



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-6708-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 22 de Agosto de 2023

Referencia: 1-0047-2000-000345-18-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000345-18-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO KEMEX S.A. 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 por el INAME, 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 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 LABORATORIO KEMEX S.A. 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 CARFILZOMIB KEMEX 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 LABORATORIO KEMEX S.A.

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_VERSION04.PDF / 0 - 16/05/2023 08:45:38, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION06.PDF / 0 - 07/08/2023 16:41:22, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION08.PDF / 0 - 07/08/2023 16:41:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 18/01/2023 14:21:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 18/01/2023 14:21:15 .

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

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000345-18-7

rp

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.08.22 12:07:17 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

CARFILZOMIB KEMEX

CARFILZOMIB 60 mg

Polvo Liofilizado para inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Carfilzomib.....60,00 mg

Acido cítrico Anhidro.....57,70 mg

Sulfobutileter beta-ciclodextrina..... 3000,00 mg

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para inyectable.

Posología: Ver prospecto adjunto

LOTE:

VENCIMIENTO:

PRESENTACIÓN: 1 frasco ampolla.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

CONSERVAR ENTRE 2°C Y 8°C.

EN SU ENVASE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ.

NO CONGELAR

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Laboratorio Kemex S.A.

Nazarre 3446/54 (C1417DHX) CABA Argentina

Directora Técnica Natalia Alonso

 LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932
Firmado digitalmente por : ALONSO
Natalia Alonso
Fecha y hora: 18.01.2023 14:15:00

Prospecto: información para el paciente

CARFILZOMIB KEMEX CARFILZOMIB 60 mg Polvo Liofilizado para Inyectable

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.
- Usted puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera tener.
- En este prospecto encontrará los datos para la comunicación de cualquier inconveniente que tuviera con el producto.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Carfilzomib Kemex y para qué se utiliza

Carfilzomib Kemex es un medicamento que contiene el principio activo carfilzomib.

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

Carfilzomib Kemex es utilizado para tratar a pacientes adultos con mieloma múltiple que han tenido como mínimo un tratamiento previo para esta enfermedad. El mieloma múltiple es un cáncer de células plasmáticas (un tipo de glóbulos blancos, encargadas de fabricar las inmunoglobulinas o proteínas de defensa).

Carfilzomib Kemex puede ser administrado solo o combinado con otros medicamentos para tratar el mieloma múltiple.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Carfilzomib Kemex

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

Debe leer el prospecto de todos los medicamentos que utiliza en combinación con Carfilzomib Kemex, de modo que pueda comprender la información relacionada con estos medicamentos.

No use Carfilzomib Kemex:

Si es alérgico a carfilzomib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Si esta amamantando.

Firmado digitalmente por: ALONSO
GONZALEZ Gustavo Horacio
Fecha y hora: 21.04.2023 08:32:39

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar Carfilzomib Kemex si presenta alguna de las condiciones listadas a continuación. Es posible que se deba someter a pruebas adicionales para comprobar que su corazón, sus riñones y su hígado funcionan correctamente.

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

Síntomas a los que debe estar atento

Debe estar atento a determinados síntomas mientras tome Carfilzomib Kemex para reducir el riesgo de problemas. Carfilzomib Kemex puede empeorar algunos síntomas o producir efectos adversos graves que podrían poner en riesgo su vida, como problemas cardíacos, pulmonares, renales, síndrome de lisis tumoral (una enfermedad potencialmente mortal que ocurre cuando las células cancerosas se rompen y liberan su contenido en la sangre), reacciones a la perfusión de Carfilzomib Kemex, formación de hematomas o hemorragias inusuales (incluidas hemorragias internas), coágulos sanguíneos en sus venas, problemas hepáticos, determinados trastornos sanguíneos o un síndrome neurológico conocido como SEPR. Lea detenidamente la sección posibles efectos adversos.

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

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

Uso de Carfilzomib Kemex con otros medicamentos

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

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

Embarazo y lactancia

Para mujeres que toman Carfilzomib Kemex

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

Si se queda embarazada mientras recibe Carfilzomib Kemex, informe a su médico o enfermero inmediatamente.

No tome Carfilzomib Kemex si está en periodo de lactancia. Se desconoce si Carfilzomib Kemex se excreta en la leche materna.

Se prevé que lenalidomida puede ser nocivo para el feto. Si Carfilzomib Kemex se administra en combinación con lenalidomida, debe seguir el Programa de Prevención del Embarazo (consulte el prospecto de lenalidomida para información de la prevención del embarazo y hable con su médico, farmacéutico o enfermero).

Para varones que toman Carfilzomib Kemex

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

Si su pareja se queda embarazada mientras recibe Carfilzomib Kemex o tras 90 días después de suspender el tratamiento, informe a su médico o enfermero inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

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

Carfilzomib Kemex contiene sodio

Este medicamento contiene 0,3 mmol de sodio (es decir, 7 mg de sodio) por mililitro de solución reconstituída, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Carfilzomib Kemex contiene ciclodextrina

Este medicamento contiene 3000 mg de ciclodextrina, (sulfobutileter beta ciclodextrina) en cada vial de 60 mg equivalente a 88 mg/kg para un adulto de 70 kg.

3. Cómo usar Carfilzomib Kemex

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

Recibirá Carfilzomib Kemex mediante perfusión en la vena. Según el régimen que le hayan indicado la perfusión puede durar de 10 hasta 30 minutos. Carfilzomib Kemex se recibe 1 día o 2 días seguidos cada semana, durante 3 semanas, seguidas de una semana sin tratamiento, dependiendo del esquema de tratamiento.

Cada período de 28 días es un ciclo de tratamiento. Esto significa que le administrarán Carfilzomib

Kemex los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 o los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Si usted recibe tratamiento con Carfilzomib Kemex en combinación con lenalidomida y dexametasona, las dosis de los días 8 y 9 de cada ciclo no se administrarán a partir del ciclo 13.

La mayoría de los pacientes recibirán tratamiento mientras su enfermedad mejore o se mantenga estable. No obstante, el tratamiento con Carfilzomib Kemex también podría ser suspendido si padece efectos adversos que no puedan ser controlados.

Usted también podría recibir otros medicamentos como parte del régimen de tratamiento.

Si usa más Carfilzomib Kemex del que debe

Este medicamento será administrado por un médico o enfermero, por lo que es improbable que reciba más del debido. No obstante, si recibe más Carfilzomib Kemex del debido, su médico le supervisará para detectar efectos no deseados.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Signos y síntomas a los que debe estar atento

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

- Dolor torácico, dificultad para respirar, o hinchazón en los pies, los cuales pueden ser síntomas de problemas cardíacos
- Dificultades respiratorias, incluidas dificultad para respirar en reposo o con la actividad o tos (disnea), respiración rápida, sensación de no poder respirar cuando hay oxígeno suficiente, sibilancias (ruidos al respirar) o tos, las cuales pueden ser signos de toxicidad pulmonar
- Presión arterial muy elevada, dolor torácico intenso, dolor de cabeza agudo, confusión, visión borrosa, náuseas y vómitos o crisis de ansiedad, los cuales pueden ser signos de un trastorno conocido como crisis hipertensiva
- Dificultad para respirar en las actividades diarias o en reposo, latido cardíaco irregular, aceleración del pulso, cansancio, mareos y desmayos, los cuales pueden ser signos de un trastorno conocido como hipertensión pulmonar
- Hinchazón en los tobillos, los pies o las manos, pérdida de apetito, menor expulsión de orina, o resultados anómalos en los análisis de sangre, los cuales pueden ser síntomas de problemas o insuficiencia renales
- Un efecto adverso denominado Síndrome de Lisis Tumoral, que se puede deber a la rápida descomposición de las células tumorales y producir latidos cardíacos irregulares, insuficiencia renal o resultados anómalos en los análisis de sangre
- Fiebre, escalofríos o temblores, dolor articular, dolor muscular, congestión o hinchazón facial, de los labios, la lengua y/o la garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar, debilidad, dificultad para respirar, presión arterial baja, desmayos, baja frecuencia cardíaca, opresión en el pecho o dolor torácico pueden ocurrir como una reacción a la perfusión
- Formación de hematomas o hemorragias inusuales, como un corte que tarda más de lo habitual en dejar de sangrar; o hemorragias internas como toser sangre, vomitar sangre, heces negras o heces con sangre roja brillante; o hemorragias cerebrales que inducen repentino entumecimiento o parálisis en un lado de la cara, piernas o brazos, dolor de cabeza intenso y repentino o dificultad de visión o dificultad del habla o dificultad para tragar (deglución)
- Dolor en piernas o brazos o hinchazón (que podrían ser síntomas de presencia de coágulos sanguíneos en las venas profundas de las piernas o los brazos), dolor en el pecho o dificultad respiratoria (que podrían ser síntomas de presencia de coágulos de sangre en los pulmones)
- Coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia), dolor o hinchazón abdominal, náuseas o vómitos, que podrían ser síntomas de problemas hepáticos, incluida insuficiencia hepática. Si alguna vez a tenido una infección por el virus de la hepatitis B, el tratamiento con este

- medicamento puede provocar que la infección por el virus de la hepatitis B se vuelva a activar.
- Hemorragias, hematomas, debilidad, confusión, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea e insuficiencia renal aguda, los cuales pueden ser signos de un trastorno sanguíneo conocido como microangiopatía trombótica
 - Dolores de cabeza, confusión, convulsiones (ataques), pérdida visual y presión arterial elevada (hipertensión), los cuales pueden ser síntomas de un trastorno neurológico denominado síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).

Otros efectos adversos posibles

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

- Infección pulmonar grave (neumonía)
- Infección del tracto respiratorio (infección de las vías respiratorias)
- Recuentos de plaquetas bajos, que puede causar hematomas o hemorragias (trombocitopenia)
- Recuento de glóbulos blancos bajo, que puede disminuir su capacidad de combatir las infecciones y asociarse con fiebre
- Recuento de glóbulos rojos bajo (anemia), que puede causar cansancio y fatiga
- Cambios en los análisis de sangre (disminución de los niveles sanguíneos de potasio, aumento de los niveles sanguíneos de azúcar y/o creatinina)
- Disminución del apetito
- Dificultad para dormir (insomnio)
- Dolor de cabeza
- Entumecimiento, hormigueo o disminución de la sensibilidad en las manos y/o los pies
- Mareos
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Dificultad para respirar
- Tos
- Diarrea
- Náuseas
- Estreñimiento
- Vómitos
- Dolor de estómago
- Dolor de espalda
- Dolor en las articulaciones
- Dolor en las extremidades, las manos o los pies
- Espasmos musculares
- Fiebre
- Escalofríos
- Hinchazón de las manos, los pies o los tobillos
- Debilidad
- Cansancio (fatiga)

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

- Reacciones a la perfusión
- Insuficiencia cardíaca y problemas cardíacos incluidos latidos cardíacos rápidos, fuertes o irregulares
- Ataque cardíaco
- Problemas renales, incluida insuficiencia renal
- Coágulos sanguíneos en las venas (trombosis venosa profunda)
- Sofocos
- Coágulos de sangre en los pulmones
- Líquido en los pulmones
- Sibilancias (ruidos al respirar)
- Infección grave, incluida infección en la sangre (sepsis)
- Infección pulmonar
- Problemas hepáticos, incluido un aumento de las enzimas hepáticas en sangre

- Síntomas de tipo gripal (gripe)
- Reactivación del virus de la varicela que puede causar una erupción cutánea y dolor (herpes zóster)
- Infección del tracto urinario (infección de las estructuras que transportan orina)
- Tos que podría incluir opresión en el pecho o dolor, congestión nasal (bronquitis)
- Dolor de garganta
- Inflamación de la nariz y la garganta
- Moqueo en la nariz, congestión nasal o estornudos
- Infección viral
- Infección del estómago y del intestino (gastroenteritis)
- Sangrado en el estómago e intestinos
- Cambios en los análisis de sangre (disminución de los niveles sanguíneos de sodio, magnesio, proteínas, calcio o fosfatos, aumento de los niveles sanguíneos de calcio, ácido úrico, potasio, bilirrubina o proteína c reactiva o azúcar)
- Deshidratación
- Ansiedad
- Sensación de confusión
- Visión borrosa
- Cataratas
- Presión arterial baja (hipotensión)
- Hemorragia nasal
- Cambios en la voz o ronquera
- Indigestión
- Dolor dental
- Erupción cutánea
- Dolor óseo, dolor muscular y dolor torácico
- Debilidad muscular
- Músculos doloridos
- Picazón en la piel
- Enrojecimiento de la piel
- Aumento de la sudoración
- Dolor
- Dolor, hinchazón, irritación o molestia en el lugar donde recibió la inyección intravenosa
- Zumbido en los oídos (acúfenos)
- Sensación de estar enfermo o malestar general

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- Sangrado en los pulmones
- Inflamación en el colon producido por la bacteria Clostridium difficile
- Reacción alérgica a Carfilzomib Kemex
- Fallo multiorgánico
- Reducción del flujo sanguíneo hacia el corazón
- Hemorragia cerebral
- Infarto cerebral
- Dificultad para respirar, respiración rápida y/o la yema de los dedos de las manos y los labios ligeramente azules (síndrome de dificultad respiratoria aguda)
- Hinchazón del revestimiento del corazón (pericarditis), los síntomas incluyen dolor detrás del esternón, a veces difundiéndose al cuello y los hombros, en ocasiones con fiebre
- Acumulación de líquido en el revestimiento del corazón (derrame pericárdico), los síntomas incluyen dolor torácico o presión y dificultad para respirar
- Una obstrucción del flujo de bilis desde el hígado (colestasis), la cual puede causar picazón en la piel, coloración amarillenta de la piel, orina muy oscura y heces muy pálidas
- Perforación del aparato digestivo
- Infección por citomegalovirus.
- Infección por el virus de la hepatitis B reactivada.

- Inflamación del páncreas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Recordatorio

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

5. Conservación de Carfilzomib Kemex

No utilice Carfilzomib Kemex después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.
Conservar el producto en su envase original protegido de la luz.

La solución reconstituida se mantiene estable 24 horas en heladera (entre 2°C y 8°C) o 4 horas a temperatura de 25 °C.

El producto reconstituido debe ser una solución transparente, incolora y no se debe administrar si se observa una alteración del color o la presencia de partículas.

Carfilzomib Kemex está previsto únicamente para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. Contenido del envase e información adicional Composición de Carfilzomib Kemex

- El principio activo es carfilzomib.
- Cada Frasco ampolla contiene 60 mg de carfilzomib.
Tras la reconstitución, 1 ml de solución contiene 2 mg de carfilzomib.
- Los demás componentes son sulfobutiléter beta-ciclodextrina sódica, ácido cítrico anhidro.

7.PRESENTACIÓN

Cada envase contiene 1 frasco ampolla.

**CONSERVAR ENTRE 2°C Y 8°C. EN SU ENVASE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ
NO CONGELAR.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

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

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

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

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLOGICA DE LA PLATA
TELÉFONO (0221)451-5555

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

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

Especialidad Medicinal Autorizada por ANMAT.

Certificado N°

Laboratorio Kemex S.A.

Nazarre 3446/54 (C1417DHX) CABA Argentina

Directora Técnica Natalia Alonso

Fecha de última revisión: septiembre 2022

Prospecto: información para el paciente

CARFILZOMIB KEMEX CARFILZOMIB 60 mg Polvo Liofilizado para Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.
- Usted puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera tener.
- En este prospecto encontrará los datos para la comunicación de cualquier inconveniente que tuviera con el producto.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Carfilzomib Kemex y para qué se utiliza

Carfilzomib Kemex es un medicamento que contiene el principio activo carfilzomib.

Carfilzomib funciona bloqueando el proteosoma. El proteosoma es un sistema dentro de las células que descompone las proteínas cuando están dañadas o ya no son necesarias. Previendo la descomposición de las proteínas en las células cancerosas, que son más probables que contengan una cantidad superior de proteínas anómalas, Carfilzomib Kemex causa la muerte de las células cancerosas.

Carfilzomib Kemex es utilizado para tratar a pacientes adultos con mieloma múltiple que han tenido como mínimo un tratamiento previo para esta enfermedad. El mieloma múltiple es un cáncer de células plasmáticas (un tipo de glóbulos blancos, encargadas de fabricar las inmunoglobulinas o proteínas de defensa).

Carfilzomib Kemex puede ser administrado solo o combinado con otros medicamentos para tratar el mieloma múltiple.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Carfilzomib Kemex

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

Debe leer el prospecto de todos los medicamentos que utiliza en combinación con Carfilzomib Kemex, de modo que pueda comprender la información relacionada con estos medicamentos.

Firmado digitalmente por:
BONSO VA CAUSA CAROLINA

No use Carfilzomib Kemex:

Si es alérgico a carfilzomib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Si esta amamantando.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar Carfilzomib Kemex si presenta alguna de las condiciones listadas a continuación. Es posible que se deba someter a pruebas adicionales para comprobar que su corazón, sus riñones y su hígado funcionan correctamente.

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

Síntomas a los que debe estar atento

Debe estar atento a determinados síntomas mientras tome Carfilzomib Kemex para reducir el riesgo de problemas. Carfilzomib Kemex puede empeorar algunos síntomas o producir efectos adversos graves que podrían poner en riesgo su vida, como problemas cardíacos, pulmonares, renales, síndrome de lisis tumoral (una enfermedad potencialmente mortal que ocurre cuando las células cancerosas se rompen y liberan su contenido en la sangre), reacciones a la perfusión de Carfilzomib Kemex, formación de hematomas o hemorragias inusuales (incluidas hemorragias internas), coágulos sanguíneos en sus venas, problemas hepáticos, determinados trastornos sanguíneos o un síndrome neurológico conocido como SEPR. Lea detenidamente la sección posibles efectos adversos.

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

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

Uso de Carfilzomib Kemex con otros medicamentos

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

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

Embarazo y lactancia

Para mujeres que toman Carfilzomib Kemex

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

Si se queda embarazada mientras recibe Carfilzomib Kemex, informe a su médico o enfermero inmediatamente.

No tome Carfilzomib Kemex si está en periodo de lactancia. Se desconoce si Carfilzomib Kemex se excreta en la leche materna.

Se prevé que lenalidomida puede ser nocivo para el feto. Si Carfilzomib Kemex se administra en combinación con lenalidomida, debe seguir el Programa de Prevención del Embarazo (consulte el prospecto de lenalidomida para información de la prevención del embarazo y hable con su médico, farmacéutico o enfermero).

Para varones que toman Carfilzomib Kemex

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

Si su pareja se queda embarazada mientras recibe Carfilzomib Kemex o tras 90 días después de suspender el tratamiento, informe a su médico o enfermero inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

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

Carfilzomib Kemex contiene sodio

Este medicamento contiene 0,3 mmol de sodio (es decir, 7 mg de sodio) por mililitro de solución reconstituida, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Carfilzomib Kemex contiene ciclodextrina

Este medicamento contiene 3000 mg de ciclodextrina, (sulfobutileter beta ciclodextrina) en cada vial de 60 mg equivalente a 88 mg/kg para un adulto de 70 kg.

3. Cómo usar Carfilzomib Kemex

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

Recibirá Carfilzomib Kemex mediante perfusión en la vena. Según el régimen que le hayan indicado la

perfusión puede durar de 10 hasta 30 minutos. Carfilzomib Kemex se recibe 1 día o 2 días seguidos cada semana, durante 3 semanas, seguidas de una semana sin tratamiento, dependiendo del esquema de tratamiento.

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

La mayoría de los pacientes recibirán tratamiento mientras su enfermedad mejore o se mantenga estable. No obstante, el tratamiento con Carfilzomib Kemex también podría ser suspendido si padece efectos adversos que no puedan ser controlados.

Usted también podría recibir otros medicamentos como parte del régimen de tratamiento.

Si usa más Carfilzomib Kemex del que debe

Este medicamento será administrado por un médico o enfermero, por lo que es improbable que reciba más del debido. No obstante, si recibe más Carfilzomib Kemex del debido, su médico le supervisará para detectar efectos no deseados.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Signos y síntomas a los que debe estar atento

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

- Dolor torácico, dificultad para respirar, o hinchazón en los pies, los cuales pueden ser síntomas de problemas cardíacos
- Dificultades respiratorias, incluidas dificultad para respirar en reposo o con la actividad o tos (disnea), respiración rápida, sensación de no poder respirar cuando hay oxígeno suficiente, sibilancias (ruidos al respirar) o tos, las cuales pueden ser signos de toxicidad pulmonar
- Presión arterial muy elevada, dolor torácico intenso, dolor de cabeza agudo, confusión, visión borrosa, náuseas y vómitos o crisis de ansiedad, los cuales pueden ser signos de un trastorno conocido como crisis hipertensiva
- Dificultad para respirar en las actividades diarias o en reposo, latido cardíaco irregular, aceleración del pulso, cansancio, mareos y desmayos, los cuales pueden ser signos de un trastorno conocido como hipertensión pulmonar
- Hinchazón en los tobillos, los pies o las manos, pérdida de apetito, menor expulsión de orina, o resultados anómalos en los análisis de sangre, los cuales pueden ser síntomas de problemas o insuficiencia renales
- Un efecto adverso denominado Síndrome de Lisis Tumoral, que se puede deber a la rápida descomposición de las células tumorales y producir latidos cardíacos irregulares, insuficiencia renal o resultados anómalos en los análisis de sangre
- Fiebre, escalofríos o temblores, dolor articular, dolor muscular, congestión o hinchazón facial, de los labios, la lengua y/o la garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar, debilidad, dificultad para respirar, presión arterial baja, desmayos, baja frecuencia cardíaca, opresión en el pecho o dolor torácico pueden ocurrir como una reacción a la perfusión
- Formación de hematomas o hemorragias inusuales, como un corte que tarda más de lo habitual en dejar de sangrar; o hemorragias internas como toser sangre, vomitar sangre, heces negras o heces con sangre roja brillante; o hemorragias cerebrales que inducen repentino entumecimiento o parálisis en un lado de la cara, piernas o brazos, dolor de cabeza intenso y repentino o dificultad de visión o dificultad del habla o dificultad para tragar (deglución)
- Dolor en piernas o brazos o hinchazón (que podrían ser síntomas de presencia de coágulos)

- sanguíneos en las venas profundas de las piernas o los brazos), dolor en el pecho o dificultad respiratoria (que podrían ser síntomas de presencia de coágulos de sangre en los pulmones)
- Coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia), dolor o hinchazón abdominal, náuseas o vómitos, que podrían ser síntomas de problemas hepáticos, incluida insuficiencia hepática. Si alguna vez a tenido una infección por el virus de la hepatitis B, el tratamiento con este medicamento puede provocar que la infección por el virus de la hepatitis B se vuelva a activar.
 - Hemorragias, hematomas, debilidad, confusión, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea e insuficiencia renal aguda, los cuales pueden ser signos de un trastorno sanguíneo conocido como microangiopatía trombótica
 - Dolores de cabeza, confusión, convulsiones (ataques), pérdida visual y presión arterial elevada (hipertensión), los cuales pueden ser síntomas de un trastorno neurológico denominado síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).

Otros efectos adversos posibles

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

- Infección pulmonar grave (neumonía)
- Infección del tracto respiratorio (infección de las vías respiratorias)
- Recuentos de plaquetas bajos, que puede causar hematomas o hemorragias (trombocitopenia)
- Recuento de glóbulos blancos bajo, que puede disminuir su capacidad de combatir las infecciones y asociarse con fiebre
- Recuento de glóbulos rojos bajo (anemia), que puede causar cansancio y fatiga
- Cambios en los análisis de sangre (disminución de los niveles sanguíneos de potasio, aumento de los niveles sanguíneos de azúcar y/o creatinina)
- Disminución del apetito
- Dificultad para dormir (insomnio)
- Dolor de cabeza
- Entumecimiento, hormigueo o disminución de la sensibilidad en las manos y/o los pies
- Mareos
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Dificultad para respirar
- Tos
- Diarrea
- Náuseas
- Estreñimiento
- Vómitos
- Dolor de estómago
- Dolor de espalda
- Dolor en las articulaciones
- Dolor en las extremidades, las manos o los pies
- Espasmos musculares
- Fiebre
- Escalofríos
- Hinchazón de las manos, los pies o los tobillos
- Debilidad
- Cansancio (fatiga)

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

- Reacciones a la perfusión
- Insuficiencia cardíaca y problemas cardíacos incluidos latidos cardíacos rápidos, fuertes o irregulares
- Ataque cardíaco
- Problemas renales, incluida insuficiencia renal
- Coágulos sanguíneos en las venas (trombosis venosa profunda)
- Sofocos
- Coágulos de sangre en los pulmones
- Líquido en los pulmones

- Sibilancias (ruidos al respirar)
- Infección grave, incluida infección en la sangre (sepsis)
- Infección pulmonar
- Problemas hepáticos, incluido un aumento de las enzimas hepáticas en sangre
- Síntomas de tipo gripal (gripe)
- Reactivación del virus de la varicela que puede causar una erupción cutánea y dolor (herpes zóster)
- Infección del tracto urinario (infección de las estructuras que transportan orina)
- Tos que podría incluir opresión en el pecho o dolor, congestión nasal (bronquitis)
- Dolor de garganta
- Inflamación de la nariz y la garganta
- Moqueo en la nariz, congestión nasal o estornudos
- Infección viral
- Infección del estómago y del intestino (gastroenteritis)
- Sangrado en el estómago e intestinos
- Cambios en los análisis de sangre (disminución de los niveles sanguíneos de sodio, magnesio, proteínas, calcio o fosfatos, aumento de los niveles sanguíneos de calcio, ácido úrico, potasio, bilirrubina o proteína c reactiva o azúcar)
- Deshidratación
- Ansiedad
- Sensación de confusión
- Visión borrosa
- Cataratas
- Presión arterial baja (hipotensión)
- Hemorragia nasal
- Cambios en la voz o ronquera
- Indigestión
- Dolor dental
- Erupción cutánea
- Dolor óseo, dolor muscular y dolor torácico
- Debilidad muscular
- Músculos doloridos
- Picazón en la piel
- Enrojecimiento de la piel
- Aumento de la sudoración
- Dolor
- Dolor, hinchazón, irritación o molestia en el lugar donde recibió la inyección intravenosa
- Zumbido en los oídos (acúfenos)
- Sensación de estar enfermo o malestar general

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

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

- piel, coloración amarillenta de la piel, orina muy oscura y heces muy pálidas
- Perforación del aparato digestivo
 - Infección por citomegalovirus.
 - Infección por el virus de la hepatitis B reactivada.
 - Inflamación del páncreas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Recordatorio

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

5. Conservación de Carfilzomib Kemex

No utilice Carfilzomib Kemex después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.
Conservar el producto en su envase original protegido de la luz.

La solución reconstituida se mantiene estable 24 horas en heladera (entre 2°C y 8°C) o 4 horas a temperatura de 25 °C.

El producto reconstituido debe ser una solución transparente, incolora y no se debe administrar si se observa una alteración del color o la presencia de partículas.

Carfilzomib Kemex está previsto únicamente para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. Contenido del envase e información adicional Composición de Carfilzomib Kemex

- El principio activo es carfilzomib.
- Cada Frasco ampolla contiene 60 mg de carfilzomib.
Tras la reconstitución, 1 ml de solución contiene 2 mg de carfilzomib.
- Los demás componentes son sulfobutiléter beta-ciclodextrina sódica, ácido cítrico anhidro.

7. PRESENTACIÓN

Cada envase contiene 1 frasco ampolla.

**CONSERVAR ENTRE 2°C Y 8°C. EN SU ENVASE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ
NO CONGELAR.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

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

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ
TELÉFONO (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS
TELÉFONO (011)4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLOGICA DE LA PLATA
TELÉFONO (0221)451-5555

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

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

Especialidad Medicinal Autorizada por ANMAT.

Certificado N°

Laboratorio Kemex S.A.

Nazarre 3446/54 (C1417DHX) CABA Argentina

Directora Técnica Natalia Alonso

Fecha de última revisión: septiembre 2022

PROYECTO DE PROSPECTO

CARFILZOMIB KEMEX

CARFILZOMIB 60 mg

Polvo Liofilizado para Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Carfilzomib.....60,00 mg

Acido cítrico Anhidro.....57,70 mg

Sulfobutileter beta-ciclodextrina..... 3000,00 mg

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo Liofilizado para inyectable.

ACCIÓN TERAPEÚTICA

Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico.

Código ATC: L01XX45.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Carfilzomib Kemex está indicado:

- en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido de una a tres líneas de terapia previa para su enfermedad de base, en combinación con:
-lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola, o daratumumab y dexametasona.
- Como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido al menos una línea de terapia previa para su enfermedad de base.

ACCION FARMACOLÓGICA

● Mecanismo de acción

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

● Efectos farmacodinámicos

La administración intravenosa de carfilzomib produjo una supresión de la actividad proteosómica análoga a la quimotripsina (CT-L) al efectuar la medición en sangre 1 hora después de la primera dosis. Dosis ≥ 15 mg/m² indujeron sistemáticamente a una inhibición ($\geq 80\%$) de la actividad CT-L del proteosoma. Además, la administración de carfilzomib a 20 mg/m² produjo una inhibición de la proteína latente de membrana 2 (LMP2) y las subunidades

Firmado digitalmente por:
GONZALO GUSTAVO ORRICO

endopeptidasa tipo 1 (MECL1) del inmunoproteosoma del 26% al 32% y del 41% al 49%, respectivamente. La inhibición del proteosoma se mantuvo durante ≥ 48 horas después de la primera dosis de carfilzomib en cada semana de administración. La administración combinada de lenalidomida y dexametasona no afectó a la inhibición del proteosoma.

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

FARMACOCINÉTICA

● Absorción

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

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

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

● Distribución

El volumen de distribución medio en el estado estable de una dosis de 20 mg/m^2 de carfilzomib fue de 28 l. Al realizar pruebas *in vitro*, la unión de carfilzomib a las proteínas plasmáticas humanas fue, en promedio, del 97% sobre el intervalo de concentración de 0,4 a 4 micromolar.

● Biotransformación

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

● Eliminación

Después de la administración intravenosa de dosis $\geq 15 \text{ mg/m}^2$, carfilzomib fue eliminado rápidamente de la circulación sistémica con una semivida de ≤ 1 hora en el día 1 del ciclo 1. El aclaramiento sistémico fue de entre 151 y 263 l/hora , y superó el flujo sanguíneo hepático, lo que indica que carfilzomib se eliminó en gran parte extrahepáticamente. Carfilzomib se elimina principalmente por medio del metabolismo con la excreción posterior de sus metabolitos en la orina.

● Poblaciones especiales

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

● Insuficiencia hepática

Un estudio farmacocinético evaluó pacientes con neoplasias avanzadas en recaída o en progresión, que tenían función hepática normal, insuficiencia hepática leve o insuficiencia hepática moderada. La farmacocinética de carfilzomib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Carfilzomib, como agente único, se administró por vía intravenosa durante 30 minutos. El estado de la función hepática basal no tuvo ningún efecto señalado en la exposición total sistémica (AUC_{final}) de carfilzomib tras la administración única o de dosis repetidas. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática basal leve o moderada, que presentaban tumores sólidos, hubo una mayor incidencia en sujetos con función anormal hepática, acontecimientos adversos \geq grado 3 o graves, comparado con sujetos con una función hepática normal.

- **Insuficiencia renal**

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

En un con pacientes con mieloma múltiple y con una función renal normal, insuficiencia renal leve, moderada y grave o pacientes en diálisis crónica, Carfilzomib, como agente único, se administró por vía intravenosa de 2 a 10 minutos en dosis hasta 20 mg/m^2 . Otro estudio se llevó a cabo en pacientes con mieloma múltiple en recaída y con aclaramiento de creatinina $\geq 75 \text{ ml/min}$ y pacientes con un estado de enfermedad renal terminal (ERT) que requirieron diálisis.

Los resultados de ambos estudios mostraron que el estado de la función renal no tuvo efecto marcado en la exposición a carfilzomib después de una administración de dosis única o repetida. Los acontecimientos adversos graves relacionados con el empeoramiento de la función renal fueron más frecuentes en pacientes con una disfunción renal inicial.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

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

- **Carfilzomib Kemex en combinación con lenalidomida y dexametasona**

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

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

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

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

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

Consultar la información para prescribir de lenalidomida y dexametasona para otros medicamentos concomitantes que pueden ser necesarios con esos agentes, tales como el uso de anticoagulantes y profilaxis con antiácidos.

Tabla 1. Carfilzomib Kemex en combinación con lenalidomida y dexametasona^a

	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
Carfilzomib Kemex (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida (mg)	25 mg diariamente los días 1 a 21									-	-
	Ciclos 2-12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
Carfilzomib Kemex (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida (mg)	25 mg diariamente los días 1 a 21									-	-
	Ciclos 13 y en adelante										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
Carfilzomib Kemex (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida (mg)	25 mg diariamente los días 1 a 21									-	-

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

● **Carfilzomib Kemex en combinación con dexametasona**

Esquema 20/56 mg/m² dos veces por semana.

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

Carfilzomib Kemex 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).

La dexametasona se administra en una dosis de 20 mg por vía oral o intravenosa en los días 1, 2, 8, 9, 15, 16,

22 y 23 de los ciclos de 28 días. Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que Carfilzomib Kemex.

El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Consulte la información para prescribir de dexametasona para otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios.

Tabla 2. Carfilzomib Kemex 20/56 mg/m² dos veces por semana en combinación con dexametasona sola

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

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

● **Esquema de 20/70 mg/m² una vez por semana mediante infusión de 30 minutos**

Carfilzomib debe administrarse por vía intravenosa como perfusión durante 30 minutos, en los días 1,8 y 15 de cada ciclo, seguidas de un período de descanso de 13 días (días 16 a 28). Cada período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento.

Carfilzomib se administra en infusión durante 30 minutos a una dosis de 20 mg/m² (dosis máxima de 44 mg) en el ciclo1, en el día 1. Si se tolera, la dosis se debe aumentar a 70 mg/m² el día 8 del ciclo 1.

La dexametasona se administra en una dosis de 40 mg vía oral o intravenosa en los días 1,8,15,y 22 de cada ciclo de 28 días hasta el ciclo 9 y a partir del ciclo 10 en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de Carfilzomib.

El tratamiento podría continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Consulte la información para prescribir de la dexametasona para otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios.

Tabla 3. Carfilzomib Kemex 20/70 mg/m² en combinación con dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		

	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
Carfilzomib Kemex (mg/m²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
	Ciclo 2 -9										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
Carfilzomib Kemex (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-

	Ciclo 10 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	Días 23-28
Carfilzomib Kemex (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-

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

● **Carfilzomib en combinación con dexametasona y daratumumab por vía intravenosa**

Esquema de 20/56 mg/m² dos veces por semana mediante infusión de 30 minutos

Administrar Carfilzomib en los días 1,2,8,9,15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con dexametasona y daratumumab por vía intravenosa hasta progresión de la enfermedad o que se manifieste toxicidad inaceptable, tal como se observa en la tabla 4. La dosis de inicio recomendada de Carfilzomib es de 20 mg/m² (dosis máxima 44 mg) en el ciclo 1, días 1 y 2. Si fuera tolerada, aumentar la dosis a 56 mg/m² (dosis máxima 123 mg) en el ciclo 1 día 8 y posteriormente.

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 pacientes de > 75 años, administrar 20 mg de dexametasona después de la primera semana.

Daratumumab se administra por vía intravenosa a una dosis de 16 mg / kg de peso, con una dosis dividida de 8 mg/kg de peso en el ciclo 1 en los días 1 y 2. A continuación, daratumumab se administra a una dosis de 16 mg/kg de peso 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 administra más de uno de estos medicamentos, se recomienda hacerlo en el siguiente orden: dexametasona, medicación previa a la perfusión de daratumumab, carfilzomib, daratumumab y medicación posterior a la perfusión de daratumumab.

Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de Carfilzomib y entre 1y 3 horas antes del daratumumab por vía intravenosa, tomando en consideración las dosis especificadas en la Tabla 4.

Debe referirse la información del prospecto para dexametasona y daratumumab por vía intravenosa a fin de obtener la información sobre dosificación adicional.

Tabla 4: Carfilzomib 20/56 mg/m² dos veces por semana (infusión de 30 minutos) en combinación con dexametasona y daratumumab por vía intravenosa.

	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
Carfilzomib Kemex (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-
Daratumumab mg/kg	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-

	Ciclos 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	Días 23-28
Carfilzomib Kemex (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-
Daratumumab mg/kg	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-

	Ciclo 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	Días 23-28
Carfilzomib Kemex (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-
Daratumumab mg/kg	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-

	Ciclos 7 en adelante										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
Carfilzomib Kemex (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-
Daratumumab mg/kg	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Administrar 20 mg de Dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana a los pacientes mayores de 75 años de edad.

● **Esquema de 20/70 mg/m² una vez por semana mediante infusión de 30 minutos**

Administrar Carfilzomib por vía intravenosa como infusión de 30 minutos en los días 1,8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con dexametasona y daratumumab por vía intravenosa hasta progresión de la enfermedad o que se manifieste toxicidad inaceptable, tal como se observa en la

Tabla 5. La dosis de inicio recomendada de Carfilzomib es de 20 mg/m² en el ciclo 1 día 1. Si fuese tolerada, aumentar la dosis a 70 mg/m² en el ciclo 1 día 8 y posteriormente. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de Carfilzomib y entre 1 y 3 horas antes de daratumumab por vía intravenosa, tomando en consideración las dosis especificadas en la tabla 5.

Debe referirse la información del prospecto para dexametasona y daratumumab por vía intravenosa a fin de obtener la información sobre dosificación adicional.

Tabla 5: Carfilzomib 20/70 mg/m² una vez por semana mediante infusión de 30 minutos en combinación con Dexametasona y daratumumab por vía intravenosa

	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 Kemex (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
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 Kemex (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab mg/kg	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-

	Ciclo 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 Kemex (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	40	-	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab mg/kg	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Ciclo 7 y en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
Carfilzomib Kemex (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
Daratumumab mg/kg	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Administrar 20 mg de Dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la

primera semana a los pacientes mayores de 75 años de edad.

● **Carfilzomib como monoterapia**

Cuando Carfilzomib se usa como monoterapia, debe administrarse por vía intravenosa como perfusión durante 10 a 30 minutos, dependiendo del régimen seleccionado, tal como se describe a continuación:

Régimen 20/27 mg/m² dos veces por semana en infusión de 10 minutos

Este régimen debe ser administrado por vía intravenosa en infusión de 10 minutos. En los ciclos 1 al 12, administrar Carfilzomib en dos días consecutivos, cada semana durante 3 semanas (días 1,2,8,9,15 y 16) seguidas de un periodo de descanso de 12 días (días 17 a 28).

Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Desde el ciclo 13, la dosis de los días 8 y 9 de Carfilzomib se omiten.

Premedicar con dexametasona 4 mg por vía oral o intravenosa de 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de Carfilzomib en el ciclo 1, luego según sea necesario para ayudar a prevenir las reacciones relacionadas con la infusión.

Carfilzomib se administra a una dosis de 20 mg/m² en el ciclo 1, en los días 1 y 2. Si se tolera la dosis se debe aumentar a 27 mg/m² el día 8 del ciclo 1 y posteriormente. El tratamiento podría continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Tabla 6: Carfilzomib en monoterapia 20/27 mg/m² dos veces por semana en infusión de 10 minutos

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	Días 22-28
Carfilzomib Kemex (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-

Ciclo 2-12

	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
Carfilzomib Kemex (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-

Ciclo 13 y en adelante

	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
Carfilzomib Kemex (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

Régimen 20/56 mg/m² dos veces por semana en infusión de 30 minutos

Este régimen debe ser administrado por vía intravenosa en infusión de 30 minutos. En los ciclos 1 al 12, administrar Carfilzomib en dos días consecutivos, cada semana durante 3 semanas (días 1,2,8,9,15 y 16) seguidas de un periodo de descanso de 12 días (días 17 a 28).

Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Desde el ciclo 13, la dosis de los días 8 y 9 de Carfilzomib se omiten.

Premedicar con dexametasona 8 mg por vía oral o intravenosa de 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de Carfilzomib en el ciclo 1, luego según sea necesario para ayudar a prevenir las reacciones relacionadas con la infusión.

Carfilzomib se administra a una dosis de 20 mg/m² en el ciclo 1, en los días 1y 2. Si se tolera la dosis se debe aumentar a 56 mg/m² el día 8 del ciclo 1 y posteriormente. El tratamiento podría continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Tabla 7: Carfilzomib en monoterapia 20/56 mg/m² dos veces por semana en infusión de 30 minutos

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	Días 22-28
Carfilzomib Kemex (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-

Ciclo 2-12

	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
Carfilzomib Kemex (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-

Ciclo 13 y en adelante

	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
Carfilzomib Kemex (mg/m²)	56	56	-	-	-	-	56	56	-	-

Medicación concomitante

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

-Se recomienda a los pacientes que reciben tratamiento con Carfilzomib Kemex en combinación con otras terapias 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 los prospectos actuales de

lenalidomida y dexametasona.

-Premedicar con la dosis recomendada de dexametasona en el caso de la monoterapia con Carfilzomib, o la dosis recomendada de dexametasona en situación de terapia combinada.

Administrar la dexametasona en forma oral o intravenosa al menos 30 minutos pero no más de 4 horas previas a todas las dosis de Carfilzomib durante el primer ciclo para reducir la incidencia y la severidad de reacciones vinculadas a la infusión. Reinstaurar la premedicación con dexametasona si estos síntomas ocurren en los ciclos subsiguientes.

-Los pacientes tratados con Carfilzomib 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 vigente de daratumumab para obtener información adicional sobre la medicación concomitante, incluida la medicación previa y posterior a la infusión.

Hidratación, control de líquidos y electrolitos

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

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

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

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

Toxicidad hematológica	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Recuento absoluto de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera hasta $\geq 0,5 \times 10^9/l$, continuar al mismo nivel de dosis Para las disminuciones posteriores a $< 0,5 \times 10^9/l$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar Carfilzomib Kemex^a
<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril Recuento absoluto de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ y una temperatura oral $> 38,5^\circ C$ o dos lecturas consecutivas de $> 38,0^\circ C$ durante 2 horas 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis Si el recuento absoluto de neutrófilos vuelve al valor inicial y la fiebre se resuelve, reanudar con el mismo nivel de dosis

<ul style="list-style-type: none"> Recuento plaquetario $< 10 \times 10^9/l$ o signos de hemorragia con trombocitopenia 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera hasta $\geq 10 \times 10^9/l$ y/o se controla la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis Para las disminuciones posteriores a $< 10 \times 10^9/l$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar Carfilzomib Kemex^a
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Modificaciones de la dosis recomendada

Se debe modificar la dosis de Carfilzomib Kemex según la toxicidad de. Las acciones recomendadas y las modificaciones de la dosis se presentan en la tabla 8. Las reducciones de dosis se muestran en la tabla 8.

Tabla 8. Modificaciones de la dosis durante el tratamiento con Carfilzomib Kemex

Toxicidad no hematológica (renal)	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Creatinina sérica equivalente o superior a $2 \times$ basal; o Aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (o disminución del aclaramiento de creatinina a $\leq 50\%$ del nivel inicial) o necesidad de diálisis 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis y continuar controlando la función renal (creatinina sérica o aclaramiento de creatinina) <ul style="list-style-type: none"> Carfilzomib Kemex se debe retomar cuando la función renal se haya recuperado dentro de un 25% del valor inicial; considerar reanudar con la reducción de 1 nivel de dosis^a Para los pacientes sometidos a diálisis que reciben Carfilzomib Kemex, la dosis se debe administrar después del procedimiento de diálisis
Otra toxicidad no hematológica	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Todas las otras toxicidades no hematológicas de grado 3 ó 4, graves o con riesgo de muerte 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender hasta que desaparezca o vuelva al valor inicial Considerar reiniciar el siguiente tratamiento programado con 1 reducción del nivel de dosis^a

^a. Ver tabla 9 para reducciones de dosis

Tabla 9. Reducción de dosis de Carfilzomib Kemex

Régimen	Dosis de Carfilzomib Kemex	Primera reducción de la dosis de Carfilzomib Kemex	Segunda reducción de la dosis de Carfilzomib Kemex	Tercera reducción de la dosis de Carfilzomib Kemex
Carfilzomib - lenalidomida, y dexametasona o Carfilzomib monoterapia (20/27 mg/m ²) dos veces por semana	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^a	—
Carfilzomib- dexametasona o Carfilzomib- daratumumab – dexametasona (una vez por semana)	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²
Carfilzomib -dexametasona, o carfilzomib – daratumumab, o carfilzomib monoterapia (20/56 mg/m ²) (dos veces por semana)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, fueron excluidos de los estudios clínicos de Carfilzomib en combinación con lenalidomida. Por consiguiente, hay datos limitados de Carfilzomib

en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con aclaramiento de creatinina (ClCr < 50 ml/min). Se debe considerar una reducción adecuada de la dosis de inicio de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal previa, de acuerdo con las recomendaciones del prospecto de lenalidomida.

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Carfilzomib en los pacientes con insuficiencia renal previa leve, moderada o grave o en los pacientes en diálisis crónica. No se ha estudiado el aclaramiento de las concentraciones de carfilzomib en diálisis, por lo que el medicamento se debe administrar después del procedimiento de diálisis.

En estudios clínicos de fase 3, la incidencia de efectos adversos de insuficiencia renal aguda fue mayor en pacientes con un aclaramiento de creatinina basal menor, que entre pacientes con un aclaramiento de creatinina basal mayor.

La función renal se debe controlar al inicio del tratamiento y luego por lo menos mensualmente o de acuerdo con las guías aceptadas de la práctica clínica, especialmente en pacientes con menor aclaramiento de creatinina basal. En función de la toxicidad, se deben realizar modificaciones adecuadas de las dosis (ver tabla 8). Hay datos limitados de eficacia y seguridad en pacientes con aclaramiento de creatinina basal < 30 ml/min.

Insuficiencia hepática

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

La farmacocinética de Carfilzomib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos disponibles, no se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Sin embargo, se ha notificado una incidencia mayor de sujetos con anormalidades en la función hepática, acontecimientos adversos \geq grado 3 o graves en pacientes con insuficiencia hepática previa leve o moderada, comparado con pacientes con una función hepática normal. Las enzimas hepáticas y la bilirrubina se deben evaluar al inicio del tratamiento y controlar mensualmente durante el tratamiento con carfilzomib, independientemente de los valores basales y se deben realizar modificaciones apropiadas en las dosis, basadas en la toxicidad (ver tabla 8). Se debe prestar una atención especial a pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, en vista de los datos muy limitados de eficacia y seguridad en esta población.

Población de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Modo de administración

Carfilzomib se administra por vía intravenosa como perfusión durante 10 minutos o 30 minutos, dependiendo del régimen de dosificación correspondiente.

No se debe administrar Carfilzomib en forma de bolo intravenoso.

El catéter de administración intravenosa se debe lavar con una solución normal de cloruro de sodio

o solución para inyección de glucosa al 5% inmediatamente antes y después de la administración de Carfilzomib.

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

Antes de la administración de Carfilzomib, consulte las instrucciones de reconstitución que se describen a continuación.

Reconstitución y preparación para la administración intravenosa

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

La solución reconstituida contiene carfilzomib a una concentración de 2 mg/ml. La cantidad de Carfilzomib contenida en cada vial es de 60 mg, puede superar la dosis requerida, tenga precaución en el cálculo de la cantidad a administrar a fin de prevenir la sobredosificación.

Leer las instrucciones de preparación completas antes de la reconstitución.

1. Extraer el vial de la nevera justo antes de su uso.
2. Calcular la dosis (mg/m^2) y el número de viales de Carfilzomib Kemex necesarios teniendo en cuenta el ASC basal del paciente. Los pacientes con un ASC superior a $2,2 \text{ m}^2$ deben recibir una dosis basada en una superficie corporal de $2,2 \text{ m}^2$. No es necesario efectuar ajustes de la dosis para cambios de peso $\leq 20\%$.
3. Reconstituir en forma aséptica cada vial inyectando lentamente 29 ml de agua estéril para preparaciones inyectables a través del tapón, utilizando una aguja calibre 21G o de un calibre mayor (diámetro externo de la aguja de 0.8 mm o menor) y dirigiendo la solución hacia la pared interna del vial para minimizar la formación de espuma.
4. Girar y/o invertir el vial suave y lentamente durante aproximadamente 1 minuto, o hasta que se complete la disolución. NO AGITAR. Si se forma espuma, dejar que la solución se asiente en el vial hasta que disminuya la espuma (aproximadamente 5 minutos) y la solución sea transparente.
5. Revisar visualmente para detectar partículas y alteraciones del color antes de la administración. El producto reconstituido debe ser una solución transparente, e incolora y no se debe administrar si se observa la presencia de partículas.
6. Desechar cualquier porción no utilizada que quede en el vial. NO juntar porciones no utilizadas de otros viales. NO administrar más de una dosis por vial.
7. Carfilzomib Kemex se puede administrar directamente como perfusión intravenosa o de forma opcional, en una bolsa para vía intravenosa de 50 a 100 ml que contenga solución para inyección de glucosa al 5%. No se debe administrar como una inyección o bolo intravenoso.
8. Al administrarlo en una bolsa para vía intravenosa, utilice exclusivamente una aguja de calibre 21 G o de calibre mayor (diámetro externo de la aguja de 0,8 mm o inferior) para extraer la dosis calculada del vial y diluir en una bolsa para vía intravenosa de 50 o 100 ml con solución para inyección de Dextrosa al 5% (basado en la dosis total

calculada y el tiempo de infusión).

9. Condiciones de conservación de la forma reconstituida/ diluida:

La estabilidad del producto reconstituido con 29 ml de Agua para Inyectable es de 4 Horas a 25°C o de 24 horas en heladera (entre 2°C - 8°C).

La estabilidad de la solución reconstituida y diluida en 50 ml o 100 ml de Dextrosa al 5 %, es de 4 Horas a 25°C o de 24 horas en heladera (entre 2°C - 8°C).

El tiempo total entre la reconstitución y la administración no deberá exceder las 24 horas conservado entre (2°C - 8°C).

Eliminación

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

Contraindicaciones

Carfilzomib está contraindicado en:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este producto.
- Mujeres en periodo de lactancia.

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

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Trastornos cardíacos

Tras la administración de Carfilzomib, se han dado casos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca o nuevos casos (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, disminución de la fracción de eyección), micardiopatías, isquemias miocárdicas e infartos de miocardio. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. Se han producido fallecimientos por paro cardíaco en el período de un día tras la administración de Carfilzomib y se han notificado casos de insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio con desenlace mortal.

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

Los pacientes deben ser controlados en busca de signos o síntomas de insuficiencia cardíaca o isquemia miocárdica. Suspender Carfilzomib en caso de acontecimientos cardíacos de grado 3 ó 4 hasta la recuperación y considerar si se debe reiniciar Carfilzomib con una reducción de 1 nivel de dosis en función de la evaluación del balance beneficio/riesgo.

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

Los pacientes con insuficiencia cardíaca con mayor incapacidad funcional, infarto de miocardio reciente (en los últimos 4 meses) y con angina o anomalías de la conducción no controladas con medicación, pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardíacas, estos pacientes 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 el control de la presión arterial y la gestión de los líquidos. Posteriormente, los pacientes se deben tratar con precaución y permanecer bajo estrecho seguimiento.

Cambios en el electrocardiograma

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT en ensayos clínicos. No se puede excluir el efecto de Carfilzomib sobre el intervalo QT. Se han notificado casos de taquicardia ventricular en pacientes que reciben carfilzomib.

Toxicidad pulmonar

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

Hipertensión pulmonar

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

Disnea

Frecuentemente se ha notificado disnea en pacientes tratados con Carfilzomib. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo insuficiencia cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender Carfilzomib en caso de disnea de grado 3 y 4 hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar si debe reiniciarse en función de la evaluación del beneficio/riesgo.

Hipertensión

Se ha observado hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con Carfilzomib. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se notificaron casos de hipertensión con mayor frecuencia en pacientes que recibieron carfilzomib en combinación con daratumumab en estudios clínicos.

Se recomienda controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento y durante éste. Todos los pacientes deben ser evaluados rutinariamente para detectar hipertensión mientras se les administra Carfilzomib y deben ser tratados según sea necesario. Si la hipertensión no se puede controlar, la dosis de Carfilzomib se debe reducir. En el caso de crisis hipertensivas, suspender Carfilzomib hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar Carfilzomib en función de la evaluación del beneficio/riesgo.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que recibieron Carfilzomib. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se notificaron casos de insuficiencia renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron Carfilzomib en monoterapia. En estudios clínicos de fase 3, la incidencia de efectos

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

Síndrome de lisis tumoral

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

Reacciones a la perfusión

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

Informar a los pacientes acerca del riesgo y los síntomas vinculados y la necesidad de contactar inmediatamente a un médico si llegara a ocurrir manifestaciones relacionadas con la infusión.

Hemorragia y trombocitopenia

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

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

Acontecimientos Tromboembólicos venosa

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

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

Se deben considerar medidas profilácticas antitrombóticas en base a una evaluación individual del balance beneficio/riesgo .El régimen de profilaxis antitrombótica debe basarse en la evaluación de

los factores del riesgo que presente el paciente.

Las pacientes que utilicen anticonceptivos orales o métodos hormonales de contracepción asociados con riesgo de trombosis deben considerar un método alternativo de anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Carfilzomib en combinación con dexametasona o con lenalidomida y dexametasona.

Toxicidad hepática

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

Microangiopatía trombótica

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

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

Reactivación del virus de la hepatitis B(VHB)

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

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

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

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

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

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

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

Toxicidad embriofetal y anticoncepción

Carfilzomib puede ocasionar daño fetal si es administrado a mujeres embarazadas, en base a su mecanismo de acción y a las observaciones en animales. NO hay estudios adecuados y bien controlados del uso de Carfilzomib en mujeres embarazadas.

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

Aumento de toxicidades fatales o intensas en combinación con Melfalan y prednisona en pacientes no aptos para trasplantes recientemente diagnosticados

En un estudio clínico en pacientes no aptos para trasplante con mieloma múltiple recientemente diagnosticado, aleatorizados a carfilzomib, melfalan y prednisona o bortezomib, melfalan y prednisona, se observó una mayor incidencia de reacciones adversas mortales (7% frente a 4%) y reacciones adversas graves (50% frente a 42%) en el grupo que incluía carfilzomib en el esquema terapéutico en comparación con pacientes en el grupo que recibía bortezomib. Se observó que los pacientes en el primer grupo tenían una incidencia más alta de todos los grados de reacciones adversas que abarcaban insuficiencia cardíaca (11% frente al 4%) hipertensión (25% frente 8%), insuficiencia renal aguda (14% frente 6%) y disnea (18% frente 9%).

Carfilzomib en combinación con melfalan y prednisona no está indicado para pacientes no aptos para trasplante con mieloma múltiple recientemente diagnosticado.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene 0,3 mmol (7 mg) de sodio por ml de solución reconstituida, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Contenido en ciclodextrina

Este medicamento contiene 3000 mg de ciclodextrina (sulfobutileter beta ciclodextrina) en cada vial de 60 mg equivalente a 88 mg/kg para un adulto de 70 kg.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

Carfilzomib inhibe la OATP1B1 *in vitro* con un IC 50 = 2,01 µM, mientras se desconoce si carfilzomib puede o no inhibir a nivel sistémico otros transportadores OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 y BSEP. Carfilzomib no inhibe la UGT2B7 humana, pero inhibe la UGT1A1 humana con un IC 50 de 5,5 µM. No obstante, tomando en consideración la eliminación rápida de carfilzomib, que 5 minutos tras la finalización de la perfusión presenta una disminución rápida notable en la concentración sistémica, el riesgo de tener interacciones clínicamente relevantes con sustratos de OATP1B1 y UGT1A1 es probablemente bajo.

INCOMPATIBILIDADES

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

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

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad y de la reproducción y otros datos preclínicos sobre seguridad

No se han efectuado estudios de carcinogenicidad con carfilzomib.

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

Los monos a los que se administró una única dosis en bolo por vía intravenosa de carfilzomib 3 mg/kg (que corresponde a 36 3 mg/m²) y es similar a la dosis recomendada en los humanos de (27 3 mg/m² según el ASC) presentaron hipotensión, aumento de la frecuencia cardíaca y un aumento de los niveles séricos de troponina T. La administración intravenosa repetida en bolo de carfilzomib a \geq 2 mg/kg dosis en rata y 2mg/kg/dosis en monos con el uso de pautas posológicas similares a las utilizadas clínicamente, produjeron mortalidades causadas por toxicidades en los sistemas cardiovascular (insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, acumulación de líquido pericárdico, hemorragia/degeneración cardíaca) gastrointestinal (necrosis/hemorragia) renal (glomerulonefropatía, necrosis tubular, disfunción) y pulmonar (hemorragia/inflamación).

La dosis de 2 mg/kg/dosis en ratas es aproximadamente la mitad de la dosis recomendada en humanos, de 27 mg/m² basada en el ASC. La dosis más alta no gravemente tóxica de 0.5 mg/kg en monos, dio lugar a una inflamación intersticial en el riñón junto con glomerulopatía leve y ligera inflamación del corazón. Estos hallazgos se notificaron a 6 3 mg/m² que están por debajo de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² .

No se han realizados estudios de fertilidad con Carfilzomib. No se observaron efectos sobre los tejidos reproductivos durante los estudios de toxicidad en ratas y monos a dosis repetidas durante 28 días o en estudios de toxicad crónica de 6 meses en ratas y 9 meses en monos.

Carfilzomib causó toxicidad embriofetal (aumento en las pérdidas pre-implantación, resorciones tempranas y pérdidas post-implantación y disminución en el peso fetal) en conejos gestantes a dosis inferiores a las de los pacientes que recibieron la dosis recomendada.

Carfilzomib administrado en ratas gestantes durante el periodo de organogénesis no fue teratogénico a dosis de hasta 2 mg/kg/día que es aproximadamente la mitad de la dosis recomendada de 27 mg/m² en humanos, basándose en el ASC.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

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

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

Antes de iniciar el tratamiento con Carfilzomib, las pacientes mujeres con potencial reproductivo deben realizarse pruebas para descartar embarazo.

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

Sobre la base del mecanismo de acción, carfilzomib puede ejercer un efecto sobre la fertilidad ya sea masculina o femenina.

Embarazo

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

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

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

utiliza este medicamento, se le debe advertir de los riesgos potenciales para el feto.

Lenalidomida es estructuralmente similar a talidomida. Talidomida es una sustancia activa conocida por la teratogénesis en humanos, que causa graves defectos potencialmente mortales en recién nacidos.

Si se usa Lenalidomida durante el embarazo, es de esperar un efecto teratogénico en humanos. Las condiciones del programa de prevención del embarazo para lenalidomida se deben cumplir sin excepciones a menos que existan indicios fiables de que la paciente no sea fértil. Consultar el prospecto aprobado de lenalidomida.

Lactancia

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Carfilzomib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se ha observado fatiga, mareo, desfallecimientos, visión borrosa, somnolencia y/o caída de la presión arterial en ensayos clínicos. Se debe recomendar a los pacientes tratados con Carfilzomib que no conduzcan o utilicen máquinas en caso de que padezcan cualquiera de estos síntomas.

Poblaciones especiales

Empleo en población pediátrica

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

Población de edad avanzada (≥ 75 años)

No se observaron diferencias en la efectividad del tratamiento con Carfilzomib entre los pacientes mayores y los más jóvenes. En conjunto, la incidencia de algunos efectos adversos (incluidas arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca), (disnea, leucopenia y trombocitopenia) en estudios clínicos fue superior en pacientes de ≥ 75 años que en pacientes de < 75 años.

Empleo en insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis inicial de Carfilzomib en los pacientes con insuficiencia renal previa leve, moderada o grave o en los pacientes en diálisis crónica. No se ha estudiado el aclaramiento de las concentraciones de carfilzomib de diálisis. En estudios clínicos, la incidencia de efectos adversos de insuficiencia renal aguda fue mayor en sujetos con un aclaramiento de creatinina basal menor, que entre sujetos con un aclaramiento de creatinina basal mayor.

La función renal se debe controlar al inicio del tratamiento y luego por lo menos mensualmente o de acuerdo con las guías aceptadas en la práctica clínica, especialmente en pacientes con menor aclaramiento de creatinina basal. En función de la toxicidad, se deben realizar modificaciones adecuadas de las dosis (ver tabla 8). Hay datos limitados de eficacia y seguridad en pacientes con aclaramiento de creatinina basal de < 30 ml/min.

Empleo en insuficiencia hepática

Para los pacientes con disfunción hepática leve (bilirrubina total entre 1 y 1.5 x LSN y cualquier valor de AST aspartato aminotransferasa o bilirrubina total \leq LSN y AST > LSN) o moderada (bilirrubina total > 1.5 a 3 x LSN y cualquier valor de AST) reducir la dosis de Carfilzomib en un 25%.

Las enzimas hepáticas y la bilirrubina se deben controlar al inicio del tratamiento y mensualmente durante el tratamiento con Carfilzomib, independientemente de los valores basales, se deben realizar modificaciones apropiadas en las dosis, basadas en la toxicidad. Se debe prestar una atención especial a pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, en vista de los datos muy limitados de eficacia y seguridad de esta población.

REACCIONES ADVERSAS

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

Puede haber una potencial relación entre la dosis y las siguientes reacciones adversas: insuficiencia cardíaca, disneas, hipertensión e hipertensión pulmonar.

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 10. Tabla de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Infecciones e infestaciones	Neumonía Infección del tracto respiratorio	Sepsis Infección pulmonar Gripe Herpes zóster* Infección del tracto urinario Bronquitis Gastroenteritis Infección vírica Nasofaringitis Rinitis	Colitis por Clostridium difficile Infección por citomegalovirus Reactivación del virus hepatitis B	
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad al medicamento

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Neutropenia Anemia Linfopenia Leucopenia	Neutropenia febril		PTT Microangiopatía trombótica SUH
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia Hiperglucemia Apetito disminuido	Deshidratación Hipertotasemia Hipomagnesemia Hiponatremia Hipercalcemia Hipocalcemia Hipofosfatemia Hiperuricemia Hipoalbuminemia		Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad Estado confusional		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Neuropatía periférica Cefalea	Parestesia Hipoestesia		SEPR Hemorragia intracraneal Accidente cerebrovascular
Trastornos oculares		Cataratas Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos		
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca Infarto de miocardio Fibrilación atrial Taquicardia Fracción de eyección disminuida Palpitaciones	Paro cardíaca Isquemia miocárdica Pericarditis Derrame pericárdico Taquicardia ventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Hipotensión Rubefacción	Crisis hipertensiva Hemorragia	Emergencia hipertensiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Embolia pulmonar Edema pulmonar Epistaxis Dolor orofaríngeo Disfonía Sibilancias Hipertensión pulmonar	SDRA Insuficiencia respiratoria aguda Hemorragia pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial Neumonitis	
Trastornos gastro-intestinales	Vómitos Diarrea Estreñimiento Dolor abdominal Náuseas	Hemorragia gastrointestinal Dispepsia Dolor dental	Perforación gastrointestinal	

Trastornos hepatobiliares		Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la aspartato aminotransferasa Gamma-glutamyltransferasa incrementada Hiperbilirrubinemia	Insuficiencia hepática Colestasis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Prurito Eritema Hiperhidrosis		Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda Artralgia Dolor en una extremidad Espasmos musculares	Dolor musculoesquelético Dolor torácico musculoesquelético Dolor óseo Mialgia Debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios	Creatinina elevada en sangre	Lesión renal aguda Insuficiencia renal Alteración renal Disminución del aclaramiento renal de creatinina		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Edema periférico Astenia Fatiga Escalofríos	Dolor torácico Dolor Reacciones en la zona de perfusión Enfermedad de tipo gripal Malestar general	Síndrome de disfunción multiorgánica	
Exploraciones complementarias		Proteína C reactiva elevada Ácido úrico elevado en sangre		
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Reacción asociada a una perfusión		

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio e isquemia miocárdica

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

Disnea

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

Hipertensión incluyendo crisis hipertensivas

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

Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia en aproximadamente el 33% de los sujetos de los estudios clínicos con Carfilzomib y aproximadamente el 20% de los sujetos experimentaron acontecimientos de grado ≥ 3 . Carfilzomib causa trombocitopenia mediante la inhibición de la gemación plaquetaria de los megacariocitos, lo que produce una trombocitopenia cíclica clásica con nadir plaquetario en el día 8 ó 15 de cada ciclo de 28 días y normalmente está asociado con una recuperación hasta el valor basal al iniciar el siguiente ciclo.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

En pacientes que han recibido Carfilzomib se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar con desenlace mortal. La incidencia global de acontecimientos tromboembólicos venosos fue mayor en los grupos tratados con Carfilzomib en estudios clínicos pivotales, incluyendo eventos de grado ≥ 3 .

Insuficiencia hepática

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

Neuropatía periférica

En un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado, en pacientes que recibieron 20/56 mg/m² de Carfilzomib como perfusión durante 30 minutos en combinación con dexametasona frente a bortezomib más dexametasona, se han notificado acontecimientos de neuropatía periférica de grado 2 y superior en un 7% de los pacientes con mieloma múltiple en recaída en el grupo tratado con carfilzomib, comparado con un 35% en el grupo tratado con bortezomib, en el momento del análisis de sobrevida global previsto.

En otro estudio, se han notificado casos de grado 2 y superior de neuropatía periférica en el 10.1% de los pacientes con mieloma múltiple en recaída en el grupo de carfilzomib /dexametasona /daratumumab en comparación con el 3.9 % del grupo carfilzomib /dexametasona.

Reacciones a la perfusión

En estudios clínicos, del riesgo de reacción a la perfusión fue mayor cuando se administró carfilzomib en combinación con daratumumab.

Infecciones del tracto respiratorio

En estudios clínicos en combinación con daratumumab, las infecciones del tracto respiratorio se notificaron como reacciones adversas graves, siendo eventos mortales en el 1.3% de los pacientes en el grupo carfilzomib /dexametosona /daratumumab.

Neoplasias primarias secundarias

En estudios clínicos en combinación con dexametosona y daratumumab, se notificaron neoplasias primarias secundarias en ambos grupos de tratamiento (1.9% en el grupo carfilzomib /dexametosona /daratumumab, 1.3 % en el grupo carfilzomib /dexametosona).

Infecciones oportunistas

En estudios clínicos en combinación con daratumumab y dexametosona, se notificaron infecciones oportunistas en ambos grupos de tratamiento (9.4% en el grupo de carfilzomib /dexametosona /daratumumab y 3.9 % carfilzomib /dexametosona). Entre las infecciones oportunistas que experimentaron $\geq 1\%$ de los sujetos del grupo de carfilzomib /dexametosona /daratumumab se encuentran el herpes zóster, la candidiasis oral, el herpes oral y el herpes simple.

Reactivación de la hepatitis B

En estudios clínicos la incidencia de reactivación de la hepatitis B fue del 0.6% en el grupo de carfilzomib /dexametosona /daratumumab y de un 0% en el grupo carfilzomib /dexametosona.

Otras poblaciones especiales

Población de edad avanzada (≥ 75 años)

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

En estudios clínicos en combinación con daratumumab y dexametosona, en el grupo de carfilzomib /dexametosona /daratumumab se presentaron acontecimientos adversos con desenlace mortal durante el tratamiento en el 6% de los pacientes de < 65 años y en el 14% de los pacientes de ≥ 65 años. En el grupo de carfilzomib /dexametosona, estos acontecimientos se presentaron en el 8% de los pacientes de < 65 años y en el 3% de los pacientes de ≥ 65 años.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado reacciones adversas durante el uso de carfilzomib posterior a la aprobación. Debido a que dichas reacciones se informaron en forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco: síndrome urémico hemolítico, reactivación del virus de la hepatitis B, perforación gastrointestinal, pericarditis e infección por citomegalovirus, que incluye coriorretinitis, neumonitis, enterocolitis, viremia y obstrucción intestinal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN

Debido a su mecanismo de acción, este medicamento puede perjudicar el desarrollo fetal; por consiguiente, las mujeres embarazadas o que pudieran estarlo no deben manipularlo sin protección, p.ej., guantes.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Este medicamento puede presentar un peligro para el medioambiente acuático

Sobredosificación

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

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

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

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

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

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLOGICA DE LA PLATA
TELÉFONO (0221)451-5555

Presentación

1.frasco ampolla.

Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C y 8°C. En su envase original protegido de la luz
No congelar.

Solución reconstituida

La estabilidad química y física en uso de las soluciones reconstituidas/diluidas ha sido demostrada durante 24 horas entre 2°C y 8°C o durante 4 horas a 25°C. El tiempo transcurrido desde la reconstitución hasta la administración no debe exceder las 24 horas si es conservado entre 2°C y 8°C, cuando se realice en condiciones asépticas controladas y validadas.

De lo contrario, administrar inmediatamente.

CONSERVAR ENTRE 2°C Y 8°C.

EN SU ENVASE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ.

NO CONGELAR

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio Kemex S.A.
Nazarre 3446/54 CABA Argentina
Directora Técnica: Farm. Natalia Alonso

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO 09/2022

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**CARFILZOMIB KEMEX
CARFILZOMIB 60 mg**

Polvo Liofilizado para inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Carfilzomib.....60,00 mg
Acido cítrico Anhidro.....57,70 mg
Sulfobutileter beta-ciclodextrina..... 3000,00 mg

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para inyectable

Posología: Ver prospecto adjunto

LOTE:

VENCIMIENTO:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

CONSERVAR ENTRE 2°C Y 8°C.

**EN SU ENVASE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ.
NO CONGELAR**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio Kemex S.A.

Nazarre 3446/54 (C1417DHX) CABA Argentina

Directora Técnica Natalia Alonso

Firmado digital
anmat : ALONSO
Fecha y hora: 18.01.2023 14:15:00

LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

31 de agosto de 2023

DISPOSICIÓN N° 6708

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

CERTIFICADO N° 59929

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000345-18-7**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

CARFILZOMIB 60 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

674655



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 AGOSTO DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 6708

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59929

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: LABORATORIO KEMEX S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7386

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CARFILZOMIB KEMEX

Nombre Genérico (IFA/s): CARFILZOMIB

Concentración: 60 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
CARFILZOMIB 60 mg

Excipiente (s)
ACIDO CITRICO ANHIDRO 57,7 mg SULFOBUTILETER BETA CICLODEXTRINA 3000 mg

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

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: 1 FRASCO AMPOLLA CONTENIENDO 60 MG DE CARBILZOMIB

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: NO CONGELAR

PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HORAS

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

Otras condiciones de conservación: EL PRODUCTO RECONSTITUIDO CON 29 ML DE AGUA PARA INYECCIÓN PERMANECE ESTABLE DURANTE 4 HORAS A 25°C, 24 HS A TEMPERATURA 2-8°C. EL PRODUCTO RECONSTITUIDO Y DILUIDO CON 50 ML O 100 ML DE DEXTROSA AL 5% PERMANECE ESTABLE DURANTE 4 HORAS A 25°C, 24 HS

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

A TEMPERATURA 2-8°C

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX45

Acción terapéutica: AGENTE ANTINEOPLASICO

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Carfilzomib Kemex está indicado: en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido de una a tres líneas de terapia previa para su enfermedad de base, en combinación con: lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola, o daratumumab y dexametasona. Como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido al menos una línea de terapia previa para su enfermedad de base.

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
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	CALLE 8 ESQUINA 7 PARQUE INDUSTRIAL PILAR	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	CALLE 8 ESQUINA 7 PARQUE INDUSTRIAL PILAR	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	NAZARRE 3446/54	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


c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	CALLE 8 ESQUINA 7 PARQUE INDUSTRIAL PILAR	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	NAZARRRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000345-18-7



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