



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-102997255-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-102997255-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CARFIZOL / CARFILZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE PARA DILUCION INTRAVENOSA EXCLUSIVA, CARFILZOMIB 60 mg; aprobado por Certificado N° 59.133.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CARFIZOL / CARFILZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE PARA DILUCION INTRAVENOSA EXCLUSIVA, CARFILZOMIB 60 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-121821546-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-121821322-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.133, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-102997255-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.01.05 17:52:45 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.05 17:52:47 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

CARFIZOL
CARFILZOMIB 60 mg/ vial
Polvo liofilizado para inyectable
Solo para uso intravenoso

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada Frasco ampolla de **Carfizol** contiene:

Carfilzomib	60 mg
Excipientes:	
Sulfobutiléter beta ciclodextrina	3000 mg
Ácido cítrico anhidro	57.7 mg
Hidróxido de sodio	c.s.p. pH 3.5

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico.

Código ATC: L01XX45.

INDICACIONES

CARFIZOL está indicado:

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

recaída o refractario que han recibido al menos una línea de terapia previa para su enfermedad de base.

ACCION FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

La administración intravenosa de carfilzomib produjo una supresión de la actividad proteosómica análoga a la quimotripsina (CT-L) al efectuar la medición en sangre 1 hora después de la primera dosis. Dosis ≥ 15 mg/m² indujeron sistemáticamente a una inhibición ($\geq 80\%$) de la actividad CT-L del proteosoma. Además, la administración de carfilzomib a 20 mg/m² produjo una inhibición promedio de las subunidades del proteosoma polipéptido de baja masa molecular 2 (LMP2) y del complejo multicatalítico de endopeptidasa tipo 1 (MECL1) del 26% al 32% y del 41% al 49%, respectivamente. La inhibición del proteosoma se mantuvo durante ≥ 48 horas después de la primera dosis de carfilzomib en cada semana de administración. La administración combinada de lenalidomida y dexametasona no afectó la inhibición del proteosoma. Con la dosis más alta de 56 mg/m², no sólo se observó un incremento en la inhibición de las subunidades CT-L ($\geq 90\%$) comparado con la dosis de 15 a 20 mg/m², sino también una mayor inhibición de otras subunidades del proteosoma

(LMP7, MECL1, y LMP2). Hubo un incremento en la inhibición de las subunidades LMP7, MECL1 y LMP2 de aproximadamente un 8%, 23% y 34% respectivamente con la dosis de 56 mg/m², comparado con dosis de 15 a 20 mg/m². Se alcanzó una inhibición similar del proteosoma con perfusiones de carfilzomib de 2 a 10 minutos y a 30 minutos en los 2 niveles de dosis (20 y 36 mg/m²) en los que se analizó.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La C_{máx} y el ABC después de una perfusión intravenosa de 2 a 10 minutos de 27 mg/m² fueron de 4.232 ng/ml y 379 ng•h/ml, respectivamente. Después de repetidas dosis de carfilzomib a 15 y 20 mg/m², la exposición sistémica (ABC) 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/m², parece que se produjo un aumento de la exposición dependiente de la dosis.

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

Luego de una infusión de 30 minutos de la dosis de 56 mg/m², el ABC promedio de 948 ng•h/ml fue aproximadamente 2,5 veces mayor que el observado con la dosis de 27 mg/m², y la C_{máx} (2.079 ng/ml) fue menor en comparación con la de 27 mg/m² en perfusión de 2 a 10 minutos.

Distribución

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

Metabolismo

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

Eliminación

Después de la administración intravenosa de dosis ≥ 15 mg/m², carfilzomib fue eliminado rápidamente de la circulación sistémica con una semivida de ≤ 1 hora en el día 1 del ciclo 1. El aclaramiento sistémico fue de entre 151 y 263 l/hora, y superó el flujo sanguíneo hepático, lo que indica que carfilzomib se eliminó en gran parte por vía extrahepática. 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 género o la raza no tienen efectos sobre la farmacocinética de carfilzomib.

Insuficiencia hepática

Un estudio farmacocinético evaluó pacientes con neoplasias avanzadas en recaída o en progresión, que tenían función hepática normal, insuficiencia hepática leve o insuficiencia hepática moderada. La farmacocinética de carfilzomib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Carfilzomib se administró como agente único. El estado de la función hepática basal no tuvo ningún efecto señalado en la exposición total sistémica (ABC final) de carfilzomib tras la administración única o de dosis repetidas. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática basal leve o moderada, que presentaban tumores

sólidos, hubo una mayor incidencia en sujetos con función hepática anormal, acontecimientos adversos \geq grado 3 o graves, comparado con sujetos con una función hepática normal.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de carfilzomib se estudió en dos ensayos específicos de insuficiencia renal. En un estudio en pacientes con mieloma múltiple y función renal normal, insuficiencia renal leve, moderada o severa, o en diálisis crónica, carfilzomib como agente único se administró por vía intravenosa de 2 a 10 minutos en dosis hasta 20 mg/m². Otro estudio se llevó a cabo en pacientes con mieloma múltiple en recaída y con aclaramiento de creatinina \geq 75 ml/min y pacientes con un estado de enfermedad renal terminal (ERT) que requirieron diálisis. Los resultados de ambos estudios mostraron que el estado de la función renal no tuvo efecto marcado en la exposición a carfilzomib después de una administración de dosis única o repetidas. Los acontecimientos adversos graves relacionados con el empeoramiento de la función renal, fueron más frecuentes en pacientes con una disfunción renal inicial.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

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

- CARFIZOL en combinación con lenalidomida y dexametasona

En el régimen combinado con lenalidomida y dexametasona, CARFIZOL debe administrarse por vía intravenosa como perfusión durante 10 minutos, en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas (días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguidas de un período de descanso de 12 días (días 17 a 28). Cada período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento.

CARFIZOL se administra a una dosis inicial de 20 mg/m² (dosis máxima 44 mg) en el ciclo 1, en los días 1 y 2. Si se tolera, la dosis se debe aumentar a 27 mg/m² (dosis máxima 60 mg) el día 8 del ciclo 1. Desde el ciclo 13, las dosis de los días 8 y 9 de CARFIZOL se omiten. El tratamiento podría continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. El tratamiento con CARFIZOL combinado con lenalidomida y dexametasona durante más de 18 ciclos se debe basar en la evaluación individual del balance beneficio/riesgo, puesto que los datos de la tolerabilidad y la toxicidad de carfilzomib durante más de 18 ciclos son limitados.

Lenalidomida, en combinación con CARFIZOL, se administra en una dosis de 25 mg por vía oral en los días 1-21 y dexametasona se administra en una dosis de 40 mg vía oral o intravenosa en los días 1, 8, 15 y 22 de los ciclos de 28 días. Se debe considerar una reducción adecuada de la dosis inicial de lenalidomida en conformidad con las recomendaciones del prospecto vigente del producto. Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que CARFIZOL. Consulte la información para prescribir de la lenalidomida y la dexametasona para otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios con esos agentes, tales como el uso de anticoagulantes y profilaxis con antiácidos.

Tabla 1. CARFIZOL (infusión de 10 minutos) en combinación con lenalidomida y dexametasona

	Ciclo 1			
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4

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

- CARFIZOL en combinación con dexametasona

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

CARFIZOL debe administrarse por vía intravenosa como perfusión durante 30 minutos, en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas (días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguidas de un período de descanso de 12 días (días 17 a 28). Cada período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento.

CARFIZOL se administra en infusión durante 30 minutos a una dosis inicial de 20 mg/m² (dosis máxima 44 mg) en el ciclo 1, en los días 1 y 2. Si se tolera, la dosis se debe aumentar a 56 mg/m² (dosis máxima 123 mg) el día 8 del ciclo 1.

La dexametasona se administra en una dosis de 20 mg vía oral o intravenosa en los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de cada ciclo de 28 días. Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que CARFIZOL.

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

Tabla 2. CARFIZOL 20/56 mg/m² dos veces por semana (infusión de 30 minutos) en combinación con dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
CARFIZOL (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	
	Ciclos 2 y en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		

	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
CARFIZOL (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	

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

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

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

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

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

Tabla 3. CARFIZOL 20/70 mg/m² una vez por semana (infusión de 30 minutos) en combinación con dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días	

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

- CARFIZOL en combinación con dexametasona y daratumumab por vía intravenosa

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

Administrar CARFIZOL por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con dexametasona y daratumumab por vía intravenosa hasta la progresión de la enfermedad o que se manifieste toxicidad inaceptable, tal como se observa en la Tabla 4. La dosis de inicio recomendada de CARFIZOL es 20 mg/m² (dosis máxima 44 mg) en el ciclo 1, días 1 y 2. Si fuese tolerada,

aumentar la dosis a 56 mg/m² (dosis máxima 123 mg) en el ciclo 1, día 8 y posteriormente. La dexametasona se administra a una dosis de 20 mg por vía oral o intravenosa en los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16, y a una dosis de 40 mg por vía oral o intravenosa en el día 22 de cada ciclo de 28 días. En el caso de los pacientes de > 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana. Daratumumab se administra por vía intravenosa a una dosis de 16 mg/kg de peso, con una dosis dividida de 8 mg/kg en el ciclo 1 en los días 1 y 2. A continuación, daratumumab se administra a una dosis de 16 mg/kg una vez a la semana en los días 8, 15 y 22 del ciclo 1 y los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2; después, cada 2 semanas durante 4 ciclos (ciclos del 3 al 6) y, a continuación, cada 4 semanas en los ciclos restantes o hasta la progresión de la enfermedad.

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

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

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

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

Ciclo 1										
Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28

CARFIZOL (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-
Dexameta- sona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-
Daratumu- mab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	
Ciclo 2											
Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
CARFIZOL (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-
Dexameta- sona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-
Daratumu- mab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	
Ciclos 3-6											
Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
CARFIZOL (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-
Dexameta- sona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-
Daratumu- mab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-
Ciclos 7 y en adelante											
Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	

CARFIZOL (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

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

Administrar CARFIZOL por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con dexametasona y daratumumab por vía intravenosa hasta la progresión de la enfermedad o que se manifieste toxicidad inaceptable, tal como se observa en la Tabla 5. La dosis de inicio recomendada de CARFIZOL es 20 mg/m² en el ciclo 1, día 1. Si fuese tolerada, aumentar la dosis a 70 mg/m² en el ciclo 1, día 8 y posteriormente. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de CARFIZOL y entre 1 y 3 horas antes del daratumumab por vía intravenosa, tomando en consideración las dosis especificadas en la Tabla 5. Debe referirse a la información del prospecto para dexametasona y daratumumab por vía intravenosa a fin de obtener información sobre la dosificación adicional.

Tabla 5: CARFIZOL 20/70 mg/m² una vez por semana (infusión de 30 minutos) en combinación con dexametasona y daratumumab por vía intravenosa

Ciclo 1												
Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4			
Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28	

CARFIZOL (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexameta- sona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumu- mab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
CARFIZOL (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexameta- sona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumu- mab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclos 3-6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
CARFIZOL (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexameta- sona (mg)	20	20	-	40	-	-	20	20	-	40	-	-
Daratumu- mab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Ciclos 7 y en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28

CARFIZOL (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

- CARFIZOL como monoterapia

Cuando CARFIZOL se emplea como monoterapia, debe administrarse por vía intravenosa como perfusión durante 10 o 30 minutos, dependiendo del régimen seleccionado, tal como se describe a continuación.

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

En el caso de la monoterapia con CARFIZOL empleando el régimen 20/27 mg/m², éste debe ser administrado por vía intravenosa en infusión de 10 minutos. En los ciclos 1 al 12, administrar CARFIZOL 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). Cada período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento. Desde el ciclo 13, las dosis de los días 8 y 9 de CARFIZOL se omiten.

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

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

Tabla 6. CARFIZOL en monoterapia 20/27 mg/m² dos veces por semana (infusión de 10 minutos)

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
CARFIZOL (mg/m ²) ^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 2-12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
CARFIZOL (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 13 y en adelante									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
CARFIZOL (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

^aSe requiere premedicación con dexametasona por cada dosis de CARFIZOL en el ciclo 1

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

En el caso de la monoterapia con CARFIZOL empleando el régimen 20/56 mg/m², éste debe ser administrado por vía intravenosa en infusión de 30 minutos. En los ciclos 1 al 12, administrar CARFIZOL 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). Cada

período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento. Desde el ciclo 13, las dosis de los días 8 y 9 de CARFIZOL se omiten.

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

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

Tabla 7. CARFIZOL en monoterapia 20/56 mg/m² dos veces por semana (infusión de 30 minutos)

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
CARFIZOL (mg/m ²) ^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-
	Ciclos 2-12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
CARFIZOL (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-
	Ciclos 13 y en adelante									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
CARFIZOL	56	56	-	-	-	-	56	56	-	-

(mg/m ²)										
----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

^aSe requiere premedicación con dexametasona por cada dosis de CARFIZOL en el ciclo 1

Medicación concomitante

- Se debe considerar la profilaxis antiviral en pacientes tratados con CARFIZOL para disminuir el riesgo de reactivación del herpes zoster.
- Se recomienda a los pacientes que reciben tratamiento con CARFIZOL en combinación con otras terapias medidas profilácticas antitrombóticas, de acuerdo con la evaluación de los riesgos subyacentes y el estado clínico de los pacientes. Para otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios, como el uso de profilaxis con antiácidos, consultar los prospectos vigentes de lenalidomida y dexametasona.
- Premedicar con la dosis recomendada de dexametasona en el caso de la monoterapia con CARFIZOL, o la dosis recomendada de dexametasona en situación de terapia combinada. Administrar la dexametasona en forma oral o intravenosa al menos 30 minutos pero no más de 4 horas previamente a todas las dosis de CARFIZOL durante el ciclo 1 para reducir la incidencia y la severidad de las reacciones vinculadas a la infusión. Reinstaurar la premedicación con dexametasona si estos síntomas ocurren en los ciclos subsiguientes.
- Los pacientes tratados con CARFIZOL en combinación con daratumumab y dexametasona deben recibir medicación previa a la perfusión para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión de daratumumab. Consulte el prospecto vigente de daratumumab para obtener información adicional sobre la medicación concomitante, incluida la medicación previa y posterior a la perfusión.

Hidratación, control de líquidos y electrolitos

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

La hidratación recomendada incluye tanto líquidos orales (30 ml/kg/día durante 48 horas antes del día 1 del ciclo 1) y fluidos 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 CARFIZOL en el ciclo 1. Se debe continuar la hidratación oral y/o intravenosa, según sea necesario, en los ciclos posteriores. Cuando se administra en combinación con daratumumab por vía intravenosa, la hidratación oral y/o intravenosa no es necesaria en los días en los que se administra la perfusión de daratumumab.

Se deben controlar los niveles de potasio sérico mensualmente o con más frecuencia durante el tratamiento con CARFIZOL, tal y como está indicado clínicamente, dependiendo 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 de CARFIZOL según la toxicidad. Las acciones recomendadas y las modificaciones de la dosis se presentan en la Tabla 8. Los niveles de reducción de la dosis se presentan en la tabla 9. Consultar la información relacionada a la lenalidomida, al

daratumumab por vía endovenosa y a la dexametasona en sus respectivos prospectos aprobados y vigentes.

Tabla 8. Modificaciones de la dosis durante el tratamiento con CARFIZOL

Toxicidad hematológica	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> • Recuento absoluto de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> - Si se recupera hasta $\geq 0,5 \times 10^9/l$, continuar al mismo nivel de dosis • Para las disminuciones posteriores a $<0,5 \times 10^9/l$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar CARFIZOL^a
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia febril <p>Recuento absoluto de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$ y una temperatura oral $>38,5^{\circ}C$ o dos lecturas consecutivas de $>38^{\circ}C$ durante 2 horas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> - Si el recuento absoluto de neutrófilos vuelve al valor basal y la fiebre se resuelve, reanudar con el mismo nivel de dosis
<ul style="list-style-type: none"> • Recuento plaquetario $<10 \times 10^9/l$ o signos de hemorragia con trombocitopenia 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> - Si se recupera hasta $\geq 10 \times 10^9/l$ y/o se controla la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis • Para las disminuciones posteriores a $<10 \times 10^9/l$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar CARFIZOL^a
Toxicidad no hematológica (renal)	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica equivalente o superior a $2 \times$ basal; o • Aclaramiento de creatinina <15 ml/min, o disminución del aclaramiento de creatinina a $\leq 50\%$ del nivel inicial, o necesidad de diálisis 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis y continuar controlando la función renal (creatinina sérica o aclaramiento de creatinina) <ul style="list-style-type: none"> - Si fuera atribuible a CARFIZOL, éste se debe retomar cuando la función renal se haya recuperado

	<p>dentro de un 25% del valor inicial; considerar reanudar con la reducción de 1 nivel de dosis^a</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si no fuera atribuible a CARFIZOL, éste se puede reanudar a criterio del médico tratante. • Para los pacientes sometidos a diálisis que reciben CARFIZOL, la dosis se debe administrar después del procedimiento de diálisis
Otra toxicidad no hematológica	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> • Todas las otras toxicidades no hematológicas de grado 3 ó 4, graves o con riesgo de muerte 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender hasta que desaparezca o vuelva al valor inicial • Considerar reiniciar el siguiente tratamiento programado con 1 reducción del nivel de dosis^a

^aVer la Tabla 9 para las reducciones del nivel de dosis

Tabla 9. Reducciones del nivel de dosis de CARFIZOL

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

CARFIZOL/ daratumumab/ dexametasona, o CARFIZOL monoterapia (20/56 mg/m ²) (dos veces por semana)				
--	--	--	--	--

Nota: los tiempos de infusión no se modifican con la reducción de dosis

^aSi persiste la toxicidad, discontinuar el tratamiento con CARFIZOL

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave fueron excluidos de los estudios clínicos de carfilzomib en combinación con lenalidomida. 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 vigente de lenalidomida.

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

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

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de carfilzomib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos disponibles, no se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Sin embargo, se ha notificado una incidencia mayor de sujetos con anormalidades en la función hepática, acontecimientos adversos \geq grado 3 o graves en pacientes con insuficiencia hepática previa leve o moderada, comparado con pacientes con una función hepática normal.

Las enzimas hepáticas y la bilirrubina se deben controlar al inicio del tratamiento y mensualmente durante el tratamiento con CARFIZOL, independientemente de los valores basales; se deben realizar modificaciones apropiadas en las dosis, basadas en la toxicidad (ver Tabla 8). Se debe prestar una atención especial a pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, en vista de los datos muy limitados de eficacia y seguridad en esta población.

Población de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Modo de administración

CARFIZOL se administra por vía intravenosa como perfusión durante 10 o 30 minutos, dependiendo del régimen de dosificación correspondiente. CARFIZOL no se debe administrar en forma de bolo.

El catéter de administración intravenosa se debe lavar con una solución normal de cloruro de sodio o solución para inyección de glucosa al 5% inmediatamente antes y después de la administración de CARFIZOL. No mezclar CARFIZOL ni administrarlo como perfusión simultáneamente con otros medicamentos.

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

Reconstitución y preparación para la administración intravenosa

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

La solución reconstituida contiene carfilzomib a una concentración de 2 mg/ml. La cantidad de CARFIZOL contenida en cada vial (60 mg de carfilzomib) puede superar la dosis requerida; tenga precaución en el cálculo de la cantidad a administrar a fin de prevenir la sobredosificación. Leer las instrucciones de preparación completas antes de la reconstitución.

1. Extraer el vial de la heladera inmediatamente antes de su uso.
2. Calcular la dosis (mg/m^2) y el número de viales de CARFIZOL necesarios teniendo en cuenta el ASC basal del paciente. Los pacientes con un ASC superior a $2,2 \text{ m}^2$ deben recibir una dosis basada en una superficie corporal de $2,2 \text{ m}^2$. No es necesario efectuar ajustes de la dosis para cambios de peso de menos de o igual al 20%.
3. Reconstituir de forma aséptica cada vial inyectando lentamente 29 ml de agua estéril para preparaciones inyectables a través del tapón, utilizando una aguja de calibre 21 G o de un calibre mayor (diámetro externo de la aguja de 0,8 mm o menor), y dirigiendo la solución hacia la PARED INTERNA DEL VIAL para minimizar la formación de espuma.



4. Girar y/o invertir el vial suave y lentamente durante aproximadamente un minuto, o hasta que se complete la disolución. **NO AGITAR**. Si se forma espuma, dejar que la solución se asiente en el vial hasta que disminuya la espuma (aproximadamente 5 minutos) y la solución sea transparente.

5. Revisar visualmente para detectar partículas y alteraciones del color antes de la administración. El producto reconstituido debe ser una solución transparente e incolora y no debe ser administrado si se observa algún tipo de cambio de color o material particulado.

6. Desechar cualquier porción no utilizada que quede en el vial. **NO** juntar porciones no utilizadas de otros viales. **NO** administrar más de una dosis por vial.

7. **CARFIZOL** se puede administrar directamente por infusión intravenosa, u opcionalmente en una bolsa para vía intravenosa de 50 a 100 ml que contenga **solución para inyección de glucosa al 5%**. No administre como una inyección o bolo intravenoso.

8. Al administrarlo en una bolsa para vía 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 para vía intravenosa de 50 ml o 100 ml con solución para inyección de glucosa al 5 %** (basado en la dosis total calculada y el tiempo de infusión).

La estabilidad de **CARFIZOL** reconstituido a diferentes temperaturas y condiciones de envase se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10. Estabilidad de **CARFIZOL** reconstituido

Condiciones de almacenamiento de CARFIZOL reconstituido	Estabilidad ^a por envase		
	Vial	Jeringa	Bolsa intravenosa (D5W ^b)
Refrigerado (2°C a 8°C)	24 horas	24 horas	24 horas
Temperatura ambiente (15°C a 30°C)	4 horas	4 horas	4 horas

^a El tiempo total entre la reconstitución y la administración no deberá exceder las 24 horas.

^b Glucosa solución para inyección al 5%

CONTRAINDICACIONES

CARFIZOL está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este producto.
- Mujeres en período de lactancia.

Dado que CARFIZOL puede administrarse en combinación con otros medicamentos, consultar los respectivos prospectos vigentes para contraindicaciones adicionales.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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

Trastornos cardíacos

Tras la administración de carfilzomib, se han dado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o nuevos casos (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, disminución de la fracción de eyección), miocardiopatías, isquemias

miocárdicas e infartos de miocardio. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. Se han producido fallecimientos por paro cardíaco en el período de un día tras la administración de carfilzomib y se han notificado casos de insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio con desenlace mortal.

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

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

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

El riesgo de insuficiencia cardíaca también aumenta en los pacientes de origen asiático.

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

Los pacientes con insuficiencia cardíaca con mayor incapacidad funcional, infarto de miocardio reciente (en los últimos 4 meses) y con angina o anomalías de la conducción no controladas con medicación pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardíacas; estos pacientes se deben someter a una evaluación cardiológica completa, antes de empezar el tratamiento con CARFIZOL. Esta evaluación debe optimizar el estado del paciente, con atención particular a la presión arterial y la gestión de los líquidos. Posteriormente, los pacientes se deben tratar con precaución y permanecer bajo estrecho seguimiento.

Cambios en el electrocardiograma

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT en estudios clínicos con carfilzomib, no pudiendo excluirse su efecto sobre el intervalo QT. Se han notificado casos de taquicardia ventricular en pacientes que reciben carfilzomib.

Toxicidad pulmonar

Pacientes que recibían carfilzomib presentaron síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), insuficiencia respiratoria aguda y neumopatía infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales.

Se debe evaluar y suspender CARFIZOL hasta que estos acontecimientos se hayan resuelto y considerar si reiniciar CARFIZOL en función de la evaluación del balance beneficio/riesgo.

Hipertensión pulmonar

Se ha notificado hipertensión pulmonar en pacientes tratados con carfilzomib. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se debe evaluar según corresponda con los estudios complementarios apropiados.

Suspender CARFIZOL en caso de hipertensión pulmonar hasta la resolución o la recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar CARFIZOL en función de la evaluación del balance beneficio/riesgo.

Disnea

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

Suspender CARFIZOL en caso de disnea de grado 3 y 4 hasta la resolución o recuperación del valor inicial, y considerar si debe reiniciarse en función de la evaluación del beneficio/riesgo.

Hipertensión

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

Se recomienda controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con CARFIZOL y durante éste. La presión arterial debe ser monitoreada regularmente. Todos los pacientes deben ser evaluados rutinariamente en caso de hipertensión y tratados según sea necesario. Si la hipertensión no se puede controlar, la dosis de CARFIZOL se debe reducir. En el caso de crisis hipertensivas, suspender CARFIZOL hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar si debe reiniciarse la medicación en función de la evaluación del beneficio/riesgo.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que recibieron carfilzomib. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se notificaron casos de insuficiencia renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron carfilzomib en monoterapia. En estudios clínicos con carfilzomib, la incidencia de efectos adversos de insuficiencia renal aguda fue mayor en sujetos con un aclaramiento de creatinina basal menor, que entre sujetos con un aclaramiento de creatinina basal mayor. El aclaramiento de creatinina fue estable con el tiempo para la mayoría de los pacientes. Se debe controlar la función renal regularmente, por lo menos mensualmente o de acuerdo con las guías aceptadas de la práctica clínica, especialmente en pacientes con menor aclaramiento de creatinina basal. Se debe reducir o suspender la dosis de CARFIZOL según corresponda.

Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT), incluidos casos con desenlace mortal, en pacientes que recibieron carfilzomib. Se debe considerar que los pacientes con mieloma múltiple y una elevada carga tumoral tienen un mayor riesgo de SLT.

Es preciso asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de CARFIZOL en el ciclo 1 y en los ciclos posteriores, según necesidad.

Se deben tener en cuenta los medicamentos que disminuyen el ácido úrico en pacientes con un riesgo elevado de SLT. Se deben controlar los signos de SLT durante el tratamiento, incluida la determinación regular de los electrolitos séricos, y tratarlo inmediatamente. Se debe suspender el tratamiento con CARFIZOL hasta que se resuelva el SLT.

Reacciones a la perfusión

Se han notificado casos de reacciones a la perfusión, entre ellas reacciones potencialmente mortales, en pacientes que recibieron carfilzomib. Los síntomas pueden incluir fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, congestión facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad para respirar, hipotensión, síncope, opresión en el pecho o angina de pecho. Estas reacciones podrían aparecer inmediatamente o hasta 24 horas después de la administración de CARFIZOL. Se debe administrar dexametasona antes de CARFIZOL para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones. Informe a los pacientes acerca del riesgo y los síntomas vinculados, y la necesidad de contactar inmediatamente a un médico si llegaran a ocurrir manifestaciones relacionadas con la infusión.

Hemorragia y trombocitopenia

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

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

Se deben controlar con frecuencia los recuentos plaquetarios durante el tratamiento con CARFIZOL. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda.

Toxicidad hepática e insuficiencia hepática

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

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

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

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

Las pacientes que utilicen anticonceptivos orales o métodos hormonales de contracepción asociados con riesgo de trombosis deben considerar un método alternativo de

anticoncepción efectiva durante el tratamiento con CARFIZOL en combinación con dexametasona o con lenalidomida y dexametasona.

Microangiopatía trombótica

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibían carfilzomib. El SEPR es un trastorno neurológico raro, que puede presentarse con convulsiones, cefaleas, letargia, estados confusionales, ceguera, alteración del nivel de la conciencia y otros trastornos visuales y neurológicos, junto con hipertensión, y el diagnóstico se confirma mediante imágenes neuroradiológicas.

Se debe suspender CARFIZOL y evaluar adecuadamente a los pacientes si se sospecha el SEPR. Se desconoce la seguridad del reinicio del tratamiento con carfilzomib en pacientes que anteriormente padecieron SEPR.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

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

Se debe someter a todos los pacientes a un cribado para la detección del VHB antes de iniciar el tratamiento con CARFIZOL. En el caso de los pacientes con serología positiva para el VHB, se debe considerar la profilaxis antivírica. Se debe controlar a estos pacientes

para detectar los signos clínicos y de laboratorio de la reactivación del VHB durante el tratamiento y tras la finalización de éste.

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

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

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

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

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

Toxicidad embriofetal y anticoncepción

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

Las pacientes en edad fértil (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y al menos hasta 1 mes luego de finalizar el tratamiento. Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras

finalizar el tratamiento, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos.

CARFIZOL puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.

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

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

CARFIZOL en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no aptos para trasplante con mieloma múltiple recientemente diagnosticado. -

Contenido en sodio

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

Contenido en ciclodextrina

Este medicamento contiene 3.000 mg de ciclodextrina (sulfobutiléter beta ciclodextrina) en cada vial de 60 mg equivalente a 88 mg/kg para un adulto de 70 kg.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Carfilzomib se metaboliza principalmente por la vía de la peptidasa y la epóxido hidrolasa y, en consecuencia, es poco probable que el perfil farmacocinético de carfilzomib se vea

afectado por la administración concomitante de inhibidores e inductores del citocromo P450. Según estudios *in vitro*, carfilzomib no provocó la inducción de CYP3A4 en hepatocitos humanos cultivados. En un estudio clínico en el que se utilizó midazolam oral como sonda de la CYP3A, realizado con carfilzomib a una dosis de 27 mg/m² (perfusión de 2-10 minutos), se demostró que la farmacocinética de midazolam no se vio afectada por la administración concomitante de carfilzomib, indicando que no se espera que carfilzomib inhiba el metabolismo del sustrato de CYP3A4/5 y no sea inductor de CYP3A4 en seres humanos. No se realizó ningún estudio clínico con dosis de 56 mg/m².

Si bien no es esperable que carfilzomib influya sobre la exposición a otras drogas, se desconoce si carfilzomib induce CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2B6 en concentraciones terapéuticas. En consecuencia, se debe tener precaución cuando carfilzomib se combina con medicamentos que son sustrato de estas enzimas, como los anticonceptivos orales. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo empleando un método alternativo para anticoncepción efectiva, en caso de que el paciente use anticonceptivos orales.

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

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

Carfilzomib inhibe la OATP1B1 *in vitro* con una CI₅₀ de 2,01µM, mientras se desconoce si carfilzomib puede o no inhibir a nivel sistémico otros transportadores OATP1B3, OAT1,

OAT3, OCT2 y BSEP. Carfilzomib no inhibe la UGT2B7 humana pero inhibe la UGT1A1 humana con un IC_{50} de 5,5 μ M. No obstante, tomando en consideración la eliminación rápida de carfilzomib, que 5 minutos tras la finalización de la perfusión presenta una disminución rápida notable en la concentración sistémica, el riesgo de tener interacciones clínicamente relevantes con sustratos de OATP1B1 y UGT1A1 es probablemente bajo.

Incompatibilidades

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

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

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Carfilzomib es un agente citotóxico. Por lo tanto, CARFIZOL debe manipularse y prepararse con precaución. Se recomienda el uso de guantes y de otros equipos protectores. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

No se han efectuado estudios de carcinogenicidad con carfilzomib.

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

Los monos a los que se administró una única dosis en bolo por vía intravenosa de carfilzomib a 3 mg/kg (que corresponde a 36 mg/m² y es similar a la dosis recomendada en los humanos, de 27 mg/m² según el ASC) presentaron hipotensión, aumento de la frecuencia cardíaca y un aumento de los niveles séricos de troponina T. La administración intravenosa repetida en bolo de carfilzomib a ≥ 2 mg/kg/dosis en ratas y 2 mg/kg/dosis en monos con el uso de pautas posológicas similares a las utilizadas clínicamente, produjeron mortalidades causadas por toxicidades en los sistemas cardiovascular (insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, acumulación de líquido pericárdico, hemorragia/degeneración cardíaca), gastrointestinal (necrosis/hemorragia), renal (glomerulonefropatía, necrosis tubular, disfunción) y pulmonar (hemorragia/inflamación). La dosis de 2 mg/kg/dosis en ratas es aproximadamente la mitad de la dosis recomendada en humanos, de 27 mg/m², basada en el ASC. La dosis más alta no gravemente tóxica de 0,5 mg/kg en monos, dio lugar a una inflamación intersticial en el riñón junto con glomerulopatía leve y ligera inflamación del corazón. Estos hallazgos se notificaron a 6 mg/m² que están por debajo de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m².

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

Carfilzomib causó toxicidad embriofetal (aumento en las pérdidas pre-implantación, resorpciones tempranas y pérdidas post-implantación, y disminución en el peso fetal) en conejos gestantes a dosis inferiores a las de los pacientes que recibieron la dosis recomendada. Carfilzomib administrado en ratas gestantes durante el período de organogénesis no fue teratogénico a dosis de hasta 2 mg/kg/día que es aproximadamente la mitad de la dosis recomendada de 27 mg/m² en humanos, basándose en el ASC.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las pacientes en edad fértil (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 pueda verse reducida durante el tratamiento con carfilzomib. Además, debido a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos asociados a carfilzomib, las mujeres deben evitar el uso de anticonceptivos hormonales asociados con riesgo de trombosis durante el tratamiento con CARFIZOL. Si algún paciente actualmente está utilizando anticonceptivos orales o algún método de anticoncepción hormonal asociado con riesgo de trombosis, el paciente debe cambiar a un método alternativo de anticoncepción eficaz.

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

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

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

Embarazo

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

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

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, carfilzomib puede producir efectos perjudiciales en el feto si se administra a una mujer embarazada. No se debe usar CARFIZOL durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere claramente a los riesgos potenciales para el feto. Si se utiliza CARFIZOL 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 del Programa de Prevención del Embarazo para lenalidomida se deben cumplir sin excepciones a menos que existan indicios fiables de que la paciente no sea fértil. Por favor, consulte el prospecto aprobado y 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 CARFIZOL.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

Poblaciones especiales

Empleo en población pediátrica

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

Empleo en pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias en la efectividad del tratamiento con carfilzomib entre los pacientes mayores y los más jóvenes. En conjunto, la incidencia de algunos efectos

adversos (incluida insuficiencia cardíaca) en estudios clínicos fue mayor en pacientes que tenían ≥ 75 años de edad en comparación con pacientes que tenían < 75 años.

Empleo en insuficiencia renal

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

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

Empleo en insuficiencia hepática

Para los pacientes con disfunción hepática leve (bilirrubina total entre 1 y $1,5 \times$ LSN y cualquier valor de AST [aspartato amino transferasa] o bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN) o moderada (bilirrubina total $> 1,5$ a $3 \times$ LSN y cualquier valor de AST), reducir la dosis de CARFIZOL en un 25 %.

Las enzimas hepáticas y la bilirrubina se deben controlar al inicio del tratamiento y mensualmente durante el tratamiento con CARFIZOL, independientemente de los valores basales; se deben realizar modificaciones apropiadas en las dosis, basadas en la toxicidad (ver Tabla 8). Se debe prestar una atención especial a pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, en vista de los datos muy limitados de eficacia y seguridad en esta población.

REACCIONES ADVERSAS

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

A continuación se enumeran las reacciones adversas aparecidas durante el tratamiento con carfilzomib, agrupadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: frecuentes (mayor del 10%); ocasionales (1% al 10%); raras (menor del 1%). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones. *Frecuentes:* neumonía, infección del tracto respiratorio. *Ocasionales:* sepsis, infección pulmonar, gripe, herpes zoster*, infección del tracto urinario, bronquitis, gastroenteritis, infección viral, nasofaringitis, rinitis. *Raras:* Colitis por *Clostridium difficile*, infección por citomegalovirus, reactivación del virus de la hepatitis B.

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

Trastornos del sistema inmunológico. *Raras:* hipersensibilidad al medicamento.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático. *Frecuentes:* trombocitopenia, neutropenia, anemia, linfopenia, leucopenia. *Ocasionales:* neutropenia febril. *Raras:* SUH, PTT, microangiopatía trombótica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición. *Frecuentes:* hipopotasemia, apetito disminuido. *Ocasionales:* deshidratación, hiperpotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipercalcemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiperglucemia. *Raras:* síndrome de lisis tumoral.

Trastornos psiquiátricos. *Frecuentes:* insomnio. *Ocasionales:* ansiedad, estado confusional.

Trastornos del sistema nervioso. *Frecuentes:* mareos, neuropatía periférica*, cefalea. *Ocasionales:* parestesia, hipoestesia. *Raras:* hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular, SEPR. *Frecuencia no establecida:* sordera.

*Las neuropatías periféricas incluyen neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial y neuropatía periférica motora.

Trastornos oculares. *Ocasionales:* cataratas, visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto. *Ocasionales:* acúfenos.

Trastornos cardíacos. *Ocasionales:* insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación atrial, taquicardia, fracción de eyección disminuida, palpitaciones. *Raras:* paro cardíaco, cardiomiopatía, isquemia miocárdica, pericarditis, derrame pericárdico, taquicardia ventricular.

Trastornos vasculares. *Frecuentes:* hipertensión. *Ocasionales:* trombosis venosa profunda, hipotensión, rubefacción. *Raras:* crisis hipertensiva, hemorragia, emergencia hipertensiva.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. *Frecuentes:* disnea, tos. *Ocasionales:* embolia pulmonar, edema pulmonar, epistaxis, dolor orofaríngeo, disfonía, sibilancias, hipertensión pulmonar. *Raras:* SDRA, insuficiencia respiratoria aguda, hemorragia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

Trastornos gastrointestinales. *Frecuentes:* vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas. *Ocasionales:* hemorragia gastrointestinal, dispepsia, dolor dental. *Raras:* perforación gastrointestinal, pancreatitis aguda.

Trastornos hepatobiliares. *Ocasionales:* aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, gamma-glutamilttransferasa incrementada, hiperbilirrubinemia. *Raras:* insuficiencia hepática, colestasis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. *Ocasionales:* erupción cutánea, prurito, eritema, hiperhidrosis. *Raras:* angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. *Frecuentes:* dolor de espalda, artralgia, dolor en una extremidad, espasmos musculares. *Ocasionales:* dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor óseo, mialgia, debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios. *Frecuentes:* creatinina elevada en sangre. *Ocasionales:* insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, alteración renal, disminución del aclaramiento renal de creatinina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. *Frecuentes:* pirexia, edema periférico, astenia, fatiga, escalofríos. *Ocasionales:* dolor torácico, dolor, reacción en la zona de perfusión, enfermedad de tipo gripal, malestar general. *Raras:* insuficiencia multiorgánica.

Exploraciones complementarias. *Ocasionales:* proteína C reactiva elevada, ácido úrico elevado en sangre.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos. *Ocasionales:*
reacción asociada a una perfusión.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio e isquemia miocárdica

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

Disnea

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

Hipertensión incluyendo crisis hipertensivas

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

Trombocitopenia

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

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

Insuficiencia hepática

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

Neuropatía periférica

En un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado, en pacientes que recibieron 20/56 mg/m² de carfilzomib como perfusión durante 30 minutos en combinación con dexametasona frente a bortezomib más dexametasona, se han notificado acontecimientos de neuropatía periférica de grado 2 y superior en un 7% de los pacientes con mieloma múltiple en recaída en el grupo tratado con carfilzomib, comparado con un 35% en el grupo tratado con bortezomib, en el momento del análisis de sobrevida global previsto. En otro estudio, se han notificado casos de grado 2 y superior de neuropatía periférica en el 10,1% de los pacientes con mieloma múltiple en recaída en el grupo de

carfilzomib/dexametasona(daratumumab en comparación con el 3,9% del grupo de carfilzomib/dexametasona.

Reacciones a la perfusión

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

Infecciones del tracto respiratorio

En estudios clínicos en combinación con daratumumab, las infecciones del tracto respiratorio se notificaron como reacciones adversas graves, siendo eventos mortales en el 1,3% de los pacientes en el grupo de carfilzomib/dexametasona/daratumumab.

Neoplasias primarias secundarias

En estudios clínicos en combinación con daratumumab y dexametasona, se notificaron neoplasias primarias secundarias en ambos grupos de tratamiento (1,9% en el grupo carfilzomib/dexametasona/daratumumab 1,3% en el grupo de carfilzomib/dexametasona).

Infecciones oportunistas

En estudios clínicos en combinación con daratumumab y dexametasona, se notificaron infecciones oportunistas en ambos grupos de tratamiento (9,4% en el grupo de carfilzomib/dexametasona/daratumumab y 3,9% en el grupo de carfilzomib/dexametasona). Entre las infecciones oportunistas que experimentaron $\geq 1\%$ de los sujetos del grupo de carfilzomib/dexametasona/daratumumab se encuentran el herpes zóster, la candidiasis oral, el herpes oral y el herpes simple.

Reactivación de la hepatitis B

En estudios clínicos, la incidencia de reactivación de la hepatitis B fue de un 0,6% en el grupo de carfilzomib/dexametasona/daratumumab y de un 0% en el grupo de carfilzomib/dexametasona.

Otras poblaciones especiales

Población de edad avanzada (≥75 años)

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

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

Experiencia posterior a la comercialización

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

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas

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

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html y/

o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a

farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273(CARE).

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

PRESENTACIÓN

CARFIZOL se presenta en envases conteniendo un frasco ampolla conteniendo polvo liofilizado para inyectable de un solo uso. Descartar la porción no utilizada, solo para uso intravenoso.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C, en su envase original para protegerlo de la luz.

Una vez reconstituida, la solución se mantiene estable 24 horas en heladera (entre 2°C y 8°C) o 4 horas a temperatura ambiente (15°C-30°C)

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

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

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

GADOR S.A. Darwin 429- C1414CUI-C.A.B.A. Tel: 4858-9000

Elaborado en Nazarre 3446/54, C.A.B.A. / Palpa 2862, C.A.B.A, Argentina

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.133

Fecha de última revisión: /



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-102997255- GADOR - Prospectos -Certificado N59.133.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 49 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.15 15:54:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.15 15:54:24 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CARFIZOL
CARFILZOMIB 60 mg/ vial
Polvo liofilizado para inyectable
Solo para uso intravenoso

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada Frasco ampolla de **Carfizol** contiene:

Carfilzomib	60 mg
Excipientes:	
Sulfobutiléter beta ciclodextrina	3000 mg
Ácido cítrico anhidro	57.7 mg
Hidróxido de sodio...c.s.	c.s.p. pH 3.5

CARFIZOL está sujeto a un plan de seguimiento adicional, que incluye medidas tendientes a agilizar la detección y la difusión de nueva información sobre su seguridad. Usted puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera tener. En este prospecto encontrará los datos para la comunicación de cualquier inconveniente que tuviera con el producto.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, y cada vez que se lo vuelvan a recetar, pues puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a hablar con su médico sobre su estado de salud o su tratamiento.

- 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 no deseados, **CONSULTE A SU MÉDICO**, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

- **¿Qué es CARFIZOL y para qué se utiliza?**
- **¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar CARFIZOL?**
- **¿Cómo utilizar CARFIZOL?**
- **Posibles efectos adversos de CARFIZOL**
- **Recordatorio**
- **Conservación de CARFIZOL**
- **Contenido del envase e información adicional**
- **¿Qué es CARFIZOL y para qué se utiliza?**

CARFIZOL es un medicamento que contiene el principio activo carfilzomib.

Carfilzomib funciona bloqueando un sistema dentro de las células que descompone las proteínas cuando están dañadas o ya no son necesarias, llamado “proteosoma”. Evitando la descomposición de las proteínas en las células cancerosas (que con mayor probabilidad contienen una cantidad superior de proteínas anormales), CARFIZOL causa la muerte de las células malignas.

CARFIZOL es utilizado para tratar a pacientes adultos con mieloma múltiple que han tenido como mínimo un tratamiento previo para esta enfermedad. El mieloma múltiple es un cáncer

de las células plasmáticas (un tipo de glóbulos blancos, encargadas de fabricar las inmunoglobulinas o proteínas de “defensa”).

CARFIZOL puede ser administrado a usted solo o combinado con otros medicamentos empleados para tratar el mieloma múltiple.

- **¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar CARFIZOL?**

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 CARFIZOL y durante el tratamiento se le efectuarán análisis de sangre. De este modo, se podrá verificar que dispone de suficientes glóbulos sanguíneos y que su hígado y riñones funcionan correctamente.

Su médico o enfermero controlarán que usted reciba suficiente cantidad de líquidos.

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

No debe usar CARFIZOL:

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

Advertencias y precauciones

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

- Problemas cardíacos, incluidos antecedentes de dolor de pecho (angina de pecho), ataque cardíaco, ritmo cardíaco irregular, o si alguna vez ha tomado un medicamento para el corazón.

- Problemas pulmonares, incluidos antecedentes de dificultad para respirar en reposo o al realizar actividades (disnea).
- Problemas renales, incluida insuficiencia renal, o si ha recibido diálisis alguna vez.
- Problemas hepáticos, incluidos antecedentes de hepatitis, hígado graso, o si alguna vez le han comunicado que su hígado no funciona correctamente.
- Sangrados inusuales, incluida la formación fácil de moretones o hemorragias debidos a una lesión, como un corte que tarda más de lo esperado en parar de sangrar; o sangrados internos 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 en la visión o en el habla o para tragar. Esto puede indicar un recuento plaquetario bajo (células que ayudan en la coagulación de la sangre)
- Antecedentes de coágulos sanguíneos en sus venas
- Dolor en piernas o brazos o hinchazón (que podrían ser síntomas de presencia de coágulos sanguíneos en las venas profundas de las piernas o los brazos), dolor en el pecho o dificultad respiratoria (que podrían ser síntomas de presencia de coágulos de sangre en los pulmones)
- Cualquier otra condición médica importante por la cual fue hospitalizado o recibió alguna medicación.

Síntomas a los que debe estar atento

Debe estar atento a determinados síntomas mientras tome CARFIZOL para reducir el riesgo de problemas. CARFIZOL puede empeorar algunos síntomas o producir efectos adversos graves que incluso podrían poner en riesgo su vida, como problemas cardíacos, pulmonares, renales, síndrome de lisis tumoral (una enfermedad potencialmente mortal que ocurre cuando las células cancerosas se rompen y liberan su contenido en la sangre), reacciones a la perfusión, 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 “Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible”. *Lea detenidamente la sección **Posibles efectos adversos de CARFIZOL.***

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.

Uso de CARFIZOL con otros medicamentos

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

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

Embarazo y lactancia

Para mujeres que toman CARFIZOL

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

Si se queda embarazada mientras recibe CARFIZOL, informe a su médico inmediatamente.

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

Se prevé que lenalidomida puede ser nocivo para el feto. Si CARFIZOL se administra en combinación con lenalidomida, debe seguir el Programa de Prevención del Embarazo (CONSULTE A SU MÉDICO).

Para varones que toman CARFIZOL

Mientras tome CARFIZOL, y hasta 90 días después de suspender el tratamiento, debe utilizar un condón, para asegurarse de que su pareja no se quede embarazada, e incluso si su pareja ya está embarazada.

Si su pareja se queda embarazada mientras recibe CARFIZOL o hasta 90 días después de suspender el tratamiento, informe a su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

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

CARFIZOL contiene sodio

Este medicamento contiene 0,3 mmol de sodio (es decir, 7 mg de sodio) por mililitro de solución reconstituida, lo que debe ser tenido en cuenta si usted requiere una dieta pobre en sodio.

CARFIZOL contiene ciclodextrina

Este medicamento contiene 3.000 mg de ciclodextrina (sulfobutiléter beta ciclodextrina) en cada vial de 60 mg equivalente a 88 mg/kg para un adulto de 70 kg.

- **¿Cómo utilizar CARFIZOL?**

El médico o el enfermero le administrarán CARFIZOL. La dosis se calculará según su altura y su peso (área de superficie corporal). Su médico determinará la dosis de CARFIZOL que usted debe recibir.

Recibirá CARFIZOL mediante infusión en la vena. Según el régimen que le hayan indicado, la perfusión durará aproximadamente 10 minutos o 30 minutos. CARFIZOL se recibe en 1 día o 2 días seguidos cada semana, durante 3 semanas, seguidas de una semana sin tratamiento, dependiendo de su esquema de tratamiento.

Cada período de 28 días es un ciclo de tratamiento. Esto significa que le administrarán CARFIZOL los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16, o los días 1, 8 y 15 cada ciclo de 28 días. En determinados regímenes de administración, las dosis de los días 8 y 9 de cada ciclo no se administrarán a partir del ciclo 13.

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

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

Si se utiliza más CARFIZOL del que se debe

Este medicamento será administrado por un médico o enfermero, por lo que es improbable que reciba más del debido. No obstante, si recibe más CARFIZOL del que se debe, su médico lo controlará para detectar efectos no deseados.

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

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Toxicología”.

- **Posibles efectos adversos de CARFIZOL**

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

Signos y síntomas a los que debe estar atento

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

- Dolor torácico, dificultad para respirar, o hinchazón en los pies, los cuales pueden ser síntomas de problemas cardíacos.
- Dificultades respiratorias, incluidas dificultad para respirar en reposo o con la actividad o tos (disnea), respiración rápida, sensación de no poder respirar cuando hay oxígeno suficiente, sibilancias (ruidos al respirar) o tos, las cuales pueden ser signos de toxicidad pulmonar.

- Presión arterial muy elevada, dolor torácico intenso, dolor de cabeza agudo, confusión, visión borrosa, náuseas y vómitos o crisis de ansiedad, los cuales pueden ser signos de un trastorno conocido como crisis hipertensiva.
- Dificultad para respirar en las actividades diarias o en reposo, ritmo 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 originar por la rápida descomposición de las células tumorales, y que puede 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 sangrados 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 en la visión o en el habla o para tragar.
- 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 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 sangrados (trombocitopenia).
- Recuento de glóbulos blancos bajo, que puede disminuir su capacidad de combatir las infecciones y puede asociarse con fiebre.
- Recuento de glóbulos rojos bajo (anemia), que puede causar cansancio y fatiga.
- Cambios en los análisis de sangre (disminución de los niveles sanguíneos de potasio, aumento de los niveles sanguíneos de azúcar y/o creatinina).
- Disminución del apetito.
- Dificultad para dormir (insomnio).
- Dolor de cabeza.
- Entumecimiento, hormigueo o disminución de la sensibilidad en las manos y/o los pies.

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

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

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

- Coágulos de sangre en los pulmones.
- Líquido en los pulmones.
- Sibilancias (ruidos al respirar).
- Infección grave, incluida infección en la sangre (sepsis).
- Infección pulmonar.
- Problemas hepáticos, incluido un aumento de las enzimas hepáticas en sangre.
- Síntomas de tipo gripal (gripe).
- Reactivación del virus de la varicela que puede causar una erupción cutánea y dolor (herpes zóster).
- Infección del tracto urinario (infección de las estructuras que transportan orina).
- Tos que podría incluir opresión en el pecho o dolor, congestión nasal (bronquitis).
- Dolor de garganta.
- Inflamación de la nariz y la garganta.
- Moqueo en la nariz, congestión nasal o estornudos.
- Infección viral.
- Infección del estómago y del intestino (gastroenteritis).
- 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.
- Zumbidos en los oídos (acúfenos).
- Sensación de estar enfermo o malestar general.

Efectos adversos raros (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 CARFIZOL.
- 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 entre el revestimiento del corazón y su 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 sistema digestivo.
- Infección por citomegalovirus.
- Infección por el virus de la hepatitis B reactivada (inflamación viral del hígado).
- Inflamación del páncreas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto no deseado, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia GADOR S.A, a farmacovigilancia@gador.com.ar o al 0800-220-2273(CARE).

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

Mediante la comunicación de efectos no deseados usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Recordatorio

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

Conservación de CARFIZOL

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C, en su envase original para protegerlo de la luz.

La solución reconstituida se mantiene estable 24 horas en heladera (entre 2°C y 8°C) o 4 horas a temperatura ambiente (entre 15°C-30°C).

El producto reconstituido debe ser una solución transparente e incolora, y no debe ser administrado si se observa algún tipo de cambio de color o material particulado.

CARFIZOL está previsto únicamente para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales derivados de su uso se realizará de acuerdo con la normativa local.

No utilice este medicamento si el envase está dañado.

Usted puede usar tomar CARFIZOL hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome CARFIZOL luego de la fecha de vencimiento.

Contenido del envase e información adicional

Composición de CARFIZOL

El principio activo es carfilzomib. Cada vial contiene 60 mg de carfilzomib. Después de la reconstitución, 1 ml de solución contiene 2 mg de carfilzomib.

Los demás componentes son: Sulfobutiléter beta ciclodextrina, Ácido cítrico anhidro, Hidróxido de sodio.

PRESENTACIÓN

CARFIZOL se presenta en envases conteniendo un frasco ampolla conteniendo polvo liofilizado para inyectable de un solo uso. Descartar la porción no utilizada, solo para uso intravenoso.

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

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

GADOR S.A. Darwin 429- C1414CUI-C.A.B.A. Tel: 4858-9000

Elaborado en Nazarre 3446/54, C.A.B.A. / Palpa 2862, C.A.B.A, Argentina

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.133

Fecha de última revisión: /



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-102997255- GADOR - Inf pacientes -Certificado N59.133

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.15 15:54:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.15 15:54:04 -03:00