminución de glóbulos blancos que puede reducir su capacidad para combatir infecciones y puede estar asociada con fiebre; microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/ Síndrome urémico hemolítico (TTP/ SUH), que puede causar los siguientes síntomas: sangrado, hematomas, debilidad, confusión, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea, e insuficiencia renal aguda.
Trastornos del sistema linfático	Edema periférico
Trastornos vasculares	Presión arterial alta (hipertensión), presión arterial baja (hipotensión), coágulos sanguíneos en las venas (trombosis venosa profunda), presión arterial extremadamente alta (crisis hipertensiva)
Trastornos cardíacos	Enfermedades del corazón incluyendo, infarto de miocardio 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 que recubre el corazón (derrame pericárdico); inflamación e irritación de la membrana que recubre el corazón (pericarditis)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dificultad para respirar, tos, tos con flema, hemorragia nasal, cambios en la voz o ronquera, líquido en los pulmones, coágulo de sangre en los pulmones, dolor de garganta, sibilancias, dificultad para respirar, respiración rápida, sangrado en los pulmones
Trastornos oculares	Cataratas, visión borrosa
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, constipación, dispepsia, dolor de muelas, perforación gastrointestinal, sangrado en el estómago y los intestinos
Trastornos hepáticos	Insuficiencia hepática u otros problemas hepáticos incluyendo un aumento de las enzimas hepáticas, bilirrubina, o ácidos biliares en la sangre

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	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, fosfato en la sangre y conducir a la insuficiencia renal aguda), disminución del apetito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares, dolor de músculo torácico, dolor muscular, dolor de extremidades manos o pies, dolor en las articulaciones, dolor de espalda, dolor de huesos, debilidad muscular
Trastornos del 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 (SEPR) con síntomas como dolores de cabeza, confusión, convulsiones, pérdida de la visión y presión arterial alta (hipertensión), sangrado en el cerebro.
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad, dificultad para dormir (insomnio)
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda
Trastornos de piel y tejidos subcutáneos	Erupción cutánea, picazón en la piel, enrojecimiento de la piel, aumento de la sudoración, dolor, hinchazón, irritación o molestias en el lugar de la infusión
Infecciones e infestaciones	Secreción nasal o congestión nasal, dolor de garganta, inflamación de la nariz y la garganta, infección del tracto respiratorio, bronquitis, gripe, neumonía, infección del tracto urinario, infección sistémica incluyendo infección en la sangre (sepsis), síndrome urémico hemolítico (SUH), infección viral
Anormalidades de laboratorio	Análisis de función renal anormales, análisis de la 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 fosfato

Si alguno de los eventos adversos se agrava, o si nota cualquier evento adverso no mencionado en esta guía, informe de inmediato a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Sobredosificación con CARLFIX®

Luego de una dosis de 200 mg de **CARLFIX®**, administrado por error, se ha reportado la aparición de escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia y linfopenia. No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de **Carfilzomib**. Ante una sobredosificación, el paciente debe ser monitoreado, específicamente para las reacciones adversas mencionadas con anterioridad.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de CARLFIX ®

Conservar en heladera, en su envase original, a una temperatura entre 2°C- 8°C y protegido de la luz. **CARLFIX ®** 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.

7. Información adicional de CARLFIX ®

Composición de CARLFIX ®

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

Los demás componentes para **CARLFIX ® 60 mg** son: ciclodextrina, ácido cítrico.

Presentación de CARLFIX ®

CARLFIX ® 60 mg contiene: Envases conteniendo 1 frasco ampolla con 60 mg de polvo liofilizado para inyección.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado Nro. XXXXX

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C. Palpa 2862, C 1426 DPB - Ciudad Autónoma de Buenos Aires -República Argentina (54 11)4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes M.N 12.674

Fecha última revisión: Noviembre, 2020



FERNANDES Alejandra Isabel
CUIL 27225186435



GARCIA SANTILLAN Norberto Pablo
CUIL 20234757602



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO
CARLFIX®
CARFILZOMIB 60 mg
Polvo liofilizado para Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de **CARLFIX®** contiene: Carfilzomib 60 mg. Excipientes: Ciclodextrina, ácido cítrico.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros Agentes antineoplásicos
Código ATC: L01XX45

INDICACIONES

CARLFIX® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recaído o refractario que han recibido de una a tres líneas de tratamiento en combinación con lo siguiente:

- lenalidomida y dexametasona; o
- dexametasona; o
- daratumumab y dexametasona.

CARLFIX® está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recaído o refractario que han recibido una o más líneas de terapia

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Precauciones de la administración

Hidratación

Se requiere una hidratación adecuada previa a la dosis en el ciclo 1, especialmente en pacientes con alto riesgo de síndrome de lisis tumoral o toxicidad renal. La hidratación recomendada incluye fluidos orales (30 ml por Kg al menos 48 horas antes **del** ciclo 1, día 1) y fluidos intravenosos (250 ml a 500 ml de fluido intravenoso apropiado antes de cada dosis en el ciclo 1). Si es necesario, luego a la administración de **CARLFIX®**, administrar adicionalmente 250 ml a 500 ml de fluidos intravenosos. Conforme a las necesidades, en los ciclos subsiguientes continuar con la hidratación oral y/o intravenosa. Monitorear a los pacientes por evidencia de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades individuales de los pacientes, especialmente en pacientes con o en riesgo de insuficiencia cardíaca (ver **ADVERTENCIAS**).

Monitoreo de Electrolitos

Monitorear los niveles de potasio sérico regularmente durante el tratamiento con **CARLFIX®**.

Premedicación

Premedicar con la dosis recomendada de dexametasona. Administrar dexametasona por vía oral o intravenosa por al menos 30 minutos, pero no más de 4 horas previas a la administración de todas las dosis de **CARLFIX®**

durante el ciclo 1 para reducir la incidencia y severidad de las reacciones por infusión (ver **ADVERTENCIAS**). Reinicie la premedicación con dexametasona (4 mg vía oral o intravenosa) si estos síntomas ocurren durante los ciclos subsiguientes.

Administración

Infundir durante 10 o 30 minutos dependiendo del régimen de dosis de *Carfilzomib*. No administrar en forma de bolo. Enjuague la línea de la administración intravenosa con solución salina normal o dextrosa al 5% USP inmediatamente antes y después de la administración de *Carfilzomib*. No mezcle o administre *Carfilzomib* como una infusión con otros medicamentos.

Cálculos de la Dosis

Calcular la dosis de **CARLFIX®** empleando el área de superficie corporal real del paciente al inicio. En los pacientes con una superficie corporal mayor a 2,2 m². deben recibir una dosis con base a una superficie corporal de 2,2 m².

Tromboprofilaxis

La tromboprofilaxis es recomendada para pacientes tratados con *Carfilzomib* en combinación con dexametasona o con lenalidomida más dexametasona. El régimen de la tromboprofilaxis debe basarse en una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente (ver **ADVERTENCIAS**).

Profilaxis de las infecciones

Considerar la profilaxis antiviral en pacientes tratados con *Carfilzomib* para disminuir el riesgo de reactivación de herpes zoster.

Pacientes en Hemodiálisis

Administrar **CARLFIX**®. después del procedimiento de hemodiálisis.

Posología recomendada

CARLFIX® en combinación con lenalidomida y dexametasona

Para el régimen de combinación con lenalidomida y dexametasona, administrar *Carfilzomib* por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido de un período de reposo 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 *Carfilzomib* es de 20 mg/m² en el ciclo 1 en los días 1 y 2. Si se tolera, aumentar la dosis a 27 mg/m² en el día 8 del ciclo 1. En el ciclo 13, omitir las dosis de *Carfilzomib* en los días 8 y 9. Suspenda *Carfilzomib* después del ciclo 18. En los días 1 a 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.

Tabla 1: CARLFIX® (infusión de 10 minutos) en combinación con lenalidomida y dexametasona

	Ciclo 1											
	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/ml)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomida	25 mg diarios en los días 1 a 21										-	-
	Ciclo 2 a 12											
	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/ml)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomida	25 mg diarios en los días 1 a 21										-	-
	Ciclo 13 y siguientes ^a											
	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	
Carfilzomib (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-	
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomida	25 mg diarios en los días 1 a 21										-	-

(a) *Carfilzomib* es administrado du ante el ciclo 18, lenalidomida y dexametasona continúan de ahí en adelante

Continuar el tratamiento hasta que ocurra progresión de la enfermedad o la toxicidad sea inaceptable (ver *Modificaciones de la Dosis a Causa de las Toxicidades*). Consulte la información para prescribir de lenalidomida y dexametasona para otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios con esos agentes, tales como el uso de anticoagulantes y profilaxis de antiácidos.

CARLFIX® en Combinación con dexametasona

Para el régimen de combinación con dexametasona, administrar **CARLFIX**® intravenosamente como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas seguidas por un período de reposo de 12 días como se muestra en la Tabla 2. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administrar **CARLFIX**® vía una infusión de 30 minutos a una dosis de 20 mg/m² en los días 1 y 2 del ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a una dosis de 56 mg/m² el día 8 del ciclo 1. Se toman 20 mg de dexametasona vía oral o intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de los ciclos de 28 días. Administrar dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de tomar **CARLFIX**®.

Tabla 2: CARFLIX® (Infusión de 30 minutos) en combinación con dexametasona

	Ciclo 1											
	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	Día 24-28
Carfilzomib (mg/ml)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ciclo 2 en adelante											
	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	Día 24-28
Carfilzomib (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

El tratamiento puede continuarse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presenten toxicidades inaceptables (*ver Modificaciones de la Dosis a Causa de las Toxicidades*). Consultar la Información para Prescribir de dexametasona para otros medicamentos concomitantes.

CARFLIX en combinación con daratumumab y dexametasona

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

CARFLIX 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 CARFLIX.

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 (*ver sección Medicación concomitante*), carfilzomib, daratumumab y medicación posterior a la perfusión de daratumumab (*ver sección Medicación concomitante*).

Consulte los prospectos de daratumumab y dexametasona para obtener más información sobre la administración.

Tabla 3. CARLFIX® 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
Carfilzomib mg/m²	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	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
Carfilzomib mg/m²	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclos 3-6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	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
Carfilzomib mg/m²	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Ciclo 7 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
Carfilzomib mg/m²	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 CARLFIX® para disminuir el riesgo de reactivación del herpes zóster. Se recomienda a los pacientes que reciben tratamiento con CARLFIX® en combinación con daratumumab y dexametasona, con lenalidomida y dexametasona o con dexametasona sola medidas profilácticas antitrombóticas, de acuerdo con la evaluación de los riesgos subyacentes y el estatus clínico de los pacientes. Para otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios, como el uso de profilaxis con antiácidos, consultar el prospecto actual de lenalidomida y dexametasona. Los pacientes tratados con CARLFIX® en combinación con daratumumab y dexametasona deben recibir medicación previa a la perfusión para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión de daratumumab. Consulte el prospecto de daratumumab para obtener información adicional sobre la medicación concomitante, incluida la medicación previa y posterior a la perfusión.

Monoterapia con CARLFIX®

Para monoterapia, administre *Carfilzomib* por vía intravenosa como una infusión de 10 o 30 minutos dependiendo del régimen como se describe a continuación.

Régimen de 20/27 mg/m² en Infusión de 10 minutos

Para monoterapia con régimen de 20/27 mg/m², administrar *Carfilzomib* intravenosamente como una infusión de 10 minutos. En los ciclos 1 a 12, administrar *Carfilzomib* en dos días consecutivos, todas las semanas durante un período de 3 semanas, seguido de un período de reposo de 12 días, como se muestra en la Tabla 4. Cada período de 28 días es considerado un ciclo de tratamiento. En el ciclo 13, omitir la dosis de *Carfilzomib* del día 8 y 9. Premedicar con 4 mg de dexametasona vía oral o intravenosa de 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de *Carfilzomib* del ciclo 1, después como sea necesario para ayudar a prevenir las reacciones por infusión. La dosis inicial recomendada de *Carfilzomib* es 20 mg/m² en el ciclo 1 en los días 1 y 2. De ser tolerado, aumentar la dosis a 27 mg/m² en el día 8 del ciclo 1. Continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tabla 4: Monoterapia con CARLFIX® (Infusión de 10 minutos)

<i>Carfilzomib</i> (mg/m ²) ^a	Ciclo 1 ^a									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana
	Día 1	Día 2	Día 3-7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22 a 28
	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
<i>Carfilzomib</i> (mg/m ²)	Ciclo 2 a 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana
	Día 1	Día 2	Día 3-7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22 a 28
	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
<i>Carfilzomib</i> (mg/m ²)	Ciclo 13 y siguientes									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana
	Día 1	Día 2	Día 3 a 7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22 a 28
	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

(a) Premedicación con dexametasona es requerida para cada dosis de *Carfilzomib* en el Ciclo 1.

Régimen de 20/56 mg/m² en infusión de 30 minutos

Para monoterapia con régimen de 20/56 mg/m², administrar *Carfilzomib* intravenosamente como infusión de 30 minutos. En los ciclos 1 a 12, administrar *Carfilzomib* en 2 días consecutivos, todas las semanas durante 3 semanas, seguido de un período de reposo de 12 días, como se muestra en la Tabla 5. Cada período de 28 días es considerado un ciclo de tratamiento. En el ciclo 13, omitir la dosis del día 8 y 9 de *Carfilzomib* (ver Tabla 5). Premedicar con 8 mg de dexametasona vía oral o intravenosa de 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de *Carfilzomib* en el ciclo 1, después como sea necesario para ayudar a prevenir las reacciones por infusión. La dosis inicial recomendada de *Carfilzomib* es 20 mg/m² en el ciclo 1 en los días 1 y 2. De ser tolerado, aumentar la dosis a 56 mg/m² en el día 8 del ciclo 1. Continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tabla 5: CARLFIX® en Monoterapia (Infusión de 30 Minutos)

<i>Carfilzomib</i> (mg/m ²) ^a	Ciclo 1 ^a									
	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 a 28
	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-
<i>Carfilzomib</i> (mg/m ²)	Ciclo 2 a 12									
	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 a 28
	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-
<i>Carfilzomib</i> (mg/m ²)	Ciclo 13 y siguientes									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Día 3 a 7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22 a 28
	56	56	-	-	-	-	56	56	-	-

(a) Premedicación con dexametasona es requerida para cada dosis de *Carfilzomib* en el ciclo 1.

Modificaciones de la dosis acorde a la toxicidad

Modificar la dosis acorde a la toxicidad. En la Tabla 6 se detallan las medidas y modificaciones de las dosis recomendadas. La Tabla 7 menciona los niveles de reducción de dosis. Consulte la información

para prescribir de la lenalidomida y dexametasona respectivamente para las recomendaciones en la dosis.

Tabla 6: Modificaciones de la Dosis acorde a la toxicidad durante el Tratamiento con CARLFIX®

Toxicidad hematológica	Medidas recomendadas
- Recuento absoluto de neutrófilos <math><0,5 \times 10^9/l</math>	- Suspender la dosis a) Si se recupera a $20,5 \times 10^9/l$, continuar con la misma dosis. - Para caídas posteriores <math><0,5 \times 10^9/l</math>, seguir las mismas recomendaciones mencionadas previamente y considerar
- <i>Neutropenia febril:</i> Recuento absoluto de neutrófilos <math><0,5 \times 10^9/l</math> y temperatura oral mayor a $38,5^{\circ}C$ o dos lecturas consecutivas mayores a $38,0^{\circ}C$ por 2 horas	- Suspender la dosis a) Si el recuento absoluto de neutrófilos vuelve al nivel basal y la fiebre se resuelve, continuar con la misma dosis
- Plaquetas $10 \times 10^9/l$ o evidencia de sangrado con trombocitopenia (ver <i>ADVERTENCIAS</i>)	- Suspender la dosis a) Si se recupera a $\geq 10 \times 10^9/l$, y/o el sangrado es controlado, continuar con la misma dosis - Para caídas posteriores <math>< 10 \times 10^9/l</math>, seguir las mismas recomendaciones mencionadas previamente y considerar reducir la dosis en 1 nivel cuando se reinicie <i>Carfilzomib</i>
Toxicidad renal	Medidas recomendadas
- Creatinina sérica ≥ 2 x línea basal, o - Clearance de creatinina <math><15\text{ml/min}</math>, o clearance de creatinina disminuye a $\leq 50\%$ de la línea basal, necesidad de diálisis.	- Suspender la dosis y continuar con el monitoreo de la función renal (creatinina sérica o clearance de creatinina) a) Si es atribuible a <i>Carfilzomib</i> , reanudar cuando la función renal se haya recuperado hasta dentro del 25% de la línea basal; comenzar a 1 (una) reducción del nivel de dosis' b) Si no es atribuible a <i>Carfilzomib</i> , la dosificación puede reanudarse a discreción del médico. - Para los pacientes en diálisis recibiendo <i>Carfilzomib</i> , la dosis
Otras toxicidades no hematológicas	Medidas recomendadas
- Todas las demás toxicidades no hematológicas severas o con riesgo de vida ^b	- Suspender hasta que se resuelva o retorne al nivel basal - Considerar reiniciar el siguiente tratamiento programado a 1 (una) reducción del nivel de dosis ^a

^a Ver *Tabla 7* para los niveles de reducción de dosis.

^b Criterios de terminología de eventos adversos (CTCAE) Grado 3 y 4.

Tabla 7: Reducciones del Nivel de dosis para CARLFIX®

Régimen	Dosis	Primera dosis reducida	Segunda dosis	Tercera dosis reducida
Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona o monoterapia (20/27 mg/m ²)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	
Carfilzomib y dexametasona o monoterapia (20/56 mg/m ²)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}
Carfilzomib, daratumumab y dexametasona	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}

Nota: Los tiempos de infusión permanecen sin cambios durante las reducción(es) de dosis.

^a Si la toxicidad persiste, discontinuar con el tratamiento de **Carfilzomib**

Modificaciones de la dosis en insuficiencia hepática

Para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, reducir la dosis de CARLFIX® un 25%. No se puede recomendar la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Posología en Pacientes con enfermedad renal en etapa terminal

Para los pacientes con enfermedad renal terminal que están en diálisis, administrar CARLFIX® después del procedimiento de diálisis.

Reconstitución y preparación para la administración intravenosa

Los frascos-ampolla de CARLFIX® contienen conservantes no antimicrobianos y están destinados a un único uso. Los frascos-ampolla de CARLFIX® sin abrir son estables hasta la fecha indicada en el envase, cuando son almacenados en su envase original de 2° a 8°C. La solución de reconstitución contiene Carfilzomib a una concentración de 2 mg/ml. La cantidad de Carfilzomib contenida en un frasco ampolla de dosis única (60 mg de Carfilzomib) puede exceder la dosis requerida. Tener precaución en el cálculo de la cantidad entregada para evitar la sobredosificación. Leer por completo las instrucciones de preparación antes de reconstituir. Previo a la administración, los productos con drogas parenterales deben ser inspeccionados visualmente para determinar la presencia o no de material particulado y cambios de color, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Pasos para la reconstitución/preparación:

1. Retirar el frasco ampolla del refrigerador inmediatamente antes de su empleo.
2. Calcular la dosis (mg/m²) y el número de frascos-ampolla de Carfilzomib requeridos empleando el área de superficie corporal del paciente (ASC) al inicio. Los pacientes con un ASC mayor que 2,2 m², deben recibir una dosis en base a una ASC de 2,2 m². Los ajustes de dosis no necesitan ser realizados para los cambios de peso menores o iguales al 20%.
3. Usar una aguja de calibre 21 G o mayor (diámetro externo de la aguja de 0,8 mm o menor) Para reconstituir asépticamente cada frasco ampolla por inyección lenta de 29 ml (para un frasco ampolla con 60 mg) de agua estéril para inyección FNA, a través del tapón y dirigiendo la solución hacia la CARA INTERNA DEL FRASCO-AMPOLLA para minimizar la formación de espuma.
4. Girar o invertir el frasco ampolla lenta y cuidadosamente durante 1 minuto aproximadamente, o hasta que se disuelva por completo. **NO AGITAR** para evitar la formación de espuma. Ante la formación de espuma, dejar que la solución se asiente en el frasco ampolla, hasta que desaparezca (aproximadamente 5 minutos) y la solución sea transparente.
5. Previo a su administración, inspeccionar visualmente para determinar la presencia o no de partículas y cambios de color. El producto reconstituido debe ser una solución transparente e incolora y no debe ser administrado si se observa algún tipo de cambio de color o material particulado.
6. Descartar cualquier porción restante en el frasco-ampolla. No juntar con porciones no utilizadas de otros frascos-ampollas.



7. Opcionalmente, Carfilzomib puede ser administrado en una bolsa intravenosa.
8. Al administrar en una bolsa intravenosa, usar una aguja de calibre 21 G o mayor (diámetro externo de la aguja de 0,8 mm o menor) para extraer la dosis calculada del frasco ampolla y diluir en una bolsa intravenosa de 50 ml o 100 ml conteniendo dextrosa inyectable FNA al 5% (basado en la dosis calculada y el tiempo de infusión).

La estabilidad de CARLFIX® reconstituido a diferentes temperaturas y condiciones de almacenamiento, se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Estabilidad de CARLFIX® reconstituido

Condiciones de almacenamiento de CARLFIX® reconstituido	Estabilidad según envase	
	Frasco-ampolla	Bolsa intravenosa (Dextrosa 5% FNA)
Refrigerado (2°C a 8°C)	24 horas	24 horas
Temperatura ambiente (15°C a 30°C)	4 horas	4 horas

^a El tiempo total entre la reconstitución y la administración no debe exceder las 24 hs.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.
- Mujeres en periodo de lactancia (ver *PRECAUCIONES-Uso en Poblaciones Especiales*)

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

ADVERTENCIAS

CARLFIX® se administra en combinación con otros medicamentos, por lo que se deben consultar sus prospectos antes de iniciar el tratamiento con CARLFIX®. Dado que lenalidomida se puede utilizar en combinación con CARLFIX®, se debe prestar especial atención a los requisitos de lenalidomida sobre las pruebas y prevención del embarazo (ver *PRECAUCIONES-Uso en Poblaciones Especiales*).

Toxicidad cardíaca

Luego de la administración de Carfilzomib ha ocurrido la aparición o el empeoramiento de insuficiencia cardíaca preexistente (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, disminución de la fracción de eyección), isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluyendo muertes. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con una función ventricular inicial normal. Estos eventos se produjeron durante el curso del tratamiento, en algunos estudios clínicos con Carfilzomib. La muerte por insuficiencia cardíaca ha ocurrido a un día de la administración de Carfilzomib y se han notificado casos de insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio con desenlace mortal. Monitorear a los pacientes en busca de signos o síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca o isquemia cardíaca. Evaluar inmediatamente si se sospecha toxicidad cardíaca. Suspender Carfilzomib ante eventos adversos cardíacos de grado 3 ó 4 hasta la recuperación, y considere reiniciar el tratamiento con una dosis de Carfilzomib reducido en 1 nivel acorde a la evaluación riesgo/beneficio (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

Si bien, se requiere una hidratación adecuada antes de administrar cada dosis durante el ciclo 1, todos los pacientes deben ser monitoreados con el fin de evidenciar la sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca. Ajustar apropiadamente la ingesta total de líquidos en pacientes con insuficiencia cardíaca basal, o aquellos con riesgo de insuficiencia cardíaca (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

En pacientes ≥75 años, el riesgo de insuficiencia cardíaca es mayor comparado con aquellos pacientes <75 años. En los estudios clínicos no se eligieron pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV de la NYHA, infarto de miocardio reciente, anormalidades en la conducción, anginas o con arritmias no controladas por la medicación. Estos pacientes pueden tener mayor riesgo de complicaciones cardíacas. Los pacientes con signos o síntomas de insuficiencia cardíaca de clase III y IV de la NYHA, antecedentes recientes de infarto de miocardio (en los últimos 4 meses) y en pacientes con angina o arritmias no controladas, se deben someter a una evaluación médica completa, antes de empezar el tratamiento con Carfilzomib. Esta evaluación debe optimizar el estado del paciente, con atención particular en la presión arterial e ingestión 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 de Carfilzomib sobre el intervalo QT.

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT), incluyendo resultados fatales, en pacientes tratados con Carfilzomib. Pacientes con Mieloma Múltiple y con una carga tumoral alta deben ser considerados con mayor riesgo de SLT. Acorde a las necesidades, asegurarse que los pacientes estén adecuadamente hidratados antes de administrar Carfilzomib en el ciclo 1 y en los ciclos posteriores (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*). Se deben tener en cuenta los medicamentos que disminuyen el ácido úrico en pacientes con un riesgo elevado de SLT. Se debe monitorear los parámetros de laboratorio que sugieran la presencia de SLT durante el tratamiento, incluida la determinación de electrolitos séricos, y en caso de presentarse, resolver inmediatamente. Se debe suspender el tratamiento con Carfilzomib hasta la resolución del SLT (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

Toxicidad pulmonar

Se han reportado casos de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), insuficiencia respiratoria aguda y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial. Algunos eventos han sido fatales. Se debe evaluar y suspender Carfilzomib hasta que estos eventos se hayan resuelto y considerar el reinicio con esta droga acorde a la evaluación riesgo/ beneficio (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

Hipertensión pulmonar

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar en pacientes tratados con Carfilzomib. Algunos de estos eventos han sido mortales. Se debe discontinuar Carfilzomib hasta la resolución o retorno al nivel basal de la hipertensión pulmonar, y considerar el reinicio de la terapia con Carfilzomib acorde a la evaluación riesgo/ beneficio (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

Disnea

Se ha notificado frecuentemente disnea en pacientes tratados con Carfilzomib. Se debe evaluar la disnea para excluir patologías cardiopulmonares como insuficiencia cardíaca y síndromes pulmonares. Se debe interrumpir Carfilzomib hasta la resolución o retorno al nivel basal de la disnea grado 3 o 4. Considerar el reinicio de la terapia con Carfilzomib acorde a la evaluación riesgo/ beneficio (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN* y *REACCIONES ADVERSAS*).

Hipertensión

Con Carfilzomib, se ha observado hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva. Algunos de estos eventos han sido fatales. Monitorear la tensión arterial regularmente en todos los pacientes y tratarlos de ser necesario. Si la hipertensión no puede ser adecuadamente controlada, la dosis de Carfilzomib se debe reducir. En el caso de crisis hipertensivas, interrumpir el tratamiento con Carfilzomib hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar el reinicio de la terapia con Carfilzomib acorde a la evaluación riesgo/ beneficio (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

Trombosis venosa

Con Carfilzomib se han observado eventos 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 deben reducir todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se debe prestar atención a la administración concomitante de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo de trombosis (por ejemplo, agentes eritropoyéticos o terapia hormonal sustitutiva). El régimen tromboprolifáctico debe basarse en la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Las pacientes que estén empleando métodos anticonceptivos orales u hormonales asociados con el riesgo de trombosis deben considerar un método alternativo eficaz durante el tratamiento con Carfilzomib. 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 de pecho, hemoptisis, dolor o hinchazón en piernas o brazos.

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

Reacciones relacionadas con la infusión

Han ocurrido reacciones relacionadas con la infusión, incluidas reacciones con riesgo de vida, en pacientes tratados con Carfilzomib. Los síntomas incluyen fiebre, temblores, artralgia, mialgia, rubor facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad para respirar, hipotensión, síncope, opresión torácica o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o dentro de las 24 horas luego de la administración de Carfilzomib. Se recomienda administrar dexametasona previo a Carfilzomib para reducir la incidencia y severidad de las reacciones relacionadas con la infusión. Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas para que contacten inmediatamente a un médico si esto ocurre.

Hemorragia y Trombocitopenia

Se han notificado casos de hemorragia (por ejemplo, hemorragia gastrointestinal, pulmonar e intracraneal) en pacientes tratados con Carfilzomib, asociados con frecuencia a trombocitopenia. Algunos de ellos han sido mortales (ver *REACCIONES ADVERSAS*).

Carfilzomib causa trombocitopenia, observándose con bajos recuentos plaquetarios entre los días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días, con una recuperación del recuento plaquetario basal al inicio del siguiente ciclo (ver *REACCIONES ADVERSAS*). Monitorear el recuento de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con Carfilzomib. Acorde a las necesidades, reducir o suspender la dosis de Carfilzomib (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

Toxicidad Hepática

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo algunos mortales. Carfilzomib puede causar elevaciones de las transaminasas séricas (ver *REACCIONES ADVERSAS*). Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*). Se deben controlar las enzimas hepáticas y la bilirrubina al inicio y mensualmente durante el tratamiento con Carfilzomib, independientemente de los valores basales.

Microangiopatía trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico (PTT/ SUH), en pacientes que recibieron Carfilzomib. Algunos de estos eventos han sido fatales. Monitorear los signos y síntomas de PTT/ SUH. Si se sospecha el diagnóstico, suspender Carfilzomib y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/ SUH, reiniciar el tratamiento con Carfilzomib. Se desconoce la seguridad del reiniciar el tratamiento con Carfilzomib en pacientes con experiencias previas de PTT/ SUH.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) en pacientes que recibieron Carfilzomib. El PRES, anteriormente llamado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), es un desorden neurológico raro, el cual puede presentar convulsiones, cefalea, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia, y otros trastornos visuales y neurológicos, junto con hipertensión, cuyo diagnóstico es confirmado por imágenes de resonancia magnética (RM). Discontinuar Carfilzomib si se sospecha de PRES y evaluar. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con Carfilzomib en pacientes con experiencias previas de PRES.

PRECAUCIONES

Insuficiencia renal aguda

Ha'n ocurrido casos de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con Carfilzomib. Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con Mieloma Múltiple en recaída avanzado y refractario que han recibido Carfilzomib como monoterapia. En estudios clínicos Fase 3, la incidencia de ocurrencia de insuficiencia renal aguda fue mayor en pacientes con un clearance de creatinina basal menor que en pacientes con un clearance de creatinina basal mayor. El clearance de creatinina fue estable en 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 práctica clínica, especialmente en pacientes con menor clearance de creatinina basal. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

Interacciones con otros medicamentos

Carfilzomib es metabolizado primariamente a través de las actividades de las peptidasas y epóxido hidroxilasas y, como resultado, es poco probable que el perfil farmacocinético de Carfilzomib se vea afectado por la administración concomitante de inhibidores e inductores de citocromo P450. No se espera que Carfilzomib influya en la exposición de otros medicamentos (ver *FARMACOCINÉTICA*).

Uso en Poblaciones Especiales

Pacientes de edad avanzada

De 598 pacientes en los estudios clínicos de Carfilzomib como monoterapia con una dosis de 20/27 mg/m² en una infusión hasta 10 minutos, el 49% tenía igual o más de 65 años, mientras que el 16% tenía 75 años o más. La incidencia de los eventos adversos graves fue del 44% en los pacientes < 65 años, 55% en los pacientes de 65 a 74 años y 56% en los pacientes ≥ 75 años (ver *ADVERTENCIAS - Toxicidad cardíaca*). En un estudio de un solo brazo, multicéntrico de Carfilzomib como monoterapia con dosis de 20/27 mg/m² (n=266), no se observaron diferencias generales en la eficacia entre pacientes ancianos y jóvenes.

De 392 pacientes tratados con Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona, 47% fueron de 65 años y mayores y 11% fueron de 75 años y mayores. La incidencia de eventos adversos graves fue del 50% en los pacientes < 65 años, el 70% en los pacientes de 65 a 74 años, y el 74% en pacientes ≥ 75 años (ver *ADVERTENCIAS - Toxicidad cardíaca*). No se observaron diferencias generales en la eficacia entre los pacientes mayores y más jóvenes. De 463 pacientes tratados con Carfilzomib dosificados a 20/56 mg/m² en infusión de 30 minutos en combinación con dexametasona, el 52% tenía 65 años y mayores y el 17% eran de 75 años y mayores. La incidencia de eventos adversos graves fue del 44% en los pacientes < 65 años, el 50% en pacientes de 65 a 74 años, y el 57% en pacientes ≥ 75 años. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre los pacientes mayores y más jóvenes.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Carfilzomib en pacientes pediátricos aún no ha sido establecida.

Insuficiencia hepática y hepatotoxicidad

Durante el tratamiento con Carfilzomib, se han reportado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales (<1%). Carfilzomib puede causar un incremento de las transaminasas séricas (<1%).

Se debe reducir la dosis de Carfilzomib en un 25% en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se puede recomendar la dosificación para pacientes con función hepática grave (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ACCIÓN FARMACOLÓGICA*).

Se evaluó la farmacocinética y la seguridad de Carfilzomib en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que presentaban una función hepática normal o leve (bilirrubina >1 a 1,5 x LSN o AST > LSN), moderada (bilirrubina >1,5 a 3 x LSN) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina >3x LSN). El AUC de Carfilzomib aumentó aproximadamente en un 50% en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada en comparación con pacientes con función hepática normal. Los datos farmacocinéticos no se recolectaron en pacientes con insuficiencia hepática grave. La incidencia de eventos adversos graves fue mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave combinados (22/35 o 63%) que en los pacientes con función hepática normal (3/11 o 27%) (ver *ADVERTENCIAS y ACCIÓN FARMACOLÓGICA*). Monitorear regularmente las enzimas hepáticas. Reducir o suspender la dosis cuando sea necesario (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS*).

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal basal leve, moderada o grave, o en diálisis crónica. Se evaluó la farmacocinética y la seguridad de Carfilzomib en un ensayo Fase II en pacientes con función renal normal, en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave y en pacientes sometidos a diálisis crónica. Adicionalmente, un estudio farmacocinético se condujo en pacientes con función renal normal y enfermedad renal de fase terminal (ERFT) (ver *ACCIÓN FARMACOLÓGICA*).

En estos estudios, la farmacocinética de Carfilzomib no se vio afectada por el grado de insuficiencia renal inicial, incluidos los pacientes sometidos a diálisis. Debido a que no se analizó el clearance de diálisis de la concentraciones de Carfilzomib, el medicamento se debe administrar luego del procedimiento de diálisis (ver *ACCIÓN FARMACOLÓGICA*).

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Carfilzomib puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas en base a su mecanismo de acción (ver *ACCIÓN FARMACOLÓGICA*) y los hallazgos en animales (ver *Datos preclínicos de seguridad*). No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas tratadas con Carfilzomib. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Carfilzomib. Se debe advertir a los hombres en edad fértil que eviten la paternidad durante el tratamiento con Carfilzomib. Considerar los posibles riesgos y beneficios del feto cuando se prescribe Carfilzomib a una mujer embarazada. Advertir del potencial riesgo del feto a las mujeres embarazadas o que buscan estarlo y que están siendo tratadas con Carfilzomib. Si se toma Carfilzomib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando el fármaco, notificar a la paciente del potencial riesgo del feto.

Lactancia

No hay información respecto a la presencia de Carfilzomib o sus metabolitos en 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 Carfilzomib.

Fertilidad

Carfilzomib puede causar daño fetal. Advertir a las mujeres en edad fértil de tomar medidas anticonceptivas efectivas o abstenerse de la actividad sexual para prevenir el embarazo durante el tratamiento con Carfilzomib y por al menos 30 días luego de terminar con la terapia. Carfilzomib puede reducir la eficacia de anticonceptivos orales.

Advertir a los hombres en edad fértil de tomar medidas anticonceptivas efectivas o abstenerse de la actividad sexual para prevenir el embarazo de su pareja durante el tratamiento con Carfilzomib y por al menos 90 días luego de terminar con la terapia, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Carfilzomib tiene poca influencia en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

En los estudios clínicos se han observado eventos como fatiga, mareos, desvanecimientos, visión borrosa, somnolencia y/o caída de la presión arterial que podrían alterar la capacidad para conducir máquinas. A los pacientes tratados con Carfilzomib se les debe aconsejar que no conduzcan y no utilicen maquinaria en el momento que ellos experimenten alguno de estos síntomas.

Datos preclínicos de seguridad

Carfilzomib administrado por vía intravenosa en ratas y conejas embarazadas durante el período de organogénesis no fue teratogénica a dosis 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, hubo un aumento en las pérdidas preimplantación a dosis $\geq 0,4$ mg/kg/día, un aumento en las resorciones tempranas y en las pérdidas posimplantación, y una disminución del peso fetal a la dosis tóxica materna de 0,8 mg/kg/día. Las dosis de 0,4 y 0,8 mg/kg/día en conejos son aproximadamente 20% y 40%, respectivamente, de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m², basada en el área de la superficie corporal.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con Carfilzomib. Carfilzomib fue clastogénico en la prueba de aberración cromosómica *in vitro* de los linfocitos sanguíneos periféricos. Carfilzomib fue no mutagénico en la prueba de mutación bacteriana inversa *in vitro* (Ames) y fue no clastogénico en la prueba de micronúcleos de medula ósea de ratón *in vivo*.

No se realizaron estudios de fertilidad con Carfilzomib. No se observó efecto alguno en los tejidos reproductivos durante los estudios de toxicidad de 28 dosis repetidas realizados en ratas y monos o durante los estudios de toxicidad crónica de 6 meses para ratas y de 9 meses para monos.

Los monos a los cuales se les administró una dosis única por bolo intravenoso de Carfilzomib de 3mg/kg (aproximadamente 1,3 veces la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² en base a la superficie corporal) presentaron hipotensión, frecuencia cardíaca elevada y niveles séricos de troponina-T elevados.

La administración repetida de Carfilzomib por bolo intravenoso de ≥ 2 mg/kg/dosis en ratas y 2mg/kg/dosis en monos utilizando los cronogramas de dosificación similares a aquellos utilizados clínicamente resultó en la muerte a causa de toxicidad en el sistema cardiovascular (insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, acumulación del líquido pericárdico, hemorragia/degeneración cardíaca), gastrointestinal (necrosis/hemorragia), renal (glomerulonefropatía, necrosis tubular, disfunción) y pulmonar (hemorragia, inflamación). La dosis de 2mg/kg/dosis en ratas representa aproximadamente la mitad de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² en base a la superficie corporal. La dosis de 2mg/kg/dosis en monos es aproximadamente equivalente a la dosis recomendada en humanos en base a la superficie corporal.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas fueron discutidas con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Toxicidad cardíaca
- Insuficiencia renal aguda
- Síndrome de lisis tumoral
- Toxicidad pulmonar
- Hipertensión pulmonar Disnea Hipertensión
- Trombosis venosa
- Reacciones relacionadas con la infusión
- Hemorragia
- Trombocitopenia
- Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática
-
- Microangiopatía trombótica
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con Carfilzomib no pueden compararse directamente con los estudios clínicos de otros fármacos, 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 (CLD) fue evaluada en un estudio aleatorizado abierto en pacientes con Mieloma Múltiple recidivante. La mediana del número de ciclos iniciados fue de 22 ciclos para el brazo CLD y 14 ciclos para el brazo LD.

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier terapia en el brazo CLD 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 siguientes 30 días de la última dosis de cualquier terapia de LD. La causa más común de las muertes ocurridas en pacientes (%) en los brazos (CLD frente a LD) incluyeron insuficiencia cardíaca 10 (3%) frente a 7 (2%), infección 9 (2%) frente a 10 (3%), renal 0 (0%) frente a 1 (<1%), y otras reacciones adversas 9 (2%) frente a 10 (3%). Se reportaron reacciones adversas graves en el 60% de los pacientes en el brazo CLD y 54% de los pacientes en el brazo LD. Las reacciones adversas graves más comunes reportadas en el brazo de CLD en comparación

con el brazo de LD fueron neumonía (14% frente a 11%), infección del tracto respiratorio (4% frente a 1,5%), pirexia (4% frente a 2%), y embolia pulmonar (3% frente a 2%). La interrupción debido a cualquier reacción adversa ocurrió en 26% en el grupo de CLD frente al 25% en el brazo de LD.

Las reacciones adversas que provocaron la interrupción de Carfilzomib ocurrieron en 12% de los pacientes y las reacciones más comunes fueron neumonía (1%), infarto de miocardio (0,8%) e infección del tracto respiratorio superior (0,8%).

Reacciones adversas comunes (≥ 10%)

Las reacciones adversas que ocurrieron en los primeros 12 ciclos de la terapia a una tasa del 10% o mayor en el brazo de CLD son presentados en la Tabla 9.

Tabla 9: Reacciones Adversas más comunes (≥ 10% en el brazo de CLD) ocurridas en los ciclos la 12 (Régimen de 20/27 mg/m² en combinación con lenalidomida y dexametasona)

Reacciones adversas por sistema de Órganos	Brazo de CLD (N=392) n (%)		Brazo de LD (N=98) n (%)	
	Cualquier grado	≥ grado 3	Cualquier grado	≥ grado 3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
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)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	115 (29)	7(2)	105(27)	12 (3)
Constipación	68(17)	0(0)	53 (14)	1 (0)
Náuseas	60 (15)	1 (0)	39 (10)	3 (1)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración				
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)
Infecciones e Infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	85(22)	7(2)	52 (13)	3 (1)
Nasofaringitis	63 (16)	0(0)	43 (11)	0(0)
Bronquitis	54 (14)	5 (1)	39 (10)	2 (1)
Neumonía ^a	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27(7)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipopotasemia	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)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Espasmos musculares	88(22)	3(1)	73(19)	3(1)
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^b	43(11)	7(2)	37 (10)	4 (1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	63 (16)	6 (2)	50 (13)	8 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^c	91 (23)	2 (1)	52 (13)	0 (0)
Disnea ^d	70(18)	9(2)	58(15)	6(2)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Sarpullido	45 (12)	5 (1)	53 (14)	5 (1)
Trastornos vasculares				
Eventos embólicos y trombóticos, venosos ^e	49 (13)	16(4)	22(6)	9(2)
Hipertensión ^f	41(11)	12(3)	15(4)	4(1)

CLD=Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona; LD= lenalidomida y dexametasona.

(a) Neumonía incluye neumonía, bronconeumonía.

(b) Neuropatía periférica incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y neuropatía periférica motora.

(c) Tos incluye tos seca y tos productiva.

(d) Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

(e) Eventos embólicos y trombóticos, venosos incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, tromboflebitis superficial, tromboflebitis, trombosis venosa de extremidad, síndrome posttrombótico, trombosis venosa.

(f) Hipertensión incluye hipertensión primaria y secundaria.

Hubo 274 (70%) pacientes en el brazo CLD que recibieron tratamiento más allá del ciclo 12. No hubo nuevas reacciones adversas clínicamente relevantes que surgieran en los ciclos de tratamiento posteriores.

Reacciones adversas ocurridas a 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, derrame pericárdico.
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, odontalgia.
- Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración: escalofríos, reacción en el lugar de infusión, falla multiorgánica, dolor.
- Infecciones e infestaciones: gripe, infección pulmonar, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario, infección viral.
- Trastornos metabólicos y nutricionales: deshidratación, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular, mialgia.
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia, sordera. l>
- 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, hemorragia pulmonar.
- Trastornos de piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito.
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, hemorragia, hipotensión.

Reacciones adversas grado 3 o mayores que ocurrieron durante los ciclos 1 a 12 con una diferencia sustancial ($\geq 2\%$) entre los dos brazos fueron neutropenia, trombocitopenia, hipocalcemia e hipofosfatemia.

Anormalidades de laboratorio

La Tabla 10 describe las anomalías de laboratorio grado 3 a 4 reportadas a una tasa $\geq 10\%$ en el brazo de CLD para los pacientes que recibieron terapia de combinación.

Tabla 10: Anormalidades de Laboratorio grado 3 a 4 ($\geq 10\%$ en el brazo de CLD) en los ciclos la 12 (Régimen de 20/27 mg/m² en combinación con lenalidomida y dexametasona)

Anormalidades de laboratorio	CLD (N= 392) n (%)	LD (N= 389) n (%)
Disminución de linfocitos	182(46)	119(31)
Disminución de recuentos absolutos de neutrófilos	152(39)	140(36)
Disminución de fósforo	122 (31)	106(27)
Disminución de plaquetas	101 (26)	59(15)
Disminución de 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)

CLD= Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona; LD= lenalidomida y dexametasona.

Experiencia de seguridad con Carfilzomib en combinación con dexametasona en pacientes con Mieloma Múltiple

La seguridad de Carfilzomib en combinación con dexametasona se evaluó en un estudio abierto, aleatorizado de pacientes con Mieloma Múltiple recidivante. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 40 semanas en el brazo de Carfilzomib/ dexametasona (CD) y 27 semanas en el brazo de bortezomib/ dexametasona (BD).

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días del último tratamiento del estudio ocurrieron en 22/463 (5%) de los pacientes en el brazo de CD y 21/456 (5%) de los pacientes en el brazo de BD. Las causas de muerte que ocurrieron en los pacientes en los dos brazos (CD frente BD) incluyeron eventos cardíacos 7 (2%) frente 5 (1%), infecciones 5 (1%) frente 8 (2%), progresión de la enfermedad 6 (1%) frente 4 (1%), pulmonares 3 (1%) frente 2 (<1%), renales 1 (<1%) frente 0 (0%) y otros eventos adversos 2 (<1%) frente 2 (<1%). Se reportaron reacciones adversas serias en 48% de los pacientes en el brazo CD y 36% de los pacientes en el brazo de BD. En ambos grupos de tratamiento, la neumonía fue la reacción adversa más grave reportada más frecuentemente (6% frente 9%). La interrupción debido a cualquier reacción adversa ocurrió en 20% del brazo con CD frente 21% en el brazo de BD. La reacción

más frecuente que conllevó a la interrupción fue la insuficiencia cardíaca en el brazo de CD (n= 6, 1,3%) y neuropatía periférica en el brazo de BD (n=19, 4,2%).

Reacciones Adversas Comunes (≥ 10%)

Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de 10% o mayor en los primeros 6 meses de terapia en el brazo de CD se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Reacciones Adversas más frecuentemente reportadas (≥ 10% en el brazo de CD) ocurriendo en los meses la 6 (Régimen de 20/56 mg/m² en combinación con dexametasona)

Reacciones adversas por sistema de órganos	Brazo de CD(N=463) n (%)		Brazo de BD (N= 456) n (%)	
	Cualquier grado	≥ grado 3	Cualquier grado	≥ grado 3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	160(35)	57(12)	112 (25)	43 (9)
Trombocitopenia ^a	127 (27)	46(10)	112 (25)	65(14)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	111 (24)	14(3)	150(33)	26(6)
Náuseas	69 (15)	4 (1)	66 (15)	3 (1)
Constipación	58 (13)	1(0)	109(24)	6(1)
Vómitos	45 (10)	5 (1)	32 (7)	3 (1)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración				
Fatiga	112 (24)	13 (3)	124 (27)	25(6)
Pirexia	102(22)	9 (2)	52(11)	3 (1)
Edema periférico	75 (16)	3 (1)	73(16)	3 (1)
Astenia	71 (15)	9 (2)	66 (14)	13 (3)
Infecciones e Infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	66(14)	4(1)	54(12)	3 (1)
Bronquitis	54(12)	5(1)	26(6)	2
Nasofaringitis	45 (10)	0(0)	42(9)	1 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Espasmos musculares	66(14)	1 (0)	22 (5)	3 (1)
Dolor de espalda	58 (13)	7 (2)	60 (13)	8 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	68(15)	4(1)	38(8)	2(0)
Neuropatía periférica ^{b.}	54(12)	7(2)	167(37)	23 (5)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	103 (22)	5 (1)	113 (25)	10 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea ^d	123(27)	23 (5)	66(15)	8(2)
Tos ^e	91 (20)	0 (0)	61 (13)	2 (0)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^f	80(17)	29 (6)	33(7)	12(3)

CD= Carfilzomib y dexametasona; BD= bortezomib y dexametasona.

(a) Trombocitopenia incluye disminución de recuento de plaquetas y trombocitopenia.

(b) Neuropatía periférica incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y neuropatía periférica motora.

(d) Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

(e) Tos incluye tos seca y tos productiva.

(f) Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.

La tasa de eventos de neuropatía periférica ≥ grado 2 en el brazo CD fue del 6% (IC 95%: 4-8) frente al 32% (IC 95%: 28- 36) en el brazo BD.

Reacciones adversas ocurridas a una frecuencia <10 %

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica.
- Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, taquicardia.
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, odontalgia.

- Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración: dolor torácico, escalofríos, reacción en el lugar de infusión (incluidos inflamación, dolor y eritema), dolor.
- Trastornos hepatobiliares: colestasis, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia.
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad al medicamento.
- Infecciones e infestaciones: bronconeumonía, influenza, infección pulmonar, rinitis, neumonía, sepsis, infección del tracto urinario, infección viral.
- Trastornos metabólicos y nutricionales: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia.
- Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, mareos, hipostesia, parestesia, síndrome de encefalopatía reversible posterior.
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad.
- Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: síndrome de distrés respiratorio agudo, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, embolismo pulmonar, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, sibilancia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, sarpullido.
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, rubefacción, hipotensión.

Anormalidades de Laboratorio

La Tabla 12 describe las anomalías de laboratorio grado 3 a 4 reportadas a una tasa $\geq 10\%$ en el brazo de CD.

Tabla 12: Anormalidades de Laboratorio grado 3 a 4 ($\geq 10\%$ en el brazo de CD) en los ciclos la 6 (Régimen de 20/56 mg/m² en combinación con dexametasona)

Anormalidades de laboratorio	CD (N= 463) n (%)	BD (N= 456) n (%)
Disminución de linfocitos	248(54)	180(40)
Aumento de ácido úrico	243(53)	198(43)
Disminución de hemoglobina	79(17)	68(15)
Disminución de plaquetas	85(18)	77(17)
Disminución de fósforo	73(16)	61(13)
Disminución de clearance de creatinina	65 (14)	49 (11)
Aumento de potasio	55 (12)	21(5)

CD= Carfilzomib y dexametasona; 13D=bortezomib y dexametasona. (a) Calculado usando la ecuación Cockcroft-Gault.

Experiencia de seguridad con Carfilzomib en pacientes con Mieloma Múltiple que recibieron monoterapia

La seguridad de Carfilzomib con régimen de 20/27 mg/m² por infusión de 10 minutos, fue evaluada en estudios clínicos en los que 598 pacientes con Mieloma Múltiple recidivante y/o refractario en el día 1 del ciclo 1, recibieron una dosis inicial de 20 mg/m² de Carfilzomib como monoterapia la cual aumentó a 27 mg/m² en el día 8 del ciclo lo día 1 del ciclo 2. La premedicación con 4 mg de dexametasona fue requerida antes de cada dosis del ciclo 1 y opcionalmente en los ciclos siguientes. La edad promedio fue de 64 años (rango 32-87), y aproximadamente el 57% eran hombres. Los pacientes recibieron un promedio des (rango 1-20) regímenes previos. El número promedio de los ciclos iniciados fue 4 (rango 1-35).

Los eventos adversos graves, independientemente de la causa, fueron reportados en el 50% de los pacientes agrupados en los estudios de monoterapia (n=598). Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron: neumonía (8%), insuficiencia renal aguda (5%), progresión de la enfermedad (4%), pirexia (3%), hipercalcemia (3%), insuficiencia cardíaca congestiva (3%), Mieloma Múltiple (3%), anemia (2%) y disnea (2%). En pacientes tratados con Carfilzomib, la incidencia de reacciones adversas severas fue mayor en aquellos ≥ 65 años y aquellos ≥ 75 años (ver **PRECAUCIONES — Pacientes de edad avanzada**).

Las muertes ocasionadas por las reacciones adversas dentro de los 30 días de la última dosis fueron 30/598 (5%) pacientes que recibieron Carfilzomib como monoterapia. Estas reacciones adversas fueron relacionadas con trastornos cardíacos en 10 (2%) pacientes, infecciones en 8 (1%) pacientes, trastornos renales en 4 (<1%) pacientes, y otras reacciones adversas en 8 (1% pacientes). En un estudio aleatorizado comparando Carfilzomib como un agente único frente a corticoides con ciclofosfamida oral opcional para pacientes con Mieloma Múltiple recidivante y refractario, la mortalidad fue mayor en **pacientes tratados con Carfilzomib en comparación con el brazo de control en un subgrupo de 48**

pacientes ≥ 75 años. La causa más frecuente de discontinuación debida a una reacción adversa fue insuficiencia renal aguda (2%).

La seguridad de la monoterapia con Carfilzomib con régimen de 20/56 mg/m² en infusión de 30 minutos fue evaluada en un estudio multicéntrico abierto en pacientes con Mieloma Múltiple recidivante y/o refractario (ver ACCION FARMACOLÓGICA — Eficacia clínica y seguridad). Los pacientes recibieron un promedio de 4 (rango 1-10) regímenes previos.

En la Tabla 13 se observan las reacciones adversas más frecuentes que ocurren con una tasa del 20% o más con monoterapia con Carfilzomib.

Tabla 13: Reacciones adversas más frecuentes 20% con monoterapia con Carfilzomib

Reacciones adversas	Régimen 20/56 mg/m ² en infusión de 30 minutos (n= 24) n%		Régimen 20/27 mg/m ² en infusión de 2-10 minutos (n= 598) n%	
	Cualquier grado	Grado 3 a 5	Cualquier grado	Grado 3 a 5
Fatiga	14 (58)	2 (8)	238 (40)	25 (4)
Disnea ^a	14 (58)	2 (8)	202 (34)	21 (4)
Pirexia	14(58)	0(0)	177 (30)	11 (2)
Trombocitopenia	13 (54)	13 (54)	220(37)	152 (25)
Náuseas	13(54)	0(0)	211(35)	7 (1)
Anemia	10(42)	7 (29)	291(49)	141(24)
Hipertensión arterial ^b	10(42)	3 (13)	90(15)	22(4)
Escalofríos	9(38)	0(0)	73(12)	1 (<1)
Dolor de cabeza	8(33)	0(0)	141(24)	7 (1)
Vómitos	8 (33)	0 (0)	104 (17)	4 (1)
Linfopenia	8(33)	8(33)	85(14)	73 (12)
Tos ^c	8 (33)	0 (0)	134 (22)	2 (<1)
Insomnio	7 (29)	0 (0)	75 (13)	0 (0)
Mareos	7 (29)	0 (0)	64 (11)	5 (1)
Diarrea	6(25)	1(4)	160(27)	8(1)
Aumento de creatinina sanguínea	6(25)	1 (4)	103 (17)	15 (3)
Edema periférico	5(21)	0(0)	118(20)	1 (<1)
Dolor de espalda	5 (21)	1 (4)	115 (19)	19 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	5 (21)	1 (4)	112 (19)	15 (3)
Disminución del apetito	5 (21)	0 (0)	89 (15)	2 (<1)
Espasmos musculares	5(21)	0(0)	62(10)	2 (<1)
Dolor de pecho	5(21)	0(0)	20(3)	1 (<1)

^a Disnea incluye preferentemente los términos de disnea y disnea de esfuerzo.

^b Hipertensión arterial incluye crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.

^c Tos incluye tos seca y tos productiva.

Reacciones adversas que ocurren a una frecuencia <20%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, leucopenia, neutropenia
- **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, constipación, dispepsia, hemorragia intestinal, odontalgia
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** astenia, reacción en el sitio de infusión, dolor, falla multiorgánica
- **Trastornos hepatobiliares:** insuficiencia hepática
- **Infecciones e infestaciones:** bronquitis, bronconeumonía, influenza, infección pulmonar, neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** hipercalcemia, hiperglucemia, hipercalemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** artralgia, dolor musculoesquelético, dolor musculoesquelético torácico, mialgia, dolor de extremidades

motora periférica, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica

- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad

- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, daño renal

- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, edema pulmonar, hemorragia pulmonar

- **Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos:** eritema, hiperhidrosis, prurito, rash

- **Trastornos vasculares:** eventos venosos trombóticos y embólicos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar), hemorragia, hipotensión

Las reacciones adversas de grado 3 o más, que ocurren con una incidencia >1% incluyen neutropenia febril, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor, sepsis, infección del tracto urinario, hiperglucemia, hipercalemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, edema pulmonar e hipotensión.

Anormalidades de laboratorio

La Tabla 14 describe las anomalías de laboratorio grado 3-4 reportadas con una frecuencia >10% para pacientes que reciben Carfilzomib como monoterapia.

Tabla 14: Anormalidades de laboratorio grado 3-4 (> 10%) con Carfilzomib como monoterapia

Anormalidades de laboratorio	Carfilzomib 20/56 mg/m² (n= 24) n(%)	Carfilzomib 20/27 mg/m² (n= 598) n(%)
Disminución de linfocitos	15 (63)	151(25)
Disminución de plaquetas	11 (46)	184(31)
Disminución de hemoglobina	7(29)	132 (22)
Disminución del recuento total de glóbulos blancos	3 (13)	71 (12)
Disminución del sodio	2 (8)	69 (11)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	2 (8)	67 (11)

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en la experiencia poscomercialización con Carfilzomib. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población con tamaño incierto, no siempre es posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal ante la exposición al fármaco: síndrome urémico hemolítico (SUR), perforación gastrointestinal, pericarditis.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Carfilzomib es un tetrapéptido de la epoxicetona inhibidor del proteasoma que se une irreversiblemente a los sitios activos del proteasoma 20S con terminal -N que contienen treonina, la partícula del núcleo proteolítico dentro del proteasoma 26S.

Carfilzomib presentó actividades antiproliferativas y proapoptóticas *in vitro* en células de tumores sólidos o hematológicos. En los animales, Carfilzomib inhibió la actividad del proteasoma en sangre y tejidos, y retrasó el desarrollo de los tumores en modelos de Mieloma Múltiple, de tumores sólidos y hematológicos.

Propiedades farmacodinámicas

La administración de Carfilzomib por vía intravenosa resultó en la supresión de la actividad tipo quimotripsina (CT-L) del proteasoma cuando se midió en sangre 1 hora después de la primera dosis. Las dosis de Carfilzomib ≥ 15 mg/m² con o sin lenalidomida y dexametasona indujeron a una inhibición $\geq 80\%$ de la actividad CT-L del proteasoma. Adicionalmente, la administración intravenosa de 20 mg/m² Carfilzomib como monoterapia resultó en la inhibición promedio de las subunidades de polipéptidos de baja masa moléculas 2 (LMP2) y del complejo multicatalítico de endopeptidasa tipo 1 (MECL1) del proteasoma en el rango del 26% al 32% y del 41% al 49%, respectivamente. La inhibición del proteasoma se mantuvo durante ≥ 48 horas luego de la primera dosis de Carfilzomib para cada semana de dosificación.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Los (CV%) C_{max} y AUC medios después de una infusión intravenosa de 2 a 10 minutos de 27 mg/m² de Carfilzomib fueron 4232 ng/ml (49%) y 379 ng•hr/ml (25%), respectivamente. Después de dosis repetidas de Carfilzomib a 15 y 20 mg/m², la exposición sistémica (AUC) y la vida media fueron similares en los días 1 y 15 o 16 del ciclo 1. Lo cual sugiere que no hubo acumulación sistémica de Carfilzomib

Después de una infusión de 30 minutos de una dosis de 56 mg/m², el AUC (CV%) medio de 948 ng•hr/ml (34%) fue de aproximadamente el doble de lo observado después de una infusión de 2 a 10 minutos a una dosis de 27 mg/m² con una media (CV%) de 379 ng•hr/ml (25%). La (CV%) Crn_{ax} media de 2079 ng/ml (44%) seguida de una infusión de 30 minutos de una dosis de 56 mg/m² fue menor en comparación a la dosis de 27 mg/m² durante una infusión de 2 a 10 minutos con una media (CV%) de 4232 ng/ml (49%) A dosis entre 20 y 56 mg/m², hubo un incremento dependiente de la dosis en la exposición a cualquiera de las duraciones de infusión.

Distribución

El volumen de distribución promedio en condiciones estables de una dosis de 20 mg/m² de Carfilzomib fue de 28 l. Cuando se analizó *in vitro*, la unión de Carfilzomib a las proteínas plasmáticas humanas promedió el 97% en el rango de concentración de 0,4 a 4 micromolar.

Metabolismo

Carfilzomib fue rápida y ampliamente metabolizado. Los metabolitos predominantes, medidos en el plasma y orina humanos, y los generados *in vitro* por medio de hepatocitos humanos, fueron fragmentos de péptidos y el diol de Carfilzomib, lo que sugiere que la descomposición de la peptidasa y la hidrólisis del epóxido fueron las principales vías metabólicas. Los mecanismos mediados por el citocromo P450 desempeñan un papel menor en el metabolismo general de Carfilzomib. No se conoce la existencia de actividad biológica en los metabolitos.

Eliminación

Luego de la administración por vía intravenosa de la dosis ≥ 15 mg/m², Carfilzomib fue rápidamente eliminado de la circulación sistémica con una vida media ≤ 1 hora el día 1 del ciclo 1. El clearance sistémico se encontró dentro del rango de 151 a 263 l/hora y excedió al flujo de sangre hepática, lo que sugiere que Carfilzomib fue eliminado, en su mayoría por vía extrahepática. En 24 horas, aproximadamente 25% de la dosis administrada de Carfilzomib fue excretada en la orina como metabolitos. La excreción urinaria y fecal del compuesto original fue insignificante (0,3% de la dosis total).

Farmacocinética poblacional

Edad, Género y Raza

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de Carfilzomib en función de la edad (35 a 88 años), género y raza.

Insuficiencia Hepática

La farmacocinética de Carfilzomib fue estudiada en pacientes con neoplasias avanzadas recidivantes o progresivas con insuficiencia hepática crónica leve (bilirrubina >1 a $1,5 \times$ LSN o AST $>$ LSN) o moderada (bilirrubina $>1,5$ a $3 \times$ LSN) en relación con aquellos con función hepática normal.

Comparando a pacientes con función hepática normal, pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada tuvieron aproximadamente un AUC de Carfilzomib 50% más alto. La farmacocinética de Carfilzomib no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina $>3 \times$ (SN y cualquier AST).

Insuficiencia renal

La farmacocinética de Carfilzomib fue estudiada en pacientes con Mieloma Múltiple recidivante con función renal normal; insuficiencia renal leve, moderada y grave; y pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ERFT) que requieren hemodiálisis.

Exposiciones de Carfilzomib (AUC y C_{máx}) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave fueron muy similares a exposiciones en pacientes con función renal normal. Relativo a pacientes con función renal normal, pacientes con ERFT en hemodiálisis mostraban un AUC de Carfilzomib 33% más alto. No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal basal.

Interacciones medicamentosas

Carfilzomib es metabolizado primariamente a través de las actividades de las peptidasas y epóxido hidrolasas y, como resultado, es poco probable que el perfil farmacocinético de Carfilzomib se vea afectado por la administración concomitante de inhibidores e inductores de citocromo P450. No se espera que Carfilzomib influya en la exposición de otros fármacos.

Citocromo P450

En un estudio *in vitro* que utilizó microsomas de hígado humano, Carfilzomib mostró inhibición directa (K_i=1,7 micromolar) y dependiente del tiempo (K_i=11 micromolar) del citocromo humano CYP3A4/5. Los estudios *in vitro* indicaron que Carfilzomib no inducía los CYP1A2 y CYP3A4 humanos en los hepatocitos humanos recientemente cultivados. Los mecanismos logrados a partir del citocromo P450 desempeñan un papel menor en el metabolismo general del Carfilzomib. Un estudio clínico de 17 pacientes que utilizaban midazolam por vía oral como una sonda CYP3A demostró que la farmacocinética de midazolam no se veía afectada por la administración concomitante de Carfilzomib. No se espera que Carfilzomib inhiba las actividades de CYP3A4/5 y/o afecte la exposición a los sustratos de CYP3A4/5.

P-gp

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Luego de una dosis de 200 mg de Carfilzomib, administrado por error, se ha reportado la aparición de escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia y linfopenia. No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de Carfilzomib. Ante una sobredosis, el paciente debe ser monitoreado, específicamente para las reacciones adversas mencionadas con anterioridad (ver *REACCIONES ADVERSAS*).

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

CARLFIX® Carfilzomib 60 mg, Polvo Liofilizado para Inyección: Envases conteniendo 1 frasco ampolla con 60 mg de polvo liofilizado para inyección.

CONSERVACIÓN

Conservar en heladera, en su envase original, a una temperatura entre 2°C- 8°C y protegido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado Nro. XXXXX

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C. Palpa 2862, C 1426 DPB - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina (54 11)4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes M.N 12.674

Fecha última revisión: Noviembre, 2020



FERNANDES Alejandra Isabel
CUIL 27225186435



GARCIA SANTILLAN Norberto Pablo
CUIL 20234757602



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

CARLFIX®

CARFILZOMIB 60 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

60 mg de polvo liofilizado para solución inyectable

Cada frasco ampolla de **CARLFIX®** contiene: Carfilzomib 60 mg. Excipientes: c.s.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación

Certificado N°: XXXXX

Dirección Técnica: Alejandra I. Fernandes

Lote:

Vto:



GARCIA SANTILLAN Norberto Pablo
CUIL 20234757602

LABORATORIOS IMA S.A. I.C.

Calle Palma 7862 • C1426DPB Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina • Tel: Fax +541145515109
www.laboratoriosima.com.ar



FERNANDES Alejandra Isabel
CUIL 27225186435



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

CARLFIX®

CARFILZOMIB 60 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla con 60 mg de polvo liofilizado para solución inyectable.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de **CARLFIX®** contiene: Carfilzomib 60 mg.
Excipientes: ciclodextrina, ácido cítrico.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Conservar en heladera, en su envase original, a una temperatura entre 2°C – 8°C y protegido de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación

Certificado N°: XXXXX

Dirección Técnica: Alejandra I. Fernandes

Elaborado en: Laboratorios IMA S.A.I.C, Palpa 2862 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Lote:

Vto:



GARCIA SANTILLAN Norberto Pablo
CUIL 20234757602
www.laboratoriosima.com.ar



FERNANDES Alejandra Isabel
CUIL 27225186435



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

31 de mayo de 2022

DISPOSICIÓN N° 4155**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59675****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000021-19-1****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

CARFILZOMIB 60 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE

670255



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, 31 DE MAYO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 4155

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59675

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 IMA SAIC

N° de Legajo de la empresa: 6599

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CARLFIX®

Nombre Genérico (IFA/s): CARFILZOMIB

Concentración: 60 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION 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 3000 mg

ACIDO CITRICO 57,7 mg

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

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE TAPON ELASTOMERICO TIPO I (BROMOBUTILO TEFLONADO)TAPA FLIP OF

Contenido por envase primario: NO CORRESPONDE

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA CON 60 MG DE POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: PROTEGIDO DE LA LUZ, CONSERVAR EN HELADERA

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HORAS

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

Otras condiciones de conservación: PUEDE DILUIRSE EN FRASCO-AMPOLLA CON AGUA ESTÉRIL PARA INYECCIÓN FNA Y CONSERVARSE DILUIDO 24 HS ENTRE 2º-8º C O 4 HS A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15º-30º C

PUEDE DILUIRSE EN BOLSA INTRAVENOSA CON DEXTROSA 5% FNA Y CONSERVARSE DILUIDO 24 HS ENTRE 2º-8º C O 4 HS A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15º-30º C

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: Otros Agentes antineoplásicos

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: CARLFIX ® está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple recidivante o refractario que han recibido una o más líneas de terapia. CARLFIX ® está indicado en combinación con dexametasona o con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple recidivante o refractario, que han recibido de una a tres líneas de terapia.

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 SAIC	5435/19	PALPA 2862	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 SAIC	5435/19	PALPA 2862	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
LABORATORIOS IMA SAIC	5435/19	PALPA 2862	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



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

Expediente N°: 1-0047-2000-000021-19-1



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