



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

**Disposición**

**Número:** DI-2023-10870-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 7 de Diciembre de 2023

**Referencia:** 1-0047-2000-000651-22-0

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000651-22-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma GLENMARK GENERICS 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, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

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

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GLENMARK GENERICS 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 GLENMARK 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 GLENMARK GENERICS 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\_VERSION03.PDF / 0 - 22/11/2023 15:44:31, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 22/11/2023 15:44:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 22/11/2023 15:44:31 .

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma GLENMARK GENERICS S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 22/11/2023 15:44:31 aprobado.

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

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

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo

correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000651-22-0

ml

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2023.12.07 12:45:09 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

---

**PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO**

---

**CARFILZOMIB GLENMARK**

**CARFILZOMIB 60 mg**

**Polvo liofilizado para inyectable**

**PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

**Contenido:** 1 vial

**Composición**

**Cada vial contiene:** Carfilzomib 60,00 mg

**Excipientes:** sulfobutileter beta-ciclodextrina de sodio, ácido cítrico anhidro e hidróxido de sodio (c.s.p pH 3,0 -4,0)

Lote:

Vencimiento:

**Posología:** ver prospecto adjunto

**Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C.**

**Conservar en el envase original para proteger de la luz.**

**Forma Farmacéutica reconstituída: temperatura ambiente 15° a 30° C (4 hs).**

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

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

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección técnica: Alicia Gentile – Farmacéutica, M.N. 12.609

Fabricado por **Glenmark Generics S.A.**, Calle 9 N° 593, (B1629MAX) Parque Industrial Pilar, Buenos Aires, Argentina

T +54 0230-4529555

[www.glenmark-generics.com](http://www.glenmark-generics.com)



COSTANZO Ricardo Felipe  
CUIL 20171065691



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

## PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

---

### CARFILZOMIB GLENMARK

CARFILZOMIB 60 mg

Polvo liofilizado para inyectable

PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

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.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### Contenido del prospecto

1. **Qué es CARFILZOMIB GLENMARK y para qué se utiliza**
2. **Qué necesita saber antes de que le administre CARFILZOMIB GLENMARK**
3. **Cómo usar CARFILZOMIB GLENMARK**
4. **Posibles efectos adversos**
5. **Conservación de CARFILZOMIB GLENMARK**
6. **Información adicional**

#### 1. **Qué es CARFILZOMIB GLENMARK y para qué se utiliza**

CARFILZOMIB GLENMARK es un medicamento que contiene el principio activo carfilzomib.

Carfilzomib es un inhibidor del proteasoma que actúa como agente antineoplásico.

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

\_ lenalidomida y dexametasona; o

\_ dexametasona; o

\_ daratumumab y dexametasona

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

## **2. Qué necesita saber antes de que le administren CARFILZOMIB GLENMARK**

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 GLENMARK, 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 controlará que usted reciba suficiente cantidad de líquidos.

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

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

### **Advertencias y precauciones**

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

- Problemas del corazón, incluyendo historia de dolor de pecho (angina de pecho), ataque al corazón, ritmo cardíaco irregular, alta presión sanguínea o si alguna vez ha recibido una medicina para el corazón
- Problemas pulmonares, incluyendo falta de aire en reposo o con actividad (disnea)
- Problemas renales, incluyendo insuficiencia renal o si alguna vez ha recibido diálisis
- Problemas del hígado, incluyendo un historial de hepatitis, hígado graso, o si alguna vez le han dicho que su hígado no está funcionando correctamente
- Sangrado inusual, incluyendo moretones espontáneos, sangrado de una lesión, como el de un corte que no deja de sangrar en un tiempo prudencial, 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 podría indicar que las plaquetas están bajas (células que ayudan en la coagulación de la sangre)

- Coágulos en sus venas (trombosis)
- 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 por la cual fue hospitalizado o recibió medicamentos

### **Síntomas a los que debe estar atento**

Debe estar atento a determinados síntomas mientras tome CARFILZOMIB GLENMARK para reducir el riesgo de problemas. CARFILZOMIB GLENMARK puede empeorar algunos síntomas o producir efectos adversos graves que podrían ser mortales, como problemas cardíacos, pulmonares, renales, síndrome de lisis tumoral (una enfermedad potencialmente mortal que ocurre cuando las células cancerosas se rompen y liberan su contenido en la sangre), reacciones a la infusión de CARFILZOMIB GLENMARK, formación de hematomas o hemorragias inusuales (incluidas hemorragias internas), coágulos sanguíneos en sus venas, problemas hepáticos, determinados trastornos sanguíneos o un síndrome neurológico conocido como SEPR. Consulte el apartado 'Signos y síntomas a los que debe estar atento' en el apartado 4.

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, un cambio en el modo en que camina o problemas con el equilibrio, entumecimiento persistente, disminución de la sensibilidad o pérdida de la sensibilidad, pérdida de memoria o confusión. Todos estos pueden ser síntomas de una enfermedad cerebral potencialmente mortal conocida como leucoencefalopatía multifocal

progresiva (LMP). Si tenía estos síntomas antes del tratamiento con carfilzomib, informe a su médico sobre cualquier cambio que experimente en estos síntomas.

### **Otros medicamentos con CARFILZOMIB GLENMARK**

Informe a su médico el nombre de todos los medicamentos que esté recibiendo, ha recibido recientemente o que podría recibir en el futuro. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta, como vitaminas o remedios a base de hierbas.

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

### **Embarazo, lactancia y anticoncepción**

#### Para las mujeres que reciben CARFILZOMIB GLENMARK

CARFILZOMIB GLENMARK no se debe administrar si usted está tratando de quedar embarazada o si está embarazada. El tratamiento con CARFILZOMIB GLENMARK no ha sido evaluado en mujeres embarazadas. Mientras está recibiendo CARFILZOMIB GLENMARK y por 30 días después de terminar el tratamiento, debe utilizar métodos anticonceptivos confiables para asegurarse de no quedar embarazada. Es importante que informe a su médico si está embarazada, piensa que puede estar embarazada, o planea quedar embarazada. Si queda embarazada mientras recibe CARFILZOMIB GLENMARK, notifique a su médico inmediatamente.

No debe recibir CARFILZOMIB GLENMARK si está lactando. No se sabe si CARFILZOMIB GLENMARK pasa a la leche materna en humanos. Es importante informarle a su médico si está lactando o planea hacerlo.

Se prevé que lenalidomida puede ser nocivo para el feto. CARFILZOMIB GLENMARK se administra en combinación con lenalidomida, por lo que debe prevenir el embarazo (consulte el prospecto de lenalidomida para información de la prevención del embarazo y hable con su médico).

#### Para hombres que reciben CARFILZOMIB GLENMARK

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



anticonceptivos confiables.

Si su pareja se embaraza mientras usted está recibiendo CARFILZOMIB GLENMARK o dentro de los 90 días después de terminar el tratamiento, notifique a su médico de inmediato.

### **Conducción y uso de máquinas**

Mientras esté siendo tratado con CARFILZOMIB GLENMARK pueden experimentar fatiga, mareos, desmayos y/o disminución de la presión arterial. Esto puede afectar su capacidad para conducir o manejar maquinaria. Si usted tiene estos síntomas, no debe conducir un automóvil o manejar maquinaria.

### **CARFILZOMIB GLENMARK contiene sodio**

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

## **3. COMO UTILIZAR CARFILZOMIB GLENMARK**

CARFILZOMIB GLENMARK le será administrado por un profesional de la salud. CARFILZOMIB GLENMARK única dosis semanal se le administrará en su vena, cada semana durante 3 semanas, seguidas de una semana sin dosis. CARFILZOMIB GLENMARK dosis dos veces por semana se le administrará en su vena, 2 días seguidos, cada semana por 3 semanas, seguido de una semana sin dosificación. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Esto significa que CARFILZOMIB GLENMARK será administrado en los Días 1, 8 y 15 para una dosis semanal y los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 para una dosis dos veces por semana de cada ciclo de 28 días.

Cuando CARFILZOMIB GLENMARK se administra solo o con lenalidomida y dexametasona, las dosis en el Día 8 y 9 de cada ciclo no se administrarán a partir del Ciclo 13 en adelante.

La dosis se calcula en función de su estatura y peso (área de superficie corporal). Su médico determinará la dosis de CARFILZOMIB GLENMARK que usted reciba.

La mayoría de los pacientes recibirán tratamiento hasta que su enfermedad progrese (empeore). Sin embargo, el tratamiento con CARFILZOMIB GLENMARK también puede ser detenido si usted experimenta eventos adversos que no se pueden manejar.

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

### **Si usa más CARFILZOMIB GLENMARK del que debe**

Este medicamento será administrado por un profesional de la salud, por lo que es improbable que reciba más del debido. No obstante, si recibe más CARFILZOMIB GLENMARK del debido, su médico le supervisará para detectar efectos adversos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de CARFILZOMIB GLENMARK, pregunte a su médico.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar eventos adversos, aunque no todas las personas los experimentaran.

### **Signos y síntomas a los que debe estar atento**

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

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

- Fiebre, escalofríos o temblores, dolor articular, dolor muscular, congestión facial o hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar (angioedema), debilidad, dificultad para respirar, presión arterial baja, desmayos, 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 ha tenido una infección por el virus de la hepatitis B, el tratamiento con este medicamento puede provocar que la infección por el virus de la hepatitis B se vuelva a activar.
- Hemorragias, hematomas, debilidad, confusión, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea e insuficiencia renal aguda, los cuales pueden ser signos de un trastorno sanguíneo conocido como microangiopatía trombótica
- Dolores de cabeza, confusión, convulsiones (ataques), pérdida visual y presión arterial elevada (hipertensión), los cuales pueden ser síntomas de un trastorno neurológico denominado síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).

### **Otros efectos adversos posibles**

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

- Infección pulmonar grave (neumonía)
- Infección del tracto respiratorio (infección de las vías respiratorias)
- Recuentos de plaquetas bajos, que puede causar hematomas o hemorragias (trombocitopenia)

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

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

- Reacciones a la infusión
- Insuficiencia cardíaca y problemas cardíacos incluidos latidos cardíacos rápidos, fuertes o irregulares

- Ataque cardíaco
- Problemas renales, incluida insuficiencia renal
- Coágulos sanguíneos en las venas (trombosis venosa profunda)
- Sofocos
- Coágulos de sangre en los pulmones
- Líquido en los pulmones
- Sibilancias (ruidos al respirar)
- Infección grave, incluida infección en la sangre (sepsis)
- Infección pulmonar
- Problemas hepáticos, incluido un aumento de las enzimas hepáticas en sangre
- Síntomas de tipo gripal (gripe)
- Reactivación del virus de la varicela que puede causar una erupción cutánea y dolor (herpes zóster)
- Infección del tracto urinario (infección de las estructuras que transportan orina)
- Tos que podría incluir opresión en el pecho o dolor, congestión nasal (bronquitis)
- Dolor de garganta
- Inflamación de la nariz y la garganta
- Moqueo en la nariz, congestión nasal o estornudos
- Infección vírica
- Infección del estómago y del intestino (gastroenteritis)
- Sangrado en el estómago e intestinos
- Cambios en los análisis de sangre (disminución de los niveles sanguíneos de sodio, magnesio, proteínas, calcio o fosfatos, aumento de los niveles sanguíneos de calcio, ácido úrico, potasio, bilirrubina, proteína c reactiva o azúcar)
- Deshidratación
- Ansiedad
- Sensación de confusión
- Visión borrosa
- Cataratas
- Presión arterial baja (hipotensión)
- Hemorragia nasal
- Cambios en la voz o ronquera

- Indigestión
- Dolor dental
- Erupción cutánea
- Dolor óseo, dolor muscular y dolor torácico
- Debilidad muscular
- Músculos doloridos
- Picazón en la piel
- Enrojecimiento de la piel
- Aumento de la sudoración
- Dolor
- Dolor, hinchazón, irritación o molestia en el lugar donde recibió la inyección intravenosa
- Zumbido en los oídos (acúfenos)
- Sensación de estar enfermo o malestar general

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

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

- Infección por el virus de la hepatitis B reactivada (inflamación vírica del hígado)
- Inflamación del páncreas

## 5. Conservación de CARFILZOMIB GLENMARK

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C. Conservar en el envase original para proteger de la luz.

Forma Farmacéutica reconstituida: temperatura ambiente 15° a 30° C (4 hs).

## 6. Información adicional

CARFILZOMIB GLENMARK ha sido prescrito por un médico y le será administrado por un médico u otro profesional de la salud.

## ¿Cuáles son los ingredientes de CARFILZOMIB GLENMARK

Ingrediente activo: carfilzomib; después de la reconstitución CARFILZOMIB GLENMARK contiene 2 mg/mL de carfilzomib.

Ingredientes inactivos: sulfobutileter beta-ciclodextrina de sodio, ácido cítrico anhidro e hidróxido de sodio (para ajustar el pH). Este medicamento no contiene lactosa ni gluten.

## Cuál es el aspecto de CARFILZOMIB GLENMARK y el contenido del vial

CARFILZOMIB GLENMARK se suministra en un vial estéril y se ve como un polvo blanco a blanquecino. El vial de un solo uso se distribuye individualmente en una caja de cartón y contiene una dosis de 60 mg de carfilzomib

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

**Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez** (011) 4962-6666/2247

**Hospital Dr. A. Posadas** (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

**Hospital Pedro de Elizalde** (011) 4300-2115 / 4362-6063

**Hospital Dr. Juan A. Fernández** (011) 4808-2655

**Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede completar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:**



CARFILZOMIB GLENMARK  
Polvo liofilizado para inyectable

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde  
0800-333-1234

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

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA- NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO**

**ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección técnica: Alicia Gentile – Farmacéutica, M.N. 12.609

*Fabricado por* **Glenmark Generics S.A.**, Calle 9 N° 593, (B1629MAX) Parque Industrial Pilar Buenos Aires, Argentina

T +54 0230-4529555

[www.glenmark-generics.com](http://www.glenmark-generics.com)

Fecha de última revisión: Noviembre 2023



COSTANZO Ricardo Felipe  
CUIL 20171065691



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932



**PROYECTO DE PROSPECTO****CARFILZOMIB GLENMARK****CARFILZOMIB 60 mg****Polvo liofilizado para inyectable****PARA INFUSIÓN INTRA VENOSA**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

**FORMULA CUALICUANTITATIVA****Cada vial de Carfilzomib Glenmark 60 mg contiene:**

Carfilzomib.....60,00 mg

Sulfobutileter beta-ciclodextrina de sodio.....3.000,00 mg

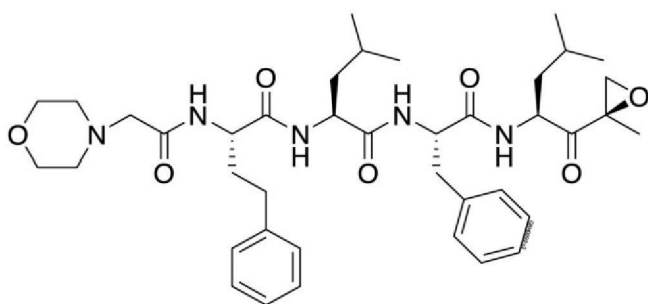
Ácido cítrico anhidro.....57,70 mg

Hidróxido de sodio.....(c.s.p pH 3,0 - 4,0)

Tras la reconstitución: 1 mL de solución contiene 2 mg de carfilzomib.

**ACCION TERAPEUTICA**

Carfilzomib es un inhibidor del proteasoma que actúa como agente antineoplásico.

**Clasificación ATC:** L01XG02**FORMULA ESTRUCTURAL Y MOLECULAR****INDICACIONES**

Mieloma Múltiple Recidivante o Resistente

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

- \_ lenalidomida y dexametasona; o
- \_ dexametasona; o
- \_ daratumumab y dexametasona

CARFILZOMIB GLENMARK está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes adultos

con mieloma múltiple recaído o refractario que han recibido una o más líneas de terapia.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

### Acción farmacológica

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.

### Propiedades farmacodinámicas

La administración intravenosa de carfilzomib dio lugar a la supresión de la actividad similar a la quimotripsina (CT-L) del proteosoma cuando se midió en sangre 1 hora después de la primera dosis. Las dosis  $\geq 15$  mg/m<sup>2</sup> indujeron una inhibición  $\geq 80\%$  de la actividad CT-L del proteosoma. Además, la administración intravenosa de 20 mg/m<sup>2</sup> de carfilzomib como agente único dio lugar a una inhibición media de las subunidades del polipéptido de baja masa molecular 2 (LMP2) y de la endopeptidasa multicatalítica tipo-1 (MECL1) del proteosoma en un rango del 26% al 32% y del 41% al 49%, respectivamente. La inhibición del proteosoma se mantuvo durante  $\geq 48$  horas después de la primera dosis de carfilzomib para cada semana de dosificación. La administración combinada de lenalidomida y dexametasona no afectó a la inhibición del proteosoma.

Con la dosis más alta de 56 mg/m<sup>2</sup>, 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<sup>2</sup>, 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<sup>2</sup>, comparado con dosis de 15 a 20 mg/m<sup>2</sup>. Se alcanzó una inhibición similar del proteosoma con infusiones de carfilzomib de 2 a 10 minutos y a 30 minutos en los 2 niveles de dosis (20 y 36 mg/m<sup>2</sup>) en los que se analizó.

### Propiedades farmacocinéticas

#### *Absorción*

La C<sub>máx</sub> y el AUC después de una infusión intravenosa de 2 a 10 minutos de 27 mg/m<sup>2</sup> fueron de 4.232 ng/ml y 379 ng•h/ml, respectivamente. Después de repetidas dosis de carfilzomib a 15 y 20 mg/m<sup>2</sup>, 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<sup>2</sup>, parece que se produjo un aumento de la exposición dependiente de la dosis.

Una infusión de 30 minutos mostró una semivida y una AUC similar, pero una C<sub>máx</sub> entre 2 y 3 veces inferior en comparación con la observada con una infusión de 2 a 10 minutos de la misma dosis. Después de una infusión de 30 minutos de la dosis de 56 mg/m<sup>2</sup>, la AUC (948 ng•h/ml) fue aproximadamente 2,5 veces mayor respecto a la observada con la dosis de 27 mg/m<sup>2</sup>, y la C<sub>máx</sub> (2.079 ng/ml) fue inferior a la comparada con la de 27 mg/m<sup>2</sup> durante la infusión de 2 a 10 minutos.

#### *Distribución*

El volumen de distribución medio en el estado estable de una dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 15$  mg/m<sup>2</sup>, carfilzomib fue eliminado rápidamente de la circulación sistémica con una semivida de  $\leq 1$  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 extra-hepáticamente. 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 33 pacientes con neoplasias avanzadas en recaída o en progresión (tumores sólidos; n=31 o neoplasias hematológicas; n=2), que tenían función hepática normal (bilirrubina  $\leq$  del límite superior normal [LSN]; aspartato aminotransferasa [AST]  $\leq$  LSN, n=10), insuficiencia hepática leve (bilirrubina  $> 1-1,5 \times$  LSN o AST  $>$  LSN, pero bilirrubina  $\leq$  LSN, n=14), o insuficiencia hepática

moderada (bilirrubina  $> 1,5-3 \times$  LSN; cualquiera AST,  $n=9$ ). La farmacocinética de carfilzomib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina  $> 3 \times$  LSN y cualquiera AST). Carfilzomib, como agente único, se administró por vía intravenosa durante 30 minutos a  $20 \text{ mg/m}^2$  los Días 1 y 2 y a  $27 \text{ mg/m}^2$  los Días 8, 9, 15 y 16 del Ciclo 1. Si era tolerado, los pacientes recibían  $56 \text{ mg/m}^2$  al inicio del Ciclo 2. El estado de la función hepática basal no tuvo ningún efecto señalado en la exposición total sistémica (AUCfinal) de carfilzomib tras la administración única o de dosis repetidas (la relación de la media geométrica en AUCfinal de una dosis de  $27 \text{ mg/m}^2$  en el Ciclo 1, Día 16 para insuficiencias leves y moderadas frente a la función hepática normal fue 144,4% y 126,1%, respectivamente; y a la dosis de  $56 \text{ mg/m}^2$  en el Ciclo 2, Día 1 fue 144,7% y 121,1%). Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática basal leve o moderada, que presentaban tumores sólidos, hubo una mayor incidencia en sujetos con función anormal hepática, acontecimientos adversos  $\geq$  grado 3 o graves, comparado con sujetos con una función hepática normal (ver POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN).

#### *Insuficiencia renal*

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

El primer estudio se llevó a cabo en 50 pacientes con mieloma múltiple y con una función renal normal (ClCr  $> 80 \text{ ml/min}$ ,  $n=12$ ), leve (ClCr  $50-80 \text{ ml/min}$ ,  $n=12$ ), moderada (ClCr  $30-49 \text{ ml/min}$ ,  $n=10$ ), y grave (ClCr  $< 30 \text{ ml/min}$ ,  $n=8$ ), y pacientes en diálisis crónica ( $n=8$ ). Carfilzomib, como agente único, se administró por vía intravenosa de 2 a 10 minutos en dosis hasta  $20 \text{ mg/m}^2$ . Se recogieron datos farmacocinéticos de pacientes después de la dosis de  $15 \text{ mg/m}^2$  en el Ciclo 1 y la de  $20 \text{ mg/m}^2$  en el Ciclo 2. El segundo estudio se llevó a cabo en 23 pacientes con mieloma múltiple en recaída y con aclaramiento de creatinina  $\geq 75 \text{ ml/min}$  ( $n=13$ ) y pacientes con un estado de enfermedad renal terminal (ERT) que requirieron diálisis ( $n=10$ ). Los datos farmacocinéticos se recogieron de pacientes después de la administración de una dosis de  $27 \text{ mg/m}^2$  con una infusión de 30 minutos en el Ciclo 1, Día 16 y de una Dosis de  $56 \text{ mg/m}^2$  en el Ciclo 2, Día 1.

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 repetidas. La relación de la media geométrica en el AUCfinal a una dosis de  $15 \text{ mg/m}^2$  en el Ciclo 1, Día 1 para una insuficiencia renal leve, moderada, grave y diálisis crónica frente a la función renal normal fue de 124,36%, 111,07%, 84,73% y 121,72% respectivamente. Las relaciones de la media geométrica en el AUCfinal a una dosis de  $27 \text{ mg/m}^2$  en el Ciclo 1, Día 16 y a  $56 \text{ mg/m}^2$  en Ciclo 2, Día 1 para una ERT frente a la función renal normal fue 139,72% y 132,75%, respectivamente. En el primer estudio, el metabolito M14, un fragmento de péptido y el metabolito circulante más abundante, aumentó entre 2 y 3 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, respectivamente, y 7 veces en pacientes que requerían una diálisis (basado en el AUCfinal). En el segundo estudio, las exposiciones de M14 fueron mayores (aproximadamente 4 veces) en pacientes con un ERT que en sujetos con una función renal normal. Este metabolito no tiene actividad biológica conocida. Los acontecimientos adversos graves relacionados con

el empeoramiento de la función renal, fueron más frecuentes en pacientes con una disfunción renal inicial (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN).

## **POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN**

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

### Posología

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

### **CARFILZOMIB GLENMARK en combinación con lenalidomida y dexametasona**

Cuando se combina con lenalidomida y dexametasona, CARFILZOMIB GLENMARK se administra por vía intravenosa como infusión 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 GLENMARK se administra a una dosis inicial de 20 mg/m<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> (dosis máxima 60 mg). Desde el ciclo 13, las dosis de los días 8 y 9 de CARFILZOMIB GLENMARK se omiten.

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

El tratamiento con CARFILZOMIB GLENMARK 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 (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Lenalidomida en combinación con CARFILZOMIB GLENMARK, se administra a una dosis de 25 mg por vía oral en los días 1-21 y dexametasona se administra en una dosis de 40 mg por vía oral o intravenosa en los días 1, 8, 15 y 22 de los ciclos de 28 días. Se debe considerar una reducción adecuada de la dosis inicial de lenalidomida en conformidad con las recomendaciones del prospecto actual de lenalidomida, por ejemplo,

para pacientes con insuficiencia renal previa. Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que CARFILZOMIB GLENMARK.

*Tabla 1. CARFILZOMIB GLENMARK en combinación con lenalidomida y dexametasona*

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

<sup>a</sup>. El tiempo de infusión es de 10 minutos y se mantiene constante a lo largo del tratamiento

### **CARFILZOMIB GLENMARK en combinación con dexametasona**

Cuando se combina con dexametasona, CARFILZOMIB GLENMARK se administra por vía intravenosa como infusión 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 GLENMARK se administra a una dosis inicial de 20 mg/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (dosis máxima 123 mg).

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

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

*Tabla 2. CARFILZOMIB GLENMARK en combinación con dexametasona sola*

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
<b>Carfilzomib Glenmark (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
<b>Dexametasona (mg)</b>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ciclo 2 y siguientes											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
<b>Carfilzomib Glenmark (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
<b>Dexametasona (mg)</b>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

<sup>a</sup>. El tiempo de infusión es de 30 minutos y se mantiene constante a lo largo del tratamiento

### **CARFILZOMIB GLENMARK en combinación con daratumumab y dexametasona**

Cuando se combina con daratumumab y dexametasona, CARFILZOMIB GLENMARK se administra por vía intravenosa como infusión durante 30 minutos, en dos días consecutivos, cada semana durante tres

semanas (días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguidas de un período de descanso de 12 días (días 17 a 28) tal y como se muestra en la tabla 3. Cada período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento.

CARFILZOMIB GLENMARK se administra a una dosis inicial de 20 mg/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (dosis máxima 123 mg).

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

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

Daratumumab puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea.

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

Como alternativa, daratumumab puede administrarse por vía subcutánea a una dosis de 1800 mg en los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 1 y en 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.

Consulte el prospecto de daratumumab para obtener información adicional sobre el uso de la formulación subcutánea.

En los días en los que se administran más de uno de estos medicamentos, se recomienda hacerlo en el siguiente orden: dexametasona, medicación previa a la infusión de daratumumab (ver sección Medicación concomitante), carfilzomib, daratumumab y medicación posterior a la infusión de daratumumab (ver sección Medicación concomitante).



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

**Tabla 3. CARFILZOMIB GLENMARK en combinación con dexametasona y daratumumab**

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
<b>Carfilzomib Glenmark<sup>a</sup> (mg/m<sup>2</sup>)</b>	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
<b>Dexametasona (mg)<sup>b</sup></b>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
<b>Daratumumab (por vía intravenosa <b>O</b> subcutánea)</b>												
<b>Administración i.v. (mg/kg)</b>	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
<b>Administración s.c. (mg)</b>	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
<b>Carfilzomib<sup>a</sup> (mg/m<sup>2</sup>)</b>	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
<b>Dexametasona (mg)<sup>b</sup></b>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
<b>Daratumumab (por vía intravenosa <b>O</b> subcutánea)</b>												
<b>Administración i.v. (mg/kg)</b>	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
<b>Administración s.c. (mg)</b>	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	Ciclos 3 a 6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
<b>Carfilzomib Glenmark<sup>a</sup> (mg/m<sup>2</sup>)</b>	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
<b>Dexametasona (mg)<sup>b</sup></b>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
<b>Daratumumab (por vía intravenosa <b>O</b> subcutánea)</b>												
<b>Administración i.v. (mg/kg)</b>	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-

Administración s.c. (mg)	1800	-	-	-	-	-	1800	-	-	-	-	-
Ciclos 7 y subsiguientes												
Semana 1			Semana 2				Semana 3			Semana 4		
Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28	
<b>Carfilzomib Glenmark<sup>a</sup> (mg/m<sup>2</sup>)</b>	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
<b>Dexametasona (mg)<sup>b</sup></b>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
<b>Daratumumab</b> (por vía intravenosa <b>O</b> subcutánea)												
<b>Administración i.v. (mg/kg)</b>	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Administración s.c. (mg)</b>	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

<sup>a</sup> El tiempo de infusión es de 30 minutos y se mantiene constante a lo largo del tratamiento

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

#### *Medicación concomitante*

Se debe considerar la profilaxis antivírica en pacientes tratados con CARFILZOMIB GLENMARK para disminuir el riesgo de reactivación del herpes zóster (ver REACCIONES ADVERSAS).

Se recomienda a los pacientes que reciben tratamiento con CARFILZOMIB GLENMARK en combinación con daratumumab y dexametasona, con lenalidomida y dexametasona o con dexametasona sola medidas profilácticas antitrombóticas, de acuerdo con la evaluación de los riesgos subyacentes y el estatus clínico de los pacientes. Para otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios, como el uso de profilaxis con antiácidos, consultar el prospecto para el profesional vigente de lenalidomida y dexametasona.

Los pacientes tratados con CARFILZOMIB GLENMARK en combinación con daratumumab y dexametasona deben recibir medicación previa a la infusión para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión de daratumumab. Consulte el prospecto para el profesional 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 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). 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 GLENMARK 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 infusión de daratumumab.

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

#### *Modificaciones de la dosis recomendada*

Se debe modificar la dosis según la toxicidad de CARFILZOMIB GLENMARK. Las acciones recomendadas y las modificaciones de la dosis se presentan en la **Tabla 4**. Las reducciones de dosis se muestran en la **Tabla 5**.

*Tabla 4. Modificaciones de la dosis durante el tratamiento con CARFILZOMIB GLENMARK*

<b>Toxicidad hematológica</b>	<b>Medidas recomendadas</b>
Recuento absoluto de neutrófilos < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)	<ul style="list-style-type: none"> <li>☐ Suspender la dosis</li> <li>☐ Si se recupera con un valor ≥ 0,5 x 10<sup>9</sup>/L, continuar a igual dosis</li> <li>☐ Para caídas posteriores &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L, seguir las mismas recomendaciones previas y considerar 1 (una) reducción de dosis al reiniciar carfilzomib<sup>a</sup></li> </ul>
Neutropenia febril Recuento absoluto de neutrófilos < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L y una temperatura oral > 38,5 °C o dos lecturas consecutivas de > 38,0 °C durante 2 horas	<ul style="list-style-type: none"> <li>☐ Suspender la dosis</li> <li>☐ Si el recuento absoluto de neutrófilos regresa al valor basal y se resuelve la fiebre, reiniciar a igual dosis</li> </ul>
Recuento plaquetario < 10 x 10 <sup>9</sup> /L o evidencia de sangrado con trombocitopenia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)	<ul style="list-style-type: none"> <li>☐ Suspender la dosis</li> <li>☐ Si se recupera a un valor ≥ 10 x 10<sup>9</sup>/L y/o el sangrado es controlado, continuar a igual dosis</li> <li>☐ Para caídas posteriores &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/L, seguir las mismas recomendaciones previas y considerar 1 (una) reducción de dosis al reiniciar carfilzomib<sup>a</sup></li> </ul>
<b>Toxicidad renal</b>	<b>Medidas recomendadas</b>

<p>Creatinina sérica mayor o igual a 2 x encima de la línea basal, o</p> <p>Aclaramiento de creatinina menor a 15 ml/min, o aclaramiento de creatinina que disminuye a un valor menor o igual al 50% del basal, o necesidad de hemodiálisis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)</p>	<p><input type="checkbox"/> Suspender la dosis y monitorear la función renal (creatinina sérica o aclaramiento de creatinina)</p> <p><input type="checkbox"/> Carfilzomib se debe reanudar cuando la función renal se haya recuperado dentro del 25% del basal; comenzar con la reducción de 1 (un) nivel de dosis<sup>a</sup></p> <p><input type="checkbox"/> Para los pacientes en diálisis recibiendo carfilzomib, la dosis será administrada después del procedimiento de diálisis</p>
<p><b>Otras toxicidad no-hematológica</b></p>	<p><b>Medidas recomendadas</b></p>
<p>Todas las demás toxicidades no-hematológicas de grado 3 o 4 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)</p>	<p><input type="checkbox"/> Suspender hasta que se resuelva o regrese al basal</p> <p><input type="checkbox"/> Considere la posibilidad de reiniciar el siguiente tratamiento programado con 1 (una) reducción de dosis<sup>a</sup></p>

<sup>a</sup>. Ver **Tabla 5** para reducciones de niveles de dosis

Tabla 5. Reducción de dosis de CARFILZOMIB GLENMARK

Régimen	Dosis de Carfilzomib Glenmark	Primera reducción de la dosis de Carfilzomib Glenmark	Segunda reducción de la dosis de Carfilzomib Glenmark	Tercera reducción de la dosis de Carfilzomib Glenmark
Carfilzomib Glenmark, lenalidomida y dexametasona	27 mg/m <sup>2</sup>	20 mg/m <sup>2</sup>	15 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>	---
Carfilzomib Glenmark y dexametasona	56 mg/m <sup>2</sup>	45 mg/m <sup>2</sup>	36 mg/m <sup>2</sup>	27 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>
Carfilzomib Glenmark, daratumumab y dexametasona	56 mg/m <sup>2</sup>	45 mg/m <sup>2</sup>	36 mg/m <sup>2</sup>	27 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>

Nota: Los tiempos de infusión de CARFILZOMIB GLENMARK se mantienen inalterados durante las reducciones de la dosis.

<sup>a</sup> Si los síntomas no desaparecen, suspender el tratamiento con CARFILZOMIB GLENMARK.

## Poblaciones especiales

### *Insuficiencia hepática*

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

La farmacocinética de carfilzomib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos disponibles, no se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Sin embargo, se ha notificado una incidencia mayor de sujetos con anomalías 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 (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS y REACCIONES ADVERSAS). 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 4**). 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.

#### *Insuficiencia renal*

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

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

La función renal se debe valorar al inicio del tratamiento y controlar por lo menos mensualmente o de acuerdo con las guías aceptadas de la práctica clínica, especialmente en pacientes con menor aclaramiento de creatinina basal (ClCr < 30 ml/min). En función de la toxicidad, se deben realizar modificaciones adecuadas de las dosis (ver **Tabla 4**). Hay datos limitados de eficacia y seguridad en pacientes con aclaramiento de creatinina basal < 30 ml/min.

Como no se ha estudiado el aclaramiento por diálisis de las concentraciones de carfilzomib, el medicamento se debe administrar después del procedimiento de diálisis.

#### *Población de edad avanzada*

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

#### *Población pediátrica*

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

## **MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

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

Los viales de CARFILZOMIB GLENMARK no contienen conservantes antimicrobianos y están destinados a una única dosis. La solución reconstituida contiene carfilzomib a una concentración de 2 mg/mL.

Lea todas las instrucciones de preparación antes de la reconstitución. La medicación parenteral debe ser inspeccionada visualmente para detectar partículas y/o cambios de color antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

*Pasos de reconstitución/preparación:*

1. Retirar el vial del refrigerador inmediatamente antes de su uso.
2. Calcular la dosis ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) y el número de viales de CARFILZOMIB GLENMARK necesarios utilizando el área de superficie corporal del paciente al inicio.
3. Reconstituir asépticamente cada vial de CARFILZOMIB GLENMARK sólo con Agua Estéril para Inyección, USP, utilizando un volumen de 29 mL de Agua Estéril. Utilice una aguja de calibre 21 G o de un calibre mayor (diámetro externo de la aguja de 0,8 mm o menor) para reconstituir cada uno de los viales mediante la inyección lenta de Agua Estéril para Inyección, USP, a través del tapón y dirigiendo el Agua Estéril para Inyección, USP, hacia la CARA INTERNA DEL VIAL para reducir la formación de espuma. No hay datos de soporte para el uso de dispositivos de transferencia de sistema cerrado con carfilzomib.



4. Agitar y/o invertir el vial lentamente durante aproximadamente 1 minuto o hasta su completa disolución. NO AGITAR para evitar la formación de espuma. Cuando se forme espuma, deje que la solución se asiente en el vial hasta que la espuma disminuya (aproximadamente 5 minutos) y la solución sea clara.
5. Inspeccionar visualmente si hay partículas y cambios de color antes de la administración. El producto reconstituido debe aparecer como una solución clara e incolora y no debe administrarse si se observa algún cambio de color o partículas.
6. Desechar el remanente no utilizado que queda en el vial. No juntar remanentes no utilizados de otros viales. NO administrar más de una dosis por vial.
7. No mezclar CARFILZOMIB GLENMARK ni administrarlo como infusión simultáneamente con otros medicamentos.

8. Administrar CARFILZOMIB GLENMARK directamente por infusión intravenosa, o en una bolsa intravenosa de 50 mL a 100 mL que contenga **Dextrosa al 5%. Grado USP para Inyectable**. La dosis de 20/27 mg/m<sup>2</sup> se administra durante 10 minutos. La dosis de 20/56 mg/m<sup>2</sup> se debe administrar durante 30 minutos. No administre como una inyección por pulso o bolo intravenoso.
9. Al administrar con bolsa intravenosa, utilice una aguja de calibre 21 G o de un calibre mayor (diámetro externo de aguja de 0,8 mm o menor) para extraer la dosis calculada del vial y **diluir en la bolsa intravenosa de 50 ml o 100 ml conteniendo sólo Dextrosa al 5% USP para Inyectable** (según la dosis total calculada y el tiempo de infusión).

## CONTRAINDICACIONES

- ▢ Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección FÓRMULA CUALICUANTITATIVA.
- ▢ Mujeres en periodo de lactancia.

CARFILZOMIB GLENMARK se administra en combinación con otros medicamentos; por lo tanto, consulte sus prospectos para el profesional para conocer las contraindicaciones adicionales.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

CARFILZOMIB GLENMARK se administra en combinación con otros medicamentos, por lo que deben consultarse los prospectos para el profesional de estos antes de iniciar el tratamiento con carfilzomib. Dado que la lenalidomida puede utilizarse en combinación con carfilzomib, debe prestarse especial atención a las pruebas de embarazo y a los requisitos de prevención de la lenalidomida.

### Toxicidad cardíaca

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

Tras la administración de carfilzomib, se han informado casos de agravamiento de insuficiencia cardíaca o nuevos casos (p. ej. insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, disminución de la fracción de eyección), isquemias miocárdicas e infartos de miocardio. Algunos eventos ocurrieron con una función ventricular normal al inicio. Se han observado muertes por paro cardíaco en el día tras la administración de carfilzomib y se han reportado casos de insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio con desenlace mortal (ver REACCIONES ADVERSAS). Para consultar los efectos potenciales relacionados con la dosis, ver REACCIONES ADVERSAS.

Se requiere una hidratación adecuada antes de la dosis del Ciclo 1; asimismo, se debe controlar a todos los pacientes para detectar signos de isquemia miocárdica o 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 (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN).

Discontinuar CARFILZOMIB GLENMARK en caso de eventos cardíacos de grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar si se debe reiniciar carfilzomib con una reducción de 1 nivel de dosis en función de la evaluación riesgo/beneficio (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN).

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

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

#### Cambios en el electrocardiograma

Se informaron casos de prolongación del intervalo QT en estudios clínicos y posteriores a la comercialización. No puede excluirse un efecto de carfilzomib sobre el intervalo QT (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES). Se informaron casos de taquicardia ventricular en pacientes que reciben carfilzomib.

#### Toxicidad pulmonar

Se ha observado síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), insuficiencia respiratoria aguda y neumopatía infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con carfilzomib. Algunos de estos eventos tuvieron desenlace mortal. 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 riesgo/beneficio (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN).

#### Hipertensión pulmonar

Se informó hipertensión pulmonar en pacientes tratados con carfilzomib. Algunos de estos eventos resultaron mortales. Se debe evaluar si es adecuado con los estudios complementarios correctos. Suspender el uso de carfilzomib en caso de hipertensión pulmonar hasta la resolución o la recuperación hasta el estado inicial y considerar si se debe reiniciar carfilzomib en función de la evaluación del balance riesgo/beneficio (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN).

#### Disnea



Se informaron casos de disnea frecuentemente en pacientes tratados con carfilzomib. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo insuficiencia cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender el uso de carfilzomib en caso de disnea de Grado 3 y 4 hasta la resolución o recuperación del estado inicial y considerar si se debe reiniciar carfilzomib en función de la evaluación del riesgo/beneficio (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN y REACCIONES ADVERSAS).

#### Hipertensión

Se observó hipertensión, incluyendo crisis y emergencia hipertensivas con carfilzomib. Algunos de estos eventos resultaron mortales. Se reportó hipertensión con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron carfilzomib en combinación con daratumumab en el estudio CANDOR. Se recomienda controlar la hipertensión con regularidad (antes de iniciar el tratamiento y durante este). Todos los pacientes deben ser evaluados rutinariamente para controlar la hipertensión mientras reciben carfilzomib y deben ser tratados según sea necesario. Si la hipertensión no se puede controlar, la dosis de carfilzomib se debe reducir. En caso de una crisis hipertensiva, suspender el uso de carfilzomib hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar carfilzomib en función de la evaluación de riesgo/beneficio (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN).

#### Insuficiencia renal aguda

Se informaron casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que reciben carfilzomib. Algunos de estos casos resultaron mortales. Los casos de insuficiencia renal aguda fueron reportados con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario avanzado que recibieron carfilzomib como monoterapia. En estudios clínicos de fase 3 con carfilzomib, la incidencia de efectos adversos de insuficiencia renal aguda fue mayor en pacientes con un aclaramiento de creatinina basal menor en comparación con pacientes 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 con regularidad, al menos mensualmente o de acuerdo con los lineamientos de prácticas clínicas aceptadas, especialmente en pacientes con aclaramiento de creatinina reducida. La dosis de carfilzomib debe reducirse o suspenderse según corresponda. La información acerca de la eficacia y la seguridad es limitada en pacientes con aclaramiento de creatinina basal < 30 mL/min (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN).

#### Síndrome de lisis tumoral

Se informaron casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes en tratamiento con carfilzomib, incluyendo casos mortales. Se debe considerar que los pacientes con una elevada carga tumoral tienen un riesgo mayor 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, según sea necesario (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN). Se deben considerar 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 electrolitos séricos, y tratarlos inmediatamente. Se debe discontinuar el tratamiento con carfilzomib hasta que se resuelva el SLT (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN).

#### Reacciones a la infusión

Se informaron casos de reacciones a la infusión, entre ellas reacciones potencialmente mortales, en pacientes en tratamiento con carfilzomib. Los signos y síntomas pueden incluir fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, congestión facial, edema facial, edema laríngeo, 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 (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN).

#### Hemorragia y trombocitopenia

Se informaron casos de hemorragia (por ej. hemorragia gastrointestinal, pulmonar e intracraneal) en pacientes en tratamiento con carfilzomib, asociados con frecuencia a trombocitopenia. Algunos de ellos han sido mortales (ver REACCIONES ADVERSAS).

Carfilzomib produce trombocitopenia con nadir plaquetario observado en el día 8 o 15 de cada ciclo de 28 días, con recuperación del recuento plaquetario basal al iniciar el nuevo ciclo (ver REACCIONES ADVERSAS). Se debe controlar con frecuencia los recuentos plaquetarios durante el tratamiento con carfilzomib. Se debe reducir o continuar la dosis según corresponda (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN).

#### Eventos de tromboembolismo venoso

Se informaron casos de tromboembolismo venoso, incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en pacientes en tratamiento con carfilzomib, incluyendo casos mortales.

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

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

#### Toxicidad hepática

Se informaron casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales. Carfilzomib puede causar elevaciones de las transaminasas séricas (ver REACCIONES ADVERSAS). Se debe reducir o discontinuar

la dosis según corresponda (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN). 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 informaron casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico (PTT/SUH) en pacientes en tratamiento con carfilzomib. Algunos de estos eventos resultaron mortales. Se debe vigilar la presencia de signos y síntomas de PTT/SUH. Si se sospecha el diagnóstico, se debe suspender la administración de carfilzomib y se debe evaluar a 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 presentaron PTT/SUH.

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se informaron casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes en tratamiento con 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. Se debe discontinuar carfilzomib y se debe evaluar a los pacientes de manera adecuada si se sospecha de SEPR. Se desconoce la seguridad del reinicio del tratamiento con carfilzomib en pacientes que anteriormente presentaron SEPR.

#### Reactivación del virus de la hepatitis B (HBV)

Se informaron casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que recibían carfilzomib. Se debe someter a todos los pacientes a una prueba 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 antiviral. Se debe supervisar a estos pacientes para detectar los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento y tras su finalización. 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 ser analizada por expertos en el tratamiento del VHB.

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva

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

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

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

#### Anticoncepción

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

#### Contenido de sodio

Este medicamento contiene sodio, lo cual debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

Los estudios *in vitro* indicaron que carfilzomib no induce el CYP3A4 en hepatocitos humanos cultivados. Un estudio clínico con midazolam oral como sonda del CYP3A realizado con carfilzomib a una dosis de 27 mg/m<sup>2</sup> (infusión de 2 a 10 minutos) demostró que la farmacocinética del midazolam no se vio afectada por la administración concomitante de carfilzomib, lo cual indica que no se espera que carfilzomib inhiba el metabolismo de los sustratos del CYP3A4/5 y que no es un inductor del CYP3A4 en humanos. No se ha realizado ningún estudio clínico con una dosis de 56 mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, se desconoce si carfilzomib es un inductor de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2B6 a concentraciones terapéuticas. Debe tenerse precaución cuando se combina carfilzomib con fármacos que son sustratos de estas enzimas, como los anticonceptivos orales. Deben tomarse medidas efectivas para prevenir el embarazo, debiendo utilizarse un método anticonceptivo alternativo eficaz si la paciente está utilizando anticonceptivos orales.

Carfilzomib no inhibe el CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2D6 *in vitro* y, por tanto, no se espera que influya en la exposición de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas como resultado de la inhibición. Carfilzomib es una glicoproteína P (P-gp) pero no un sustrato del BCRP. No obstante, carfilzomib se administra por vía intravenosa y se metaboliza ampliamente, por lo que es poco probable que el perfil farmacocinético de carfilzomib se vea afectado por los inhibidores o inductores de la P-gp o BCRP. *In vitro*, en concentraciones (3 µM) más bajas que las esperadas a dosis terapéuticas, carfilzomib inhibe el

transporte de flujo de la digoxina, un sustrato de P-gp, por 25%. Se debe observar con precaución cuando carfilzomib se combina con sustratos de P-gp (por ejemplo, digoxina, colchicina).

Carfilzomib inhibe la OATP1B1 *in vitro* con un IC50 = 2,01  $\mu$ M, mientras se desconoce si carfilzomib puede o no inhibir a nivel sistémico otros transportadores OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 y BSEP. Carfilzomib no inhibe la UGT2B7 humana, pero inhibe la UGT1A1 humana con un IC50 de 5,5  $\mu$ M. No obstante, tomando en consideración la eliminación rápida de carfilzomib, que 5 minutos tras la finalización de la infusión 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.

### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con carfilzomib.

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

Los monos a los que se administró una única dosis en bolo por vía intravenosa de carfilzomib a 3 mg/kg (que corresponde a 36 mg/m<sup>2</sup> y es similar a la dosis recomendada en los humanos, de 27 mg/m<sup>2</sup> 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 ratas y 2 mg/kg/dosis en monos con el uso de pautas posológicas similares a las utilizadas clínicamente, produjeron mortalidades causadas por toxicidades en los sistemas cardiovascular (insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, acumulación de líquido pericárdico, hemorragia/degeneración cardíaca), gastrointestinal (necrosis/hemorragia), renal (glomerulonefropatía, necrosis tubular, disfunción) y pulmonar (hemorragia/inflamación). La dosis de 2 mg/kg/dosis en ratas es aproximadamente la mitad de la dosis recomendada en humanos, de 27 mg/m<sup>2</sup>, basada en el ASC. La dosis más alta no gravemente tóxica de 0,5 mg/kg en monos, dio lugar a una inflamación intersticial en el riñón junto con glomerulopatía leve y ligera inflamación del corazón. Estos hallazgos se notificaron a 6 mg/m<sup>2</sup> que están por debajo de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m<sup>2</sup>.

No se han realizado estudios de fertilidad con carfilzomib. No se observaron efectos en los tejidos reproductivos durante los estudios de toxicidad de dosis repetidas de 28 días en ratas y monos o durante los estudios de toxicidad crónica de 6 meses en ratas y 9 meses en monos. Carfilzomib causó toxicidad embriofetal en conejos gestantes a dosis inferiores a las de los pacientes que recibieron la dosis recomendada. Carfilzomib administrado en ratas gestantes durante el período de organogénesis no fue teratogénico a dosis de hasta 2 mg/kg/día que es aproximadamente la mitad de la dosis recomendada de 27 mg/m<sup>2</sup> en humanos, basándose en el ASC.

### **Uso en poblaciones específicas**

### 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.

Realizar pruebas de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de empezar a tomar carfilzomib.

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 de lenalidomida en humanos. Las condiciones para la prevención del embarazo para lenalidomida se deben cumplir sin excepciones a menos que existan indicios fiables de que la paciente no sea fértil. Por favor, consulte el prospecto para el profesional vigente 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.

### Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

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

No se puede excluir que la eficacia de los anticonceptivos orales se pueda reducir durante el tratamiento con carfilzomib (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS). 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 (ver REACCIONES ADVERSAS). Si algún paciente actualmente está utilizando anticonceptivos orales o algún método de anticoncepción hormonal asociado con riesgo de trombosis, el paciente debe cambiar a un método alternativo de anticoncepción eficaz.

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

### Uso Pediátrico

No se ha determinado la seguridad y efectividad de carfilzomib en pacientes pediátricos.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Carfilzomib influye poco en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En los estudios clínicos se ha observado fatiga, mareos, aturdimiento, visión borrosa, somnolencia y/o disminución de la presión arterial. Se debe aconsejar a los pacientes que reciben carfilzomib que no conduzcan ni utilicen maquinaria si experimentan alguno de estos síntomas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### Resumen del perfil de seguridad

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

Después de la dosis inicial de carfilzomib de 20 mg/m<sup>2</sup>, la dosis se incrementó a 27 mg/m<sup>2</sup> en el estudio PX-171-009 y a 56 mg/m<sup>2</sup> en el estudio 2011-003. Una comparación de las reacciones adversas ocurridas en el grupo de carfilzomib y dexametasona (Kd) del estudio 2011-003 frente al grupo carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd) del estudio PX-171-009 sugiere que puede haber una potencial relación entre la dosis y las siguientes reacciones adversas: insuficiencia cardíaca (Kd 8,2%; KRd 6,4%), disnea (Kd 30,9%; KRd 22,7%), hipertensión (Kd 25,9%; KRd 15,8%) e hipertensión pulmonar (Kd 1,3%; KRd 0,8%).

En el estudio 20160275 en el que se comparó la administración de carfilzomib en combinación con daratumumab y dexametasona (KdD) frente al tratamiento con carfilzomib en combinación con dexametasona (Kd), los casos de fallecimiento por acontecimientos adversos ocurridos en los 30 días siguientes a la administración de la última dosis del tratamiento del estudio representaron un 10% de los pacientes del grupo de KdD frente al 5% de los pacientes del grupo de Kd. La causa de muerte más común entre los pacientes de los dos grupos (KdD frente a Kd) fueron las infecciones (5% frente al 3%). El riesgo de presentar acontecimientos adversos con desenlace mortal durante el tratamiento fue mayor entre los sujetos de ≥ 65 años. Se han notificado acontecimientos adversos graves en un 56% de los pacientes en el grupo de KdD y en un 46% de los pacientes en el grupo de Kd. Los acontecimientos adversos graves más

frecuentes notificados en el grupo de KdD en comparación con el grupo de Kd fueron anemia (2% frente al 1%), diarrea (2% frente a 0%), pirexia (4% frente a 2%), neumonía (12% frente al 9%), gripe (4% frente al 1%), sepsis (4% frente al 1%) y bronquitis (2% frente al 0%).

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan a continuación según el sistema de clasificación de órganos y la categoría de frecuencia (ver **Tabla 6**). Las categorías de frecuencias se determinaron a partir de la tasa bruta de incidencia notificada para cada reacción adversa en el conjunto de datos de un grupo de estudios clínicos (n=3.878). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro del sistema de clasificación de órganos y de frecuencia.

*Tabla 6. Tabla de reacciones adversas*

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b>	<b>Raras (≥ 1/10.000 a &lt; 1/1.000)</b>
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 de la hepatitis B	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al medicamento	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Neutropenia Anemia Linfopenia Leucopenia	Neutropenia febril	SUH PTT Microangiopatía trombótica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia Apetito disminuido	Deshidratación Hipertasemia Hipomagnesemia Hiponatremia Hipercalcemia Hipocalcemia Hipofosfatemia Hiperuricemia Hipoalbuminemia Hiperglucemia	Síndrome de lisis tumoral	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad Estado confusional		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Neuropatía periférica Cefalea	Parestesia Hipoestesia	Hemorragia intracraneal Accidente cerebrovascular SEPR	



<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b>	<b>Raras (≥ 1/10.000 a &lt; 1/1.000)</b>
Trastornos oculares		Cataratas Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos		
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca Infarto de miocardio Fibrilación auricular Taquicardia Fracción de eyección disminuida Palpitaciones	Paro cardíaco Cardiomiopatía Isquemia miocárdica Pericarditis Derrame pericárdico 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 gastrointestinales	Vómitos Diarrea Estreñimiento Dolor abdominal Náuseas	Hemorragia gastrointestinal Dispepsia Dolor dental	Perforación gastrointestinal Pancreatitis aguda	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la aspartato aminotransferasa Gamma-glutamilttransferasa 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	Dolor musculoesquelético Dolor torácico musculoesquelético Dolor óseo		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
	musculares	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 infusión 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 infusión		

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

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Toxicidad cardíaca (insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio y paro cardíaco)*

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

En el estudio 20160275, la incidencia general de trastornos cardíacos (de cualquier tipo y grado) en el subgrupo de pacientes con trastornos vasculares previos o hipertensión previa fue del 29,9% frente al 19,8% (KdD en comparación con Kd) y del 30,6% frente al 18,1%, respectivamente. En lo que respecta a los eventos cardíacos mortales, la incidencia fue del 1,9% frente al 0,0% (KdD en comparación con Kd) y del 1,5% frente al 0,0%, respectivamente. Ningún tipo de acontecimiento cardíaco explica la diferencia notificada entre los grupos KdD y Kd en el subgrupo de pacientes con trastornos vasculares previos o hipertensión previa.

Para el control clínico de los trastornos cardíacos durante el tratamiento con carfilzomib, ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

#### *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  $\geq 3$ ), se resolvieron, en raras ocasiones produjeron la interrupción del tratamiento y aparecieron en una fase temprana del estudio (< 3 ciclos). Para el control clínico de la disnea durante el tratamiento con carfilzomib, ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

#### *Hipertensión pulmonar*

Pueden ocurrir reacciones adversas graves de hipertensión pulmonar durante el tratamiento con carfilzomib. Puede existir una relación potencial entre la dosis y la hipertensión pulmonar.

#### *Hipertensión, incluyendo crisis hipertensivas*

Han ocurrido casos de crisis hipertensivas (urgencia o emergencia hipertensivas) después de la administración de carfilzomib. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Puede existir una relación potencial entre la dosis y la hipertensión. 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  $\geq 3$ , pero las crisis hipertensivas ocurrieron en el < 0,5% de los sujetos. La incidencia de acontecimientos adversos de hipertensión fue similar entre aquellos que tenían o no antecedentes de hipertensión previa. Para el control clínico de la hipertensión durante el tratamiento con carfilzomib, ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

#### *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  $\geq 3$ . En el estudio 20160275, la incidencia de trombocitopenia de grado  $\geq 3$  fue de un 24,4% en el grupo de KdD y de un 16,3% en el grupo de Kd. 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. Para el control clínico de la trombocitopenia durante el tratamiento con carfilzomib, ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

#### *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 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### *Insuficiencia hepática*

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales, en el < 1% de los sujetos de los estudios clínicos con carfilzomib. Para el control clínico de la toxicidad hepática durante el tratamiento con carfilzomib, ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

#### *Neuropatía periférica*

En un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado, en pacientes que recibieron 20/56 mg/m<sup>2</sup> de carfilzomib como infusión durante 30 minutos en combinación con dexametasona (Kd, n=464) frente a bortezomib más dexametasona (Vd, n=465) se han notificado acontecimientos de neuropatía periférica de grado 2 y superior en un 7% de los pacientes con mieloma múltiple en recaída en el grupo Kd, comparado con un 35% en el grupo Vd, en el momento del análisis de SG previsto. En el estudio 20160275, 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 KdD en comparación con el 3,9% del grupo de Kd.

#### *Reacciones a la infusión*

En el estudio 20160275, el riesgo de reacción a la infusión fue mayor cuando se administró carfilzomib en combinación con daratumumab.

#### *Infecciones del tracto respiratorio*

En el estudio 20160275, las infecciones del tracto respiratorio se notificaron como reacciones adversas graves en ambos grupos de tratamiento (27,6% en el grupo de KdD y 15,0% en el grupo de Kd). En el estudio 20160275, la neumonía se notificó como una reacción adversa grave presente en ambos grupos de tratamiento (15,3% en el grupo de KdD y 9,8% en el grupo de Kd). El 1,3% y el 0% de los eventos de los grupos KdD y Kd, respectivamente, fueron mortales.

#### *Neoplasias primarias secundarias*

En el estudio 20160275, se notificaron neoplasias primarias secundarias en ambos grupos de tratamiento (1,9% en el grupo de KdD y 1,3% en el grupo de Kd).

#### *Infecciones oportunistas*

En el estudio 20160275, se notificaron infecciones oportunistas en ambos grupos de tratamiento (9,4% en el grupo de KdD y 3,9% en el grupo de Kd). Entre las infecciones oportunistas que experimentaron  $\geq$  1% de

los sujetos del grupo de KdD se encuentran el herpes zóster, la candidiasis oral, el herpes oral y el herpes simple.

#### *Reactivación de la hepatitis B*

En el estudio 20160275, la incidencia de reactivación de la hepatitis B fue de un 0,6% en el grupo de KdD y de un 0% en el grupo de Kd.

#### Otras poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

En el estudio 20160275, el 47% de los 308 pacientes que recibieron KdD a una dosis de 20/56 mg/m<sup>2</sup> dos veces a la semana tenían  $\geq 65$  años. En el grupo de KdD del estudio, se presentaron acontecimientos adversos con desenlace mortal durante el tratamiento en el 6% de los pacientes de  $< 65$  años y en el 14% de los pacientes de  $\geq 65$  años. En el grupo de Kd del estudio, estos acontecimientos se presentaron en el 8% de los pacientes de  $< 65$  años y en el 3% de los pacientes de  $\geq 65$  años.

#### Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de carfilzomib. Dado que estas reacciones han sido reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga: miocardiopatía, síndrome urémico hemolítico (SUH), perforación gastrointestinal, pericarditis, edema laríngeo y citomegalovirus.

### **SOBREDOSIFICACION**

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 reportado el inicio agudo de escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia, y linfopenia después de una dosis de 200 mg de carfilzomib administrada por error. No existe un antídoto específico conocido para la sobredosificación con carfilzomib. En caso de sobredosis, se debe controlar al paciente para detectar específicamente las reacciones adversas debidas a carfilzomib descritas en REACCIONES ADVERSAS.

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

**Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247**

**Hospital Dr. A. Posadas** (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

**Hospital Pedro de Elizalde** (011) 4300-2115 / 4362-6063

**Hospital Dr. Juan A. Fernández** (011) 4808-2655

## PRESENTACIÓN

Un vial monodosis envasado individualmente que contiene 60 mg de carfilzomib como polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

**Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C. Conservar en el envase original para proteger de la luz.**

**Forma Farmacéutica reconstituida: temperatura ambiente 15° a 30° C (4 hs).**

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

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO**

**ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección técnica: Alicia Gentile – Farmacéutica, M.N. 12.609

*Fabricado por* **Glenmark Generics S.A.**, Calle 9 N° 593, (B1629MAX) Parque Industrial Pilar Buenos Aires, Argentina

T +54 0230-4529555

[www.glenmark-generics.com](http://www.glenmark-generics.com)

Fecha de última revisión: Noviembre 2023

7 de diciembre de 2023

**DISPOSICIÓN N° 10870**

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

**CERTIFICADO N° 60025**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000651-22-0**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

CARFILZOMIB 60 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

676055



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, 7 DE DICIEMBRE DE 2023.-

**DISPOSICIÓN N° 10870**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 60025**

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: GLENMARK GENERICS S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7250

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: CARFILZOMIB GLENMARK

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)**SULFOBUTILETER BETA CICLODEXTRINA DE SODIO 3000 mg  
HIDROXIDO DE SODIO c.s.p. pH 3,0 - 4,0  
ACIDO CITRICO ANHIDRO 57,7 mg

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

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE, CON TAPON ELASTOMERICO, TAPA FLIP OFF CON PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: 1 VIAL POR 50 ML

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: UN VIAL MONODOSIS ENVASADO INDIVIDUALMENTE QUE CONTIENE 60 MG DE CARFILZOMIB COMO POLVO LIOFILIZADO DE COLOR BLANCO A BLANCUZCO

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGER DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HORAS

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

Otras condiciones de conservación: FORMA FARMACÉUTICA RECONSTITUIDA: TEMPERATURA AMBIENTE 15°C A 30°C (4 HORAS)

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

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

Código ATC: L01XG02

Acción terapéutica: Carfilzomib es un inhibidor del proteasoma que actúa como agente antineoplásico

Vía/s de administración: INFUSION ENDOVENOSA

Indicaciones: Mieloma Múltiple Recidivante o Resistente CARFILZOMIB GLENMARK está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recaído o refractario que han recibido de una a tres líneas de tratamiento en combinación con lo siguiente: \_ lenalidomida y dexametasona; o \_ dexametasona; o \_ daratumumab y dexametasona CARFILZOMIB GLENMARK está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recaído o refractario que han recibido una o más líneas de terapia.

### 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
GLENMARK GENERICS S.A.	603/16	CALLE 9 N°593, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PILAR - BUENOS AIRES	ALMIRANTE IRIZAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLENMARK GENERICS S.A.	603/16	CALLE 9 N°593, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PILAR - BUENOS AIRES	ALMIRANTE IRIZAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c)Acondicionamiento secundario:

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLENMARK GENERICS S.A.	603/16	CALLE 9 N°593, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PILAR - BUENOS AIRES	ALMIRANTE IRIZAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000651-22-0



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