



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **1310**

BUENOS AIRES, **24 FEB 2014**

Visto el Expediente Nº 1-0047-0000-008361-13-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial KYPROLIS e ingrediente farmacéutico activo CARFILZOMIB, a los fines de su importación a la República Argentina.

0
Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que "quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades".

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 1310

autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos / especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos "según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor." (Artículo 9º).

Que de acuerdo al informe elaborado por el Departamento de Evaluación de Medicamentos , dependiente del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), el producto en cuestión, está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM) refractario, recidivante cuya enfermedad evolucionó durante los primeros 60 días después de por lo menos dos tratamientos previos, entre ellos el bortezomib y un agente que modula la actividad del sistema inmunitario, como la talidomida.

Que agrega la mencionada área técnica que el mieloma múltiple (MM)



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1310

es un cáncer de un tipo de glóbulos blancos denominados plasmocitos. Los plasmocitos se encuentran en la médula ósea dentro de los huesos largos. En el MM hay una división descontrolada de las células plasmáticas con formas inmaduras que rellenan la médula ósea.

Que el mieloma múltiple en estadio avanzado es una enfermedad seria que pone en riesgo la vida de los pacientes.

Que el DEM informa que la prevalencia de la enfermedad es de 1,4 pacientes cada 10.000 habitantes.

Que el tratamiento del mieloma disponible hasta el momento es la quimioterapia combinada con esteroides, la talidomida y el bozutinib.

Que continúa informando el aludido Departamento que carfilzomib inhibe las enzimas llamadas proteasomas, produciendo consecuentemente la muerte celular y bloquea el crecimiento del tumor.

Que en cuanto a sus antecedentes, el producto cuya inscripción se solicita fue autorizado por la FDA de los Estados Unidos., bajo el régimen de "aprobación condicional", programa de aprobación acelerada que permite a una agencia regulatoria, aprobar un medicamento para una enfermedad seria basándose en el beneficio clínico, debiendo el fabricante presentar información adicional que confirme las ventajas clínicas del fármaco.

Que la aprobación acelerada se realiza en aquellos casos que se considera que el fármaco a ser aprobado cubre necesidades médicas insatisfechas.

Que agrega el DEM que el índice de respuesta general es de 22,9 por ciento.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 13110

Que informa el Departamento de Evaluación de Medicamentos que la seguridad de carfilzomib se evaluó en 768 pacientes que cursaron la fase I y la fase II de los estudios clínicos.

Que agrega el mencionado Departamento que la causa más frecuente de muerte durante los estudios clínicos fue atribuida a la progresión de la enfermedad.

Que el DEM informa que los eventos adversos más serios fueron cardíacos, respiratorios y hepáticos y que el único tratamiento ya aprobado con inhibidores de proteasomas es el Bortezomib al cual se le atribuyen los mismos eventos adversos.

Que por último el Departamento de Evaluación de Medicamentos agrega que los estudios clínicos de fase III y la post-comercialización permitirán caracterizar más el perfil de los eventos adversos

Que destaca el DEM que se ha presentado un Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) a fin de evaluar los beneficios y riesgos del tratamiento luego de la comercialización, el cual incluye un Plan de Gestión de Riesgo.

Que finalmente, la citada área técnica agrega que a fin de establecer el balance riesgo- beneficio, el recurrente deberá presentar la actualización del PMEES una vez por año el que deberá ser aprobado por el Instituto Nacional de Medicamentos conteniendo como mínimo los siguientes elementos: 1- Recopilación de las reacciones adversas e informes dirigidos a esta Administración; 2-. Información de seguridad posterior a la comercialización asociada al Carfilzomib 3- La guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **13110**

aquellos que los asisten.; 4-La información para el paciente; 5- Consentimiento informado; 6-Resultados disponibles a nivel nacional e internacional del estudio clínico multicéntrico doble ciego cruzado fase III para evaluar eficacia y seguridad de Carfilzomib.

Que la autorización de este tipo de especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que teniendo en cuenta lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto 1490/92 (t.o. Dec. 177/93), las prescripciones de la Ley 16.463, las características especiales de la droga **CARFILZOMIB** y los alcances de la autorización conferida por la FDA de los Estados Unidos, corresponde otorgar el registro de la especialidad medicinal **KYPROLIS** bajo condiciones especiales.

Que, en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir del otorgamiento del Certificado de Producto correspondiente.

Que el Departamento de Evaluación de Medicamentos informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

1310

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que el Departamento de Evaluación de Medicamentos, dependiente del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la Dirección General de Asuntos Jurídicos, han tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 1271/13.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase "BAJO CONDICIONES ESPECIALES" la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial KYPROLIS y nombre/s genérico/s CARFILZOMIB, la que será importada a la República Argentina por LABORATORIO VARIFARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos y con fundamento en los informes técnicos, que obran como Anexo I y IV respectivamente de la presente Disposición, que forman parte integrante de la misma.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **1310**

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°" y "AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un año (1) año, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - El titular del registro podrá solicitar la reinscripción del Certificado debiendo presentar la documentación pertinente a dichos efectos con una antelación de tres meses previo a su vencimiento. En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma, esta Administración podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del artículo 8º de la Ley 16.463.

ARTICULO 7º - Establécese que la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., deberá cumplir con el Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) y su actualización anual, la cual deberá encontrarse aprobada por el Instituto Nacional de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **11310**

Medicamentos, en los términos y condiciones indicados en el considerando de la presente.

ARTICULO 8º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 9 - Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 10 - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, III y IV. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-008361-13-6

DISPOSICIÓN Nº:

1310

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

1310

Nombre comercial: KYPROLIS.

Nombre/s genérico/s: CARFILZOMIB.

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: DSM PHARMACEUTICALS INC.

U, Domicilio del establecimiento elaborador: 5900 MARTIN LUTHER KING JR HIGHWAY,
GREENVILLE, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: ERNESTO DE LAS CARRERAS N°
2469, BECCAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: KYPROLIS.

X Clasificación ATC: L01XX.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: KYPROLIS ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE QUE HAYAN SIDO SOMETIDOS AL MENOS A DOS TRATAMIENTOS ANTERIORES INCLUIDO EL TRATAMIENTO CON BORTEZOMIB Y EL TRATAMIENTO CON UN AGENTE INMUNOMODULADOR Y QUE HAN DEMOSTRADO PROGRESION DE LA ENFERMEDAD DURANTE O DENTRO DE LOS 60 DIAS DE FINALIZADA LA ULTIMA TERAPIA. NO SE HAN COMPROBADO LOS BENEFICIOS CLINICOS, TALES COMO MEJORAS EN LA SOBREVIDA O MEJORAS DE LOS SINTOMAS.

Concentración/es: 60 MG de CARFILZOMIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: CARFILZOMIB 60 MG. Excipientes: ACIDO CITRICO ANHIDRO 57.70 MG, SULFOBUTILETER BETA-CICLODEXTRINA 3000 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TRANSPARENTE TIPO I CON TAPON DE CLOROBUTILO.

Presentación: VIAL POR 50 ML.

Contenido por unidad de venta: ENVASE X 1VIAL POR 50 ML.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR REFRIGERADO ENTRE 2° C Y 8° C PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: 17310

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.




Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 1310


Dr. OTTO A. OSSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-008361-13-6

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1310, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por LABORATORIO VARIFARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: KYPROLIS.

Nombre/s genérico/s: CARFILZOMIB.

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: DSM PHARMACEUTICALS INC.

Domicilio del establecimiento elaborador: 5900 MARTIN LUTHER KING JR HIGHWAY, GREENVILLE, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: ERNESTO DE LAS CARRERAS Nº 2469, BECCAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: KYPROLIS.

Clasificación ATC: L01XX.

Indicación/es autorizada/s: KYPROLIS ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE QUE HAYAN SIDO SOMETIDOS AL MENOS A DOS TRATAMIENTOS ANTERIORES INCLUIDO EL TRATAMIENTO CON BORTEZOMIB Y EL TRATAMIENTO CON UN AGENTE INMUNOMODULADOR Y QUE HAN DEMOSTRADO PROGRESION DE LA ENFERMEDAD DURANTE O DENTRO DE LOS 60 DIAS DE FINALIZADA LA ULTIMA TERAPIA. NO SE HAN COMPROBADO LOS BENEFICIOS CLINICOS, TALES COMO MEJORAS EN LA SOBREVIDA O MEJORAS DE LOS SINTOMAS.

Concentración/es: 60 MG de CARFILZOMIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: CARFILZOMIB 60 MG. Excipientes: ACIDO CITRICO ANHIDRO 57.70 MG, SULFOBUTILETER BETA-CICLODEXTRINA 3000 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TRANSPARENTE TIPO I CON TAPON DE CLOROBUTILO.

Presentación: VIAL POR 50 ML.

Contenido por unidad de venta: ENVASE X 1VIAL POR 50 ML.

Período de vida Útil: 24 meses.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: CONSERVAR REFRIGERADO ENTRE 2° C Y 8° C PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

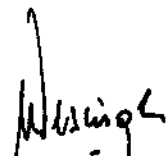
Se extiende a LABORATORIO VARIFARMA S.A. el Certificado N°

57371, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
24 FEB 2014 de _____, siendo su vigencia por un (1) año a partir de la fecha

impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

13410


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

1310

ANEXO IV

INFORMACIÓN SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS CIENTÍFICO – TÉCNICAS Y REGULATORIAS DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO.

Características Identificadoras.

IFA:	Carfilzomib
Nombre Comercial:	Kyprolis
Concentración:	60 mg polvo liofilizado
Forma farmacéutica:	Vial.
Origen del producto:	Sintético
Vía de administración:	Endovenoso

Indicación:

Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM) refractario, recidivante cuya enfermedad evolucionó durante los primeros 60 días después de por lo menos dos tratamientos previos, entre ellos el bortezomib y un agente que modula la actividad del sistema inmunitario, como la talidomida.

Epidemiología y designación huérfana:



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

1310

El mieloma múltiple (MM) es un cáncer de un tipo de glóbulos blancos denominados plasmocitos. Los plasmocitos se encuentran en la médula ósea dentro de los huesos largos. En el MM hay una división descontrolada de las células plasmáticas con formas inmaduras que rellenan la médula ósea. Esto interfiere en la producción de GB, GR y plaquetas y consecuentemente alteran la coagulación provocan anemia, dolor óseo, fracturas, hipercalcemia y enfermedades renales. El MM en estadio avanzado es una enfermedad seria que pone en riesgo la vida de los pacientes.

Prevalencia: 1,4/10.000 habitantes.

S

El tratamiento del mieloma disponible hasta el momento es la quimioterapia combinada con esteroides, la talidomida y el bozutínib.

El carfilzomib se une e inhibe las enzimas llamadas proteasomas, las cuales se encargan de degradar las proteínas celulares. Al inhibir este proceso se produce la muerte celular y se bloquea el crecimiento del tumor.

Antecedentes:

Entes regulatorio que lo han autorizado: LA FDA de los EEUU.

Régimen de "aprobación condicional": Programa de aprobación acelerada que permite a una agencia regulatoria, en este caso la FDA, aprobar un medicamento para una enfermedad seria basándose en el beneficio clínico. En estos casos el efecto del fármaco se demuestra según criterios indirectos de valoración. Estos criterios, como



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

1131 0

por ejemplo el índice de respuesta podrían predecir las ventajas del fármaco para los pacientes. El fabricante deberá presentar información adicional que confirme las ventajas clínicas del fármaco. La aprobación del carfilzomib se basó en el índice de respuesta observado en un estudio con un grupo único de 266 pacientes que padecían de mieloma múltiple y que habían recibido al menos dos tratamientos anteriores. La aprobación acelerada se realiza en aquellos casos que se considera que el fármaco a ser aprobado cubre necesidades médicas insatisfechas.

Beneficio clínico:

S-

Los signos de cáncer de uno de los pacientes que tomó el carfilzomib desaparecieron (respuesta completa) y se observó una reducción tumoral (respuesta parcial) en otros 60 pacientes, lo cual determinó un índice de respuesta general del 22,9 por ciento. La mediana del tiempo de respuesta de los pacientes al carfilzomib fue de 7,8 meses.

Riesgos:

La base de datos de seguridad de carfilzomib incluye 768 pacientes de EC en fase I y fase II. La causa más frecuente de muerte durante el estudio fue atribuida a la progresión de la enfermedad. Los eventos adversos más serios fueron cardíacos, respiratorios y hepáticos.

Cardíacos: Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) que llevó a la muerte en 7 casos.

Respiratorios: Disnea en el 35% de los pacientes que llevó a discontinuar la



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

1310

medicación

Hepáticos: 2 casos de insuficiencia hepática mortales y 4 casos reversibles.

Dado que para la aprobación de este fármaco se realizaron estudios de una rama imposible resulta imposible establecer causalidad.

El único tratamiento ya aprobado con inhibidores de proteasomas es el Bortezomib al cual se le atribuyen también eventos cardíacos e Insuficiencia hepática

Los estudios clínicos de fase III y la post-comercialización permitirán caracterizar más el perfil de los eventos adversos.

Información disponible:

8.

Entes regulatorios que ya autorizaron: FDA el laboratorio Varifarma S.A presenta la carta de aprobación de la FDA traducida y autenticada por el colegio de traductores y la Revisión del equipo interdisciplinario de la FDA para la aprobación del Kyprolis.

Los efectos adversos más frecuentes, precauciones para el uso, contraindicaciones y formas de administración constan en los rótulos y prospectos que incluyen la leyenda “ Autorizado Bajo Condiciones Especiales.

El laboratorio presenta en el departamento de FVG el plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad bajo expediente: 1-47-018808-13-3.

Plan de eficacia efectividad y seguridad (PMEES)

A fines de establecer el balance riesgo- beneficio, el patrocinante deberá presentar la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

actualización del PMEES una vez por año.

El mencionado plan deberá contemplar:

- 1 -Recopilación de las reacciones adversas e informes dirigidos a esta Administración.
- 2- Información de seguridad posterior a la comercialización asociada al Carfilzomib.
- 3- La guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten.
- 4 -La información para el paciente.
- 5- Consentimiento informado.
- 6- El patrocinador se compromete a proporcionar los datos del estudio multicéntrico doble ciego cruzado fase III para evaluar eficacia y seguridad de Carfilzomib, Los mismos estarán disponibles tanto para la EMA como para la FDA en el mes de marzo del 2014. Dicho estudio fue aprobado también para su realización por la ANMAT ya que la Argentina forma parte de estudio y ya ha enrolado pacientes en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº:

1310

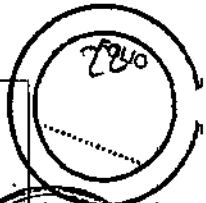

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

KYPROLIS

1310



CARFILZOMIB

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

PROYECTO DE ROTULO

Kyprolis

Carfilzomib

Poivo liofilizado para inyectable

Autorizado Bajo Condiciones Especiales

Venta bajo receta archivada

Industria Norteamericana

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada vial contiene:

Carfilzomib60,00 mg

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

Acido cítrico anhidro57,70 mg

Presentación

Contiene 1 vial de un solo uso. Descartar la porción no utilizada.

Lote:

Vto.:

Condición de conservación

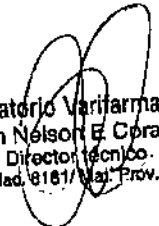
Conservar en heladera entre 2°C y 8°C. Conservar el producto en su envase para protegerlo de la luz.

Sólo para uso intravenoso


**ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.**

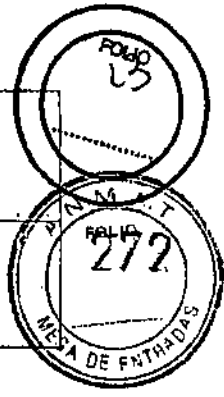
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Liq. Aldo Marcelo Conti
Presidente


Laboratorio Varifarma S.A.
Farm Nelson E. Corazza
Director técnico.
Mat. Nac. 8181 / Mat. Prov. 9059

17310


 LABORATORIO VARIFARMA S.A.	KYPROLIS
	CARFILZOMIB POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado No:

Importado y distribuido por:
Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Nelson E. Corazza - Farmacéutico.

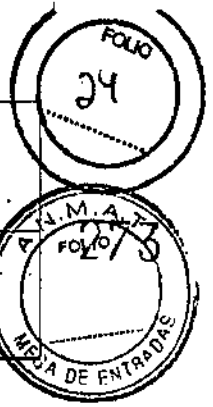
Elaborado para:
Onyx Pharmaceuticals, Inc.
Por: DSM Pharmaceuticals, Inc.
5900 Martin Luther King Jr. Highway
Greenville, NC 27834
Estados Unidos de Norteamérica



LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Lic. Aldo Marcelo Conti
Presidente



Laboratorio Varifarma S.A.
Farm Nelson E. Corazza
Director Técnico
Mat. Nac. 8181 / M.A. Prov. 9059



KYPROLIS

CARFILZOMIB

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

PROYECTO DE PROSPECTO

Kyprolis

Carfilzomib

Polvo liofilizado para inyectable

Autorizado Bajo Condiciones Especiales

Venta bajo receta archivada

Industria Norteamericana

Fórmula cuall-cuantitativa

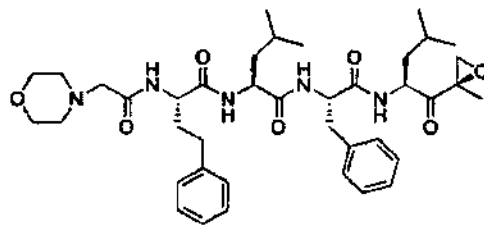
Cada vial contiene:

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


Descripción

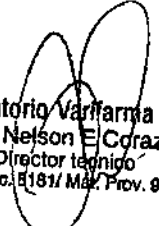
KYPROLIS (Carfilzomib) inyectable es un agente antineoplásico disponible únicamente para uso intravenoso. KYPROLIS es un polvo liofilizado estéril de color blanco a blancuzco y se encuentra disponible como un vial de un solo uso. Cada vial de KYPROLIS contiene 60 mg de Carfilzomib, 3000 mg de sulfobutileter beta-ciclodextrina, 57,7 mg de ácido cítrico e hidróxido de sodio para el ajuste del pH (pH deseado de 3,5).

Carfilzomib es un tetrapeptidil epóxido modificado, aislado como base libre cristalina. El nombre químico para Carfilzomib es (2S)-N-((S)-1-((S)-4-metil-1-((R)-2-metiloxirano-2-yl)-1-oxopentano-2-ylcarbamoyl)-2-feniletíl)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)-4-fenilbutanamida)-4-metilpentanamida. Carfilzomib posee la siguiente estructura:



Carfilzomib es una sustancia cristalina con un peso molecular de 719,9. La fórmula molecular es C₄₀H₅₇N₅O₇. Carfilzomib es prácticamente insoluble en agua y muy poco soluble en condiciones ácidas.


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Lc. Aldo Marcelo Conti
 Presidente

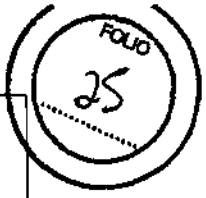

Laboratorio Varifarma S.A.
Farm Nelson E. Crazza
 Director técnico
 Mat. No. 181/Mat. Prov. 9059



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

KYPROLIS

CARFILZOMIB
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE



Acción terapéutica

Agente antineoplásico. Código ATC: L01XX.

Indicaciones

Kyprolis inyectable está indicado en el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple que han recibido al menos dos terapias anteriores, incluyendo Bortezomib y un agente inmunomodulador y que han demostrado progresión de la enfermedad durante o dentro de los 60 días de finalizado la última terapia [Ver Estudios Clínicos]. No se han comprobado los beneficios clínicos, tales como mejoras en la sobrevida o mejoras de los síntomas.

Características farmacológicas

Mecanismo de acción

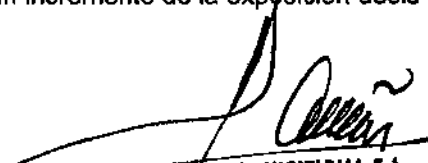
Carfilzomib es un tetrapéptido de la epoxicetona inhibidor del proteasoma que irreversiblemente se une a los sitios activos que contienen treonina del terminal-N del proteasoma 20S, la partícula del núcleo proteolítico dentro del proteasoma 26S. Carfilzomib tiene actividades antiproliferativas y proapoptóticas *in vitro* en células cancerosas sólidas o hematológicas. En animales, Carfilzomib inhibe la actividad del proteasoma en sangre y tejidos y retrasa el desarrollo de los tumores en modelos de mieloma múltiple, hematológicos y tumores sólidos.

Farmacodinamia

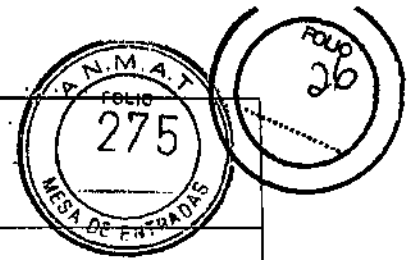
La administración de Carfilzomib por vía intravenosa resultó en la supresión de la actividad tipo quimotripsina del proteasoma en sangre 1 hora después de la primera dosis. En el Día 1 del Ciclo 1, la inhibición del proteasoma en las células sanguíneas mononucleares periféricas (PBMCs) se encontró dentro del rango del 79% al 89% a 15 mg/m², y del 82% al 83% a 20 mg/m². Asimismo, la administración de Carfilzomib resultó en la inhibición de las subunidades LMP2 y MECL1 del inmunoproteasoma dentro del rango del 26% al 32% y del 41% al 49%, respectivamente, a 20 mg/m². La inhibición del proteasoma se mantuvo durante ≥48 horas luego de la primera dosis de Carfilzomib para cada semana de dosificación.

Farmacocinética

- **Absorción:** los valores de C_{max} y ABC luego de una dosis única por vía Intravenosa de 27 mg/m² fueron de 4232 ng/ml y 379 ng·hr/ml, respectivamente. Luego de repetidas dosis de Carfilzomib a 15 y 20 mg/m², la posición sistémica (ABC) y la vida media fueron similares en los Días 1 a 15 ó 16 del Ciclo 1, lo que sugiere que no hubo acumulación sistémica de Carfilzomib. Al administrar las dosis entre 20 y 36 mg/m², se registró un incremento de la exposición dosis-dependiente.


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Lto. Aldo Marcelo Conti
Presidente

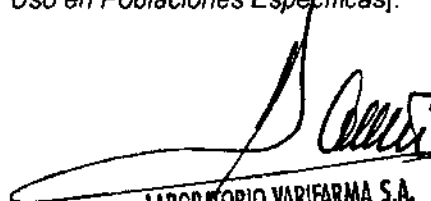

Laboratorio Varifarma S.A.
Farm. Nelson E. Corazza
Director Técnico
Mat. Nac. 8181 / Mat. Prov. 9069

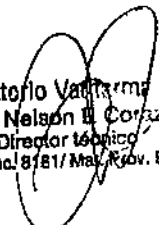


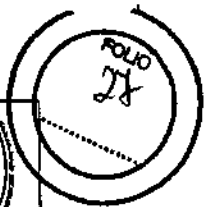
CARFILZOMIB
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

13110

- **Distribución:** el volumen de distribución promedio en condiciones estables de una dosis de Carfilzomib de 20 mg/m² fue de 28 l. Tras un análisis *in vitro*, la unión de Carfilzomib a las proteínas plasmáticas humanas promedió el 97% a lo largo de un rango de concentraciones de 0,4 a 4 µM.
- **Metabolismo:** Carfilzomib fue rápida y ampliamente metabolizado. Los metabolitos predominantes en el plasma y orina humanos, y los generados *in vitro* por medio de hepatocitos humanos, fueron fragmentos de péptidos y el diol de Carfilzomib, lo que sugiere que la descomposición de la peptidasa y la hidrólisis del epóxido fueron las principales vías metabólicas. Los mecanismos logrados a partir del citocromo P450 desempeñaron un papel menor en el metabolismo general del Carfilzomib. No se conoce la existencia de actividad biológica en los metabolitos.
- **Eliminación:** luego de la administración por vía intravenosa de las dosis ≥15 mg/m², Carfilzomib fue rápidamente eliminado de la circulación sistémica con una vida media ≤ 1 hora el Día 1 del Ciclo 1. El clearance sistémico se encontró dentro del rango de 151 a 263 l/hora, y superó al flujo de sangre hepática, lo que sugiere que Carfilzomib fue eliminado, en su mayoría, por vía extrahepática. Las vías de eliminación de Carfilzomib no han sido caracterizadas en humanos.
- **Edad:** el análisis de los datos farmacocinéticos de la población luego de la primera dosis del Ciclo 1 (Día 1) en 154 pacientes que habían recibido una dosis intravenosa de 20 mg/m² no mostraron diferencias clínicamente significativas en la exposición entre pacientes <65 años y ≥65 años de edad.
- **Género:** los valores promedios y normalizados por dosis de ABC y C_{max} fueron comparables entre los pacientes masculinos y femeninos en el estudio farmacocinético de la población.
- **Insuficiencia hepática:** no se realizaron estudios de farmacocinética con KYPROLIS en pacientes con insuficiencia hepática [ver *Advertencias y Precauciones*].
- **Insuficiencia renal:** se llevó a cabo un estudio de farmacocinética en donde 43 pacientes con mieloma múltiple que habían presentado diversos grados de insuficiencia renal estaban clasificados conforme a su clearance de creatinina (CLcr) en los siguientes grupos: función normal (CLcr >80 ml/min, n=8), insuficiencia leve (CLcr 50–80 ml/min, n=12), insuficiencia moderada (CLcr 30–49 ml/min, n=8), insuficiencia grave (CLcr <30 ml/min, n=7) y diálisis crónica (n=8). KYPROLIS fue administrado por vía intravenosa a lo largo de 2 a 10 minutos, en dos días consecutivos por semana durante tres semanas (Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguido de un período de reposo de 12 días cada 28 días. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 15 mg/m², que se podría aumentar a 20 mg/m² al iniciar el Ciclo 2 si los 15 mg/m² hubieran sido tolerados correctamente en el Ciclo 1. En este estudio, el estado de la función renal no tuvo ningún efecto en el clearance o exposición de Carfilzomib luego de la administración de una dosis única o repetida [ver *Uso en Poblaciones Específicas*].


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Lic/ Aldo Marcelo Conti
Presidente


Laboratorio Varifarma S.A.
Farm Nelson B. Corazza
Director técnico
Mat. Nac. 8181/ Mat. Riv. 8058



CARFILZOMIB

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

1310

- **Citocromo P450:** en un estudio *in vitro* que utilizó microsomas de hígado humano, Carfilzomib mostró un efecto inhibitorio directo y dependiente del tiempo en el citocromo humano CYP3A4/5. Los estudios *in vitro* indicaron que Carfilzomib no inducía los CYP1A2 y CYP3A4 humanos en los hepatocitos humanos recientemente cultivados. Los mecanismos logrados a partir del citocromo P450 desempeñan un papel menor en el metabolismo general del Carfilzomib. Un ensayo clínico de 17 pacientes que utilizaban Midazolam por vía oral como una sonda CYP3A demostró que la farmacocinética de Midazolam no se veía afectada por la administración concomitante de Carfilzomib. KYPROLIS no debería inhibir las actividades de CYP3A4/5 y/o afectar la exposición a los sustratos CYP3A4/5.
- **P-gp:** Carfilzomib es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y demostró tener efectos inhibitorios marginales en P-gp en un sistema monocapa Caco-2. Dado que KYPROLIS se administra por vía intravenosa y se metaboliza ampliamente, es poco probable que el perfil farmacocinético de KYPROLIS se vea afectado por los inhibidores o inductores P-gp.

Toxicología no clínica

Carcinogénesis, mutagénesis y falta de fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogénesis con Carfilzomib.

Carfilzomib fue clastogénico en la prueba de aberración cromosómica *in vitro* de los linfocitos sanguíneos periféricos. Carfilzomib fue no mutagénico en la prueba de mutación bacteriana inversa (Ames) y fue no clastogénico en la prueba de micronúcleo de médula ósea de ratón *in vivo*.

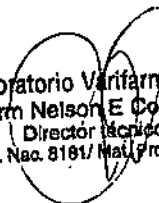
No se realizaron estudios de fertilidad con Carfilzomib. No se observó efecto alguno en los tejidos reproductivos durante los estudios de toxicidad de 28 días de dosis repetidas realizados en ratas y monos o durante los estudios de toxicidad crónica de 6 meses para ratas y de 9 meses para monos.

Toxicología y/o farmacología animal

Los monos a los cuales se les administró una dosis única por bolo intravenoso de Carfilzomib de 3 mg/kg (aproximadamente 1,3 veces la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² en base a la superficie corporal) presentaron hipotensión, frecuencia cardíaca elevada y niveles séricos de troponina-T elevados. La administración repetida de Carfilzomib por bolo intravenoso de ≥2 mg/kg/dosis en ratas y 2 mg/kg/dosis en monos utilizando los cronogramas de dosificación similares a aquellos utilizados clínicamente resultó en la muerte a causa de toxicidad en el sistema cardiovascular (insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, acumulación del líquido pericárdico, hemorragia/degeneración cardíaca), gastrointestinal (necrosis/hemorragia), renal (glomerulonefropatía, necrosis tubular, disfunción) y pulmonar (hemorragia/inflamación). La dosis de 2 mg/kg/dosis en ratas representa aproximadamente la mitad de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² en base a la superficie corporal. La dosis de 2 mg/kg/dosis en monos es aproximadamente equivalente a la dosis recomendada en humanos en base a la superficie corporal.



LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Lic/Aldo Marcelo Conti
Presidente

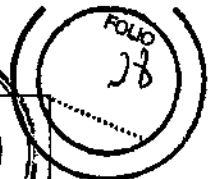
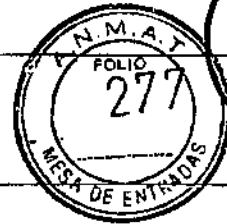


Laboratorio Varifarma S.A.
Farm Nelson E Corazza
Director Técnico
Mat. Nac. 8181/ Mat. Prov. 9059



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

KYPROLIS



CARFILZOMIB

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

1310

Estudios clínicos

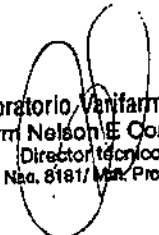
Mieloma múltiple recidivante

Se evaluó la seguridad y eficacia de KYPROLIS en un ensayo clínico multicéntrico de un solo brazo. Participaron doscientos sesenta y seis (266) pacientes con mieloma múltiple recidivante que se habían sometido al menos a dos tratamientos anteriores (incluido el tratamiento con Bortezomib y Talidomida y/o Lenalidomida). Los pacientes que participaron en el ensayo sufrían de una enfermedad con una respuesta del 25% o inferior al tratamiento más reciente o de una evolución de la enfermedad durante o dentro de los 60 días del tratamiento más reciente. Los pacientes excluidos del ensayo fueron aquellos con niveles de bilirrubina total $\geq 2 \times$ límite superior de normal (ULN); tasas de clearance de creatinina < 30 ml/min; insuficiencia cardíaca congestiva de Clase III a IV conforme a la New York Heart Association; isquemia cardíaca sintomática; infarto del miocardio dentro de los últimos 6 meses; neuropatía periférica de grado 3 ó 4; o neuropatía periférica de grado 2 con dolor; infecciones activas que requieren tratamiento; y derrame pleural.

Se administró KYPROLIS por vía intravenosa durante 2 a 10 minutos en dos días consecutivos cada semana durante tres semanas, seguido de un período de reposo de 12 días (ciclo de tratamiento de 28 días), hasta la evolución de la enfermedad, toxicidad inaceptable o por un máximo de 12 ciclos. Los pacientes recibieron 20 mg/m^2 por dosis en el Ciclo 1, y 27 mg/m^2 en los ciclos subsiguientes. A fines de reducir la incidencia y la intensidad de la fiebre, escalofríos, temblores, disnea, mialgia y artralgia, se administraron 4 mg de Dexametasona por vía oral o mediante infusión intravenosa antes de la administración de todas las dosis de KYPROLIS durante el primer ciclo y con anterioridad a todas las dosis de KYPROLIS durante el primer ciclo de aumento de dosis (27 mg/m^2). La premedicación con Dexametasona (4 mg por vía oral o intravenosa) se incluyó nuevamente cuando se repitieron estos síntomas en los ciclos subsiguientes.

Las características iniciales del paciente y de la enfermedad se muestran en la Tabla 1 de modo resumido.


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Lic. Aldo Marcelo Conti
Presidente


Laboratorio Varifarma S.A.
Farm. Nelson E. Corazza
Director técnico
Mol. No. 8181/ Mol. Prov. 9059


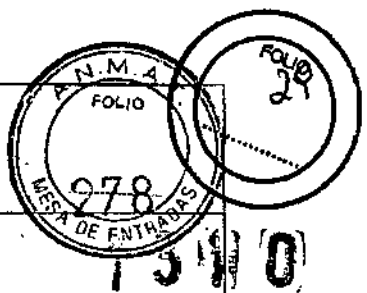
 LABORATORIO VARIFARMA S.A.	KYPROLIS	
	CARFILZOMIB	
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE		

Tabla 1: Demografía y características iniciales de la enfermedad

Características	Número de pacientes (%)
Características de los pacientes	
Participantes	266 (100)
Edad promedio, años (rango)	63.0 (37, 87)
Grupo etario, <65 / ≥65 (años)	146 (54.9) / 120 (45.1)
Género (masculino / femenino)	155 (58.3) / 111 (41.7)
Raza (Blanca / Negra / Asiática / Otros)	190 (71.4) / 53 (19.9) / 6 (2.3) / 17 (6.4)
Características de la enfermedad	
Número de regímenes previos (promedio)	5 ^a
Transplantes anteriores	198 (74.4)
Estado de resistencia al tratamiento más reciente ^b	
Resistencia: evolución durante el tratamiento más reciente	198 (74.4)
Resistencia: evolución dentro de los 60 posteriores a la finalización del tratamiento más reciente	38 (14.3)
Resistencia: ≤25% respuesta al tratamiento	16 (6.0)
Recalda: evaluación tras 60 días posteriores al tratamiento	14 (5.3)
Años a partir del diagnóstico, promedio (rango)	5.35 (0.5, 22.3)
Afectación de las células plasmáticas (<50% / ≥50% / se desconoce o falta)	143 (53.8) / 106 (39.8) / 17 (6.4)
Citogenética o análisis FISH	
Normal/Favorable	159 (59.8)
Pronóstico insatisfactorio	75 (28.2)
Se desconoce/No se evaluó	32 (12.0)
Microglobulina beta-2 sérica	
promedio (rango)	4.3 (0.4, 20.5)
Clearance de creatinina < 30 (ml/min)	6 (2.3)

^a Rango: 1, 20.

^b Las categorías del estado de resistencia surgen de la evaluación programática mediante la utilización de datos de laboratorio disponibles.

El número promedio de ciclos iniciados fue cuatro.

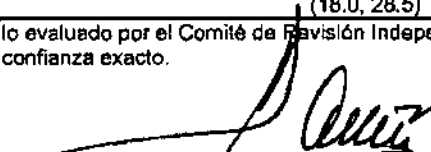
El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta general (ORR) conforme la determinó la evaluación del Comité de Revisión Independiente mediante la utilización de criterios del International Myeloma Working Group. La ORR (la respuesta rigurosa total [sCR] + respuesta total [CR] + buena respuesta parcial [VGPR] + respuesta parcial [PR]) fue del 22,9% (IC 95%: 18,0, 28,5) (N = 266) (ver Tabla 2). La duración promedio de la respuesta (DOR) fue de 7,8 meses (IC 95%: 5,6, 9,2).

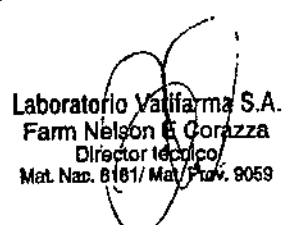
Tabla 2: Categorización de las respuestas

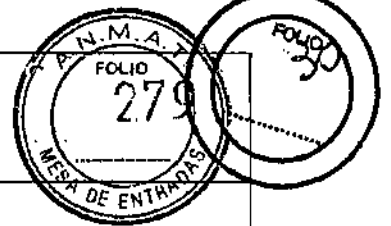
Características	Pacientes del estudio n (%)
Número de pacientes (%)	266 (100)
Categoría de respuesta ^a	
Respuesta total	1 (0.4)
Buena respuesta parcial	13 (4.9)
Respuesta parcial	47 (17.7)
Respuesta general	61 (22.9)
95% CI ^b	(18.0, 28.5)

^a Conforme a lo evaluado por el Comité de Revisión Independiente.

^b Intervalo de confianza exacto.


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
 Lic. Aldo Marcelo Conti
 Presidente


Laboratorio Varifarma S.A.
 Farm Nelson E. Corazza
 Director técnico
 Mat. Nac. 8161/ Mat. Prov. 9059



1310

Posología y forma de administración

Lineamientos sobre la posología

KYPROLIS se administra por vía intravenosa durante 2 a 10 minutos, en dos días consecutivos, todas las semanas durante un período de tres semanas (Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguido de un periodo de reposo de 12 días (Días 17 a 28). Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento (Tabla 3).

Durante el Ciclo 1, se administra KYPROLIS a una dosis de 20 mg/m². De ser tolerado en el Ciclo 1, se deberá aumentar la dosis a 27 mg/m² en el Ciclo 2 y se deberá mantener la dosis a 27 mg/m² en los ciclos subsiguientes. Se podrá continuar con el tratamiento hasta la evolución de la enfermedad o hasta que se produzca un nivel de toxicidad inaceptable [ver *Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades*].

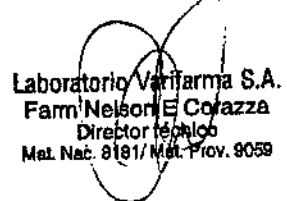
La dosis se calcula a partir de la superficie corporal del paciente en el punto inicial. Los pacientes que presenten una superficie corporal superior a 2,2 m² deberán recibir una dosis calculada a partir de una superficie corporal de 2,2 m². No será necesario realizar ajustes en la dosis ante cambios en el peso equivalentes al 20% o menos.

Tabla 3: Régimen de dosis de KYPROLIS para pacientes con mieloma múltiple

	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
KYPROLIS (20 mg/m²):	20	20	Sin dosis	20	20	Sin dosis	20	20	Sin dosis	Sin dosis
	Ciclos 2 y subsiguientes ^a									
	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
KYPROLIS (27 mg/m²):	27	27	Sin dosis	27	27	Sin dosis	27	27	Sin dosis	Sin dosis

^a Si se tolera la dosis del ciclo anterior.

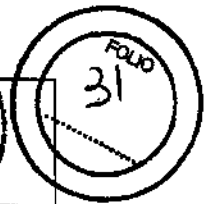

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Lic. Aldo Marcelo Conti
Presidente


Laboratorio Varifarma S.A.
Fam. Nelson E. Corazza
Director técnico
Mat. Nat. 8181/ Mat. Prov. 8058



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

KYPROLIS



CARFILZOMIB

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE



Hidratación y control de los fluidos

Hidratar a los pacientes a fines de reducir el riesgo de desarrollar toxicidad renal o síndrome de lisis tumoral (TLS) con el tratamiento KYPROLIS [ver *Advertencias y Precauciones*]. Mantener un nivel adecuado del estado de volumen de líquidos a lo largo del tratamiento y controle rigurosamente los análisis bioquímicos de sangre. Con anterioridad a la administración de cada dosis del Ciclo 1, administrar 250 ml a 500 ml de solución salina intravenosa normal o cualquier otro líquido intravenoso adecuado. Administrar, adicionalmente, 250 ml a 500 ml de líquidos intravenosos conforme se requiera con posterioridad a la administración de KYPROLIS. Continuar con la hidratación por vía intravenosa, conforme a los requerimientos en los ciclos subsiguientes. Asimismo, controlar a los pacientes durante este periodo para verificar que no presenten un exceso de líquidos [ver *Advertencias y Precauciones*].

Premedicación con Dexametasona

Premedicar al paciente con 4 mg de Dexametasona por vía oral o intravenosa con anterioridad a la administración de todas las dosis de KYPROLIS durante el Ciclo 1 y con anterioridad a todas las dosis de KYPROLIS durante el primer ciclo del aumento de la dosis a 27 mg/m² para reducir la incidencia y la intensidad de las reacciones de infusión [ver *Advertencias y Precauciones*]. Vuelva a administrar la premedicación con Dexametasona (4 mg por vía oral o intravenosa) si se presentan estos síntomas o si se vuelven a presentar durante los ciclos subsiguientes.

Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades

En la Tabla 4 se muestran las medidas recomendadas y las modificaciones de las dosis recomendadas.


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Lic. Aldo Marcelo Corti
Presidente

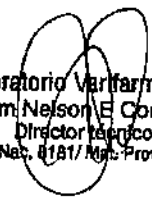
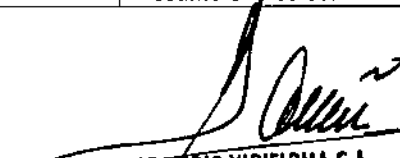
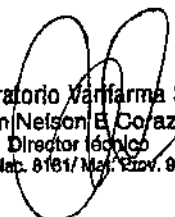

Laboratorio Varifarma S.A.
Farm. Nelson E. Corazza
Director Técnico
Mat. N.º. 8181/ M.º. Prov. 9059

Tabla 4: Modificaciones de la dosis a causa de la toxicidad^a durante el tratamiento con KYPROLIS

Toxicidad hematológica	Medidas recomendadas
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia de grado 3^a ó 4 • Trombocitopenia de grado 4 [ver <i>Advertencias y Precauciones</i>]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis. • Ante la recuperación total con anterioridad a la siguiente dosis programada, continuar con el mismo nivel de dosis. • Ante la recuperación que alcanza la neutropenia de grado 2 o la trombocitopenia de grado 3, reducir un nivel de la dosis (de 27 mg/m² a 20 mg/m², o de 20 mg/m² a 15 mg/m²). • De ser tolerada, la dosis reducida se podrá aumentar hasta alcanzar el nivel de la dosis anterior, según lo estime el médico.
Toxicidad no-hematológica	Medidas recomendadas
<p>Toxicidad cardíaca Grado 3 ó 4, nueva aparición o empeoramiento de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • insuficiencia cardíaca congestiva; • función reducida del ventrículo izquierdo; • o isquemia del miocardio [ver <i>Advertencias y Precauciones</i>]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis hasta su resolución o hasta que se vuelva a la situación inicial. • Tras la resolución, evaluar si es apropiado retomar el tratamiento con KYPROLIS a una dosis reducida (de 27 mg/m² a 20 mg/m², o de 20 mg/m² a 15 mg/m²). • De ser tolerada, la dosis reducida se podrá aumentar hasta alcanzar el nivel de la dosis anterior, según lo estime el médico.
<p>Hipertensión pulmonar [ver <i>Advertencias y Precauciones</i>].</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis hasta su resolución o hasta que se vuelva a la situación inicial. • Retomar el tratamiento a la dosis administrada con anterioridad al evento o la dosis reducida (de 27 mg/m² a 20 mg/m², o de 20 mg/m² a 15 mg/m²), según lo estime el médico. • De ser tolerada, la dosis reducida se podrá aumentar hasta alcanzar el nivel de la dosis anterior, según lo estime el médico.
<p>Complicaciones pulmonares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grado 3 ó 4 [ver <i>Advertencias y Precauciones</i>]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis hasta su resolución o hasta que se vuelva a la situación inicial. • Evaluar retomar el tratamiento en el siguiente tratamiento programado con una reducción de un nivel de dosis (de 27 mg/m² a 20 mg/m², o de 20 mg/m² a 15 mg/m²). • De ser tolerada, la dosis reducida se podrá aumentar hasta alcanzar el nivel de la dosis anterior, según lo estime el médico.


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Lic. Aldo Marcelo Conti
Presidente


Laboratorio Varifarma S.A.
Farm Nelson E. Cozza
Director técnico
Mat. Nac. 8161/ Mat. Exv. 9059

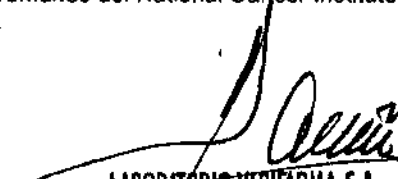
CARFILZOMIB
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

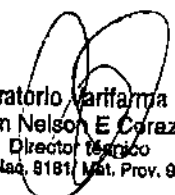
1310


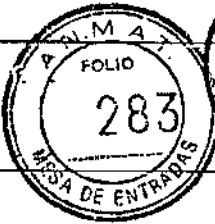
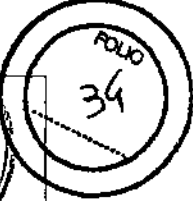
Tabla 4 (continuación)

<p>Toxicidad hepática</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incremento de transaminasas, bilirrubina u otras anomalías hepáticas de grado 3 ó 4 [ver <i>Advertencias y Precauciones</i>]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis hasta su resolución o hasta que se vuelva a la situación inicial. • Tras la resolución, evaluar si es apropiado retomar el tratamiento con KYPROLIS; se puede retomar el tratamiento a una dosis reducida (de 27 mg/m² a 20 mg/m², o de 20 mg/m² a 15 mg/m²), monitorizando con frecuencia la función hepática. • De ser tolerada, la dosis reducida se podrá aumentar hasta alcanzar el nivel de la dosis anterior, según lo estime el médico.
<p>Toxicidad renal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica equivalente a 2 x línea de base [ver <i>Reacciones Adversas</i>]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento hasta que la función renal se haya recuperado hasta alcanzar el Grado 1 o el punto inicial y controlar la función renal. • En caso de ser atribuible a KYPROLIS, reiniciar el tratamiento con el siguiente tratamiento programado a una dosis reducida (de 27 mg/m² a 20 mg/m², o de 20 mg/m² a 15 mg/m²). • En caso de no ser atribuible a KYPROLIS, retomar el tratamiento a la dosis administrada con anterioridad al evento. • De ser tolerada, la dosis reducida se podrá aumentar hasta alcanzar el nivel de la dosis anterior, según lo estime el médico.
<p>Neuropatía periférica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grado 3 ó 4 [ver <i>Reacciones Adversas</i>]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis hasta su resolución o hasta que se vuelva a la situación inicial. • Retomar el tratamiento a la dosis administrada con anterioridad al evento o la dosis reducida (de 27 mg/m² a 20 mg/m², o de 20 mg/m² a 15 mg/m²), según lo estime el médico. • De ser tolerada, la dosis reducida se podrá aumentar hasta alcanzar el nivel de la dosis anterior, según lo estime el médico.
<p>Otros</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidades no-hematológicas de grado 3 ó 4 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis hasta su resolución o hasta que se vuelva a la situación inicial. • Evaluar retomar el tratamiento en el siguiente tratamiento programado con una reducción de un nivel de dosis (de 27 mg/m² a 20 mg/m², o de 20 mg/m² a 15 mg/m²). • De ser tolerada, la dosis reducida se podrá aumentar hasta alcanzar el nivel de la dosis anterior, según lo estime el médico.

* Criterios Terminológicos Comunes del National Cancer Institute para los Eventos Adversos (NCI CTCAE) Versión 3.0.


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Lic. Aldo Marcelo Conti
Presidente


Laboratorio Varifarma S.A.
Farm Nelson E. Corazza
Director Técnico
Mat. No. 8181 / Mat. Prov. 9059

	<p>VARIFARMA S.A.</p> <p>KYPROLIS</p>	 
<p>CARFILZOMIB</p> <p>POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE</p>		<p>13110</p>

Precauciones para la administración

La cantidad de KYPROLIS contenida en un vial de uso único (60 mg de Carfilzomib) puede exceder la dosis requerida. Se debe calcular minuciosamente la cantidad administrada para evitar la sobredosificación.

No mezclar KYPROLIS con otros productos medicinales ni administrarlo por medio de infusión con otros productos medicinales.

Se deberá enjuagar la línea de administración intravenosa con una solución salina normal o con solución para dextrosa inyectable del USP al 5% inmediatamente antes y después de la administración de KYPROLIS. No se debe administrar KYPROLIS como un bolo. KYPROLIS se debe administrar en un término de 2 a 10 minutos.

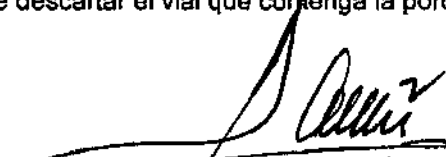
Reconstitución y preparación para administración intravenosa


Los viales KYPROLIS contienen conservantes no antimicrobianos y están destinados a un único uso. Los viales sin abrir de KYPROLIS son estables hasta la fecha indicada en el envase cuando se conservan en su envase original a una temperatura entre 2°C a 8°. La solución reconstituida contiene Carfilzomib a una concentración de 2 mg/ml. Lea todas las instrucciones de preparación antes de la reconstitución.


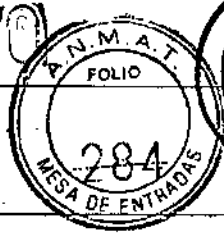

Pasos para la reconstitución/preparación:

1. Retirar el vial del refrigerador inmediatamente antes de su utilización.
2. Reconstituir asépticamente cada uno de los viales mediante la inyección lenta de 29 ml de agua estéril para inyección del USP, dirigiendo la solución hacia la CARA INTERNA DEL VIAL para reducir la formación de espuma.
3. Con cuidado, girar y/o invertir el vial lentamente durante 1 minuto aproximadamente, o hasta que el polvo se disuelva por completo. NO AGITAR para evitar la formación de espuma. Ante la formación de espuma, dejar que la solución repose en el vial durante 2 a 5 minutos aproximadamente, hasta que la espuma desaparezca.
4. Luego de la reconstitución, se podrá administrar KYPROLIS por vía intravenosa. El producto reconstituido debe tener el aspecto de una solución transparente e incolora. De observar algún tipo de decoloración o falta de disolución, no utilizar el producto reconstituido.
5. Al administrar por medio de una bolsa intravenosa, extraer la dosis calculada [ver *Lineamientos sobre la posología*] del vial y diluir en la bolsa intravenosa de 50 ml de Dextrosa para Inyectable al 5% USP.
6. Inmediatamente descartar el vial que contenga la porción sin utilizar.




LABORATORIO VARIFARMA S.A.
 Lic. Aldo Marcelo Corti
 Presidente


Laboratorio Varifarma S.A.
 Fernán Nelsón E. Corazza
 Director técnico
 Mat. N.º. 8181 / Mat. Prov. 9059

 LABORATORIO VARIFARMA S.A.	KYPROLIS	 
	CARFILZOMIB POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE	

La estabilidad de KYPROLIS reconstituido a diferentes temperaturas y conforme a las condiciones del envase se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Estabilidad de KYPROLIS reconstituido

Condiciones de almacenamiento de KYPROLIS reconstituido	Estabilidad ^a por envase		
	Vial	Jeringa	Bolsa IV (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 Solución de Dextrosa para inyectable al 5%, USP.

Contraindicaciones

No se conocen.

Advertencias y precauciones

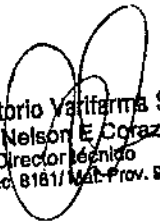
Paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia del miocardio

La muerte a causa de paro cardíaco ocurrió un día después de la administración de KYPROLIS. Se observó la aparición o el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva preexistente con función reducida del ventrículo izquierdo o la ocurrencia de isquemia del miocardio con posterioridad a la administración de KYPROLIS. Se presentaron eventos de insuficiencia cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección reducida) en el 7% de los pacientes. Verifique que no haya complicaciones cardíacas y, de presentarse, resuélvalas de inmediato. Suspenda el tratamiento con KYPROLIS en caso de eventos cardíacos de grado 3 ó 4 hasta que se alcance la recuperación y evalúe si retomar el tratamiento con KYPROLIS en base a una evaluación de riesgos/beneficios [ver *Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades*]. Los pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca clase III y IV, conforme a la New York Heart Association, infarto del miocardio en los 6 meses previos o aquéllos que presentaron anomalías no controladas por la medicación no participaron de los ensayos clínicos. Estos pacientes tienen mayores posibilidades de sufrir complicaciones cardíacas.

Hipertensión pulmonar

Se registró hipertensión arterial pulmonar (PAH) en el 2% de los pacientes tratados con KYPROLIS y se presentó en grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evalúe por medio de una ecografía cardíaca y/u otros análisis conforme se indica. Suspenda el tratamiento con KYPROLIS en caso de hipertensión pulmonar hasta su resolución o hasta que se vuelva a la situación inicial y evalúe si retomar el tratamiento con KYPROLIS en base a un análisis de riesgos/beneficios [ver *Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades*].


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Lic. Aldo Marcelo Conti
 Presidente


Laboratorio Varifarma S.A.
Farm Nelson E. Corazza
 Director Técnico
 Mat. Nac. 8181/ Mat. Prov. 9059

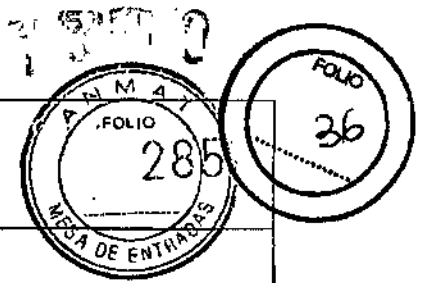


LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

KYPROLIS

CARFILZOMIB

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE



Complicaciones pulmonares

Se registró disnea en el 35% de los pacientes que participaron de los ensayos clínicos. Disnea de grado 3 se presentó en el 5%; no hubo eventos de grado 4; y se registró 1 muerte (grado 5). Verifique que no haya disnea y, de presentarse, resuélvala de inmediato. Suspenda el tratamiento con KYPROLIS hasta la resolución de los síntomas o hasta que se vuelva a la situación inicial [ver *Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades y Reacciones Adversas*].

Reacciones de infusión

Las reacciones de infusión estuvieron caracterizadas por un espectro de síntomas sistémicos, incluidos fiebre, temblores, artralgia, mialgia, lavado facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad para respirar, hipotensión, síncope, dolor de pecho o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente después o dentro de las 24 horas posteriores a la administración de KYPROLIS. Administre Dexametasona con anterioridad a la administración de KYPROLIS para reducir la incidencia e intensidad de las reacciones [ver *Premedicación con Dexametasona*]. Advertir a los pacientes acerca de los riesgos que acarrea y los síntomas que se pueden presentar y recomiéndele que consulte a su médico si presenta síntomas de una reacción de infusión [ver *Recomendaciones para el paciente*].

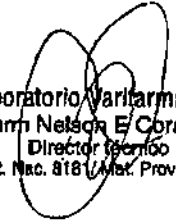
Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral (TLS) se presentó en <1% de los pacientes con posterioridad a la administración de KYPROLIS. Los pacientes con mieloma múltiple y con una carga tumoral alta deben ser considerados como pacientes con altas posibilidades de presentar TLS. Con anterioridad a la administración de KYPROLIS, asegúrese de que los pacientes hayan recibido la hidratación necesaria [ver *Hidratación y control de los fluidos*]. Controle que no se presente el TLS durante el tratamiento y, de presentarse, resuélvalo de inmediato. Suspenda el tratamiento con KYPROLIS hasta la resolución del TLS [ver *Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades*].

Trombocitopenia

KYPROLIS causa trombocitopenia con bajos recuentos de plaquetas, la cual se presenta alrededor del Día 8 de cada ciclo de 28 días, y la recuperación hasta alcanzar la situación inicial ocurre al comienzo del ciclo de 28 días subsiguiente. En pacientes con mieloma múltiple, el 36% de los pacientes presentaron trombocitopenia, incluida la trombocitopenia de grado 4 en el 10% de los pacientes. La trombocitopenia con posterioridad a la administración de KYPROLIS resultó en la reducción de la dosis en 1% de los pacientes y la suspensión del tratamiento en forma definitiva con KYPROLIS en <1% de los pacientes. Controle, con frecuencia, el recuento de plaquetas durante el tratamiento con KYPROLIS. Reduzca o suspenda la dosis conforme se indica clínicamente [ver *Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades*].


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Lic. Aldo Marcelo Conti
Presidente


Laboratorio Varifarma S.A.
Farm Nelson E. Corazza
Director General
Mat. Nac. 8181 / Mat. Prov. 9059



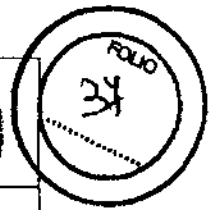
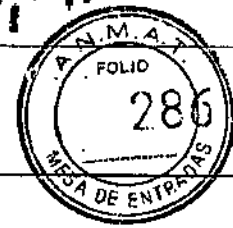
LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

KYPROLIS

CARFILZOMIB

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

757 0



Toxicidad hepática e insuficiencia hepática

Se reportaron casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales (<1%). KYPROLIS puede causar aumentos en el nivel de transaminasas séricas y bilirrubina. Suspender KYPROLIS en pacientes que presenten un aumento de transaminasas, bilirrubina u otras anomalías hepáticas de grado 3 o superiores hasta su resolución o hasta que se vuelva a la situación inicial. Tras su resolución, evalúe si es adecuado retomar el tratamiento con KYPROLIS. Controle, con frecuencia, las enzimas hepáticas [ver *Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades y Reacciones Adversas, Experiencia de Seguridad en Ensayos Clínicos*].

Toxicidad embrifetal

KYPROLIS puede causar daños al feto cuando se lo administra a una mujer embarazada, basado en su mecanismo de acción y los resultados obtenidos en animales. No se han realizado estudios adecuados y rigurosamente controlados en mujeres embarazadas sometidas al tratamiento con KYPROLIS. Carfilzomib causó toxicidad embrifetal en conejos preñados a un nivel de dosis que eran inferiores a las de los pacientes que recibían la dosis recomendada.

Se les debe aconsejar a las mujeres potencialmente fértiles que eviten la posibilidad de embarazo durante el tratamiento con KYPROLIS. En caso de administrar este fármaco durante el embarazo, o en caso de que la paciente quede embarazada durante el tratamiento, se le deberá informar acerca del riesgo potencial que le puede ocasionar al feto [ver *Uso en Poblaciones Específicas, Embarazo*].

Interacciones medicamentosas

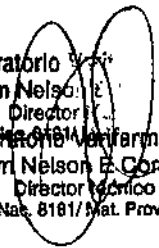
Carfilzomib es metabolizado primariamente a través de las actividades de las peptidasas y epóxido hidrolasas y, como resultado, es poco probable que el perfil farmacocinético de Carfilzomib se vea afectado por la administración concomitante de inhibidores e inductores de citocromo P450. Carfilzomib no debería influenciar la exposición de otros fármacos [ver *Farmacología Clínica, Farmacocinética*].

Uso en poblaciones específicas




Embarazo

Categoría D de embarazo [ver *Advertencias y Precauciones, Toxicidad embrifetal*]. Se les debe aconsejar a las mujeres potencialmente fértiles que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con KYPROLIS. En base a su mecanismo de acción y hallazgos en animales, KYPROLIS puede causar daños al feto cuando se lo administra a una mujer embarazada. Carfilzomib causó toxicidad embrifetal en conejos preñados con un nivel de dosis que era inferior a la de los pacientes que reciben la dosis recomendada. Si KYPROLIS es utilizado durante el embarazo, o en caso de que la paciente quede embarazada durante el tratamiento, se le deberá informar acerca del riesgo potencial que le puede ocasionar al feto.


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Lic. Aldo Marcelo Conti
Presidente


Laboratorio Varifarma
Farm Nelson E. Corazza
Director Técnico
LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm Nelson E. Corazza
Director Técnico
Mat. Nat. 8181/ Mat. Prov. 9059

1311 0

	LABORATORIO VARIFARMA S.A.	KYPROLIS		
CARFILZOMIB POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE				

Carfilzomib fue administrado por vía intravenosa a ratas y conejos preñados durante el período de organogénesis en dosis de 0,5, 1 y 2 mg/kg/día en ratas y 0,2, 0,4 y 0,8 mg/kg/día en conejos. Carfilzomib no fue teratogénico en ninguna de las dosis analizadas. En los conejos, se observó un incremento en la pérdida preimplantación de $\geq 0,4$ mg/kg/día y un incremento en la reabsorción temprana y pérdida postimplantación y una reducción en el peso fetal a una dosis maternalmente tóxica de 0,8 mg/kg/día. Las dosis de 0,4 y 0,8 mg/kg/día en conejos fueron de alrededor de un 20% y 40%, respectivamente, de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² en base a su superficie corporal.

Madres en período de lactancia

Se desconoce si KYPROLIS se elimina a través de la leche humana. Debido a que muchos fármacos se eliminan a través de la leche humana y debido al potencial de causar reacciones adversas graves en los hijos amamantados como consecuencia del tratamiento con KYPROLIS, se debe tomar una decisión respecto de si se suspenderá en forma definitiva la lactancia o si se suspenderá de forma definitiva la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico

Aún no se ha determinado la seguridad y efectividad de KYPROLIS en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

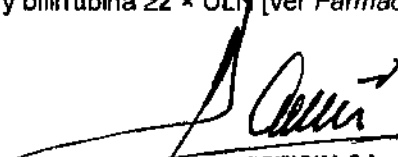
No se observaron diferencias clínicamente significativas en los estudios de KYPROLIS en relación a la seguridad y eficacia entre pacientes de menos de 65 años de edad y pacientes de 65 años de edad o mayores.

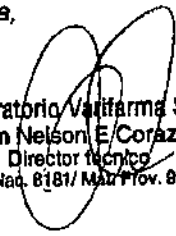
Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética y la seguridad de KYPROLIS en un ensayo de Fase 2 en pacientes con función renal normal, en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave y en pacientes sometidos a diálisis crónica. En promedio, los pacientes fueron tratados durante 5,5 ciclos utilizando dosis de KYPROLIS de 15 mg/m² en el Ciclo 1, 20 mg/m² en el Ciclo 2, y 27 mg/m² en el Ciclo 3 y subsiguientes. La farmacocinética y seguridad de KYPROLIS no se vieron afectadas por el grado de insuficiencia renal inicial, incluidos los pacientes sometidos a diálisis. Debido a que no se analizó el clearance de diálisis de las concentraciones de KYPROLIS, el fármaco se debe administrar con posterioridad al procedimiento de diálisis [ver *Farmacología Clínica, Farmacocinética*].

Insuficiencia hepática

No fue analizada la seguridad, eficacia y farmacocinética de KYPROLIS en pacientes con insuficiencia hepática inicial. Los pacientes con los siguientes valores de laboratorio fueron excluidos de los ensayos clínicos de KYPROLIS: ALT/AST $\geq 3 \times$ límite superior de normal (ULN) y bilirrubina $\geq 2 \times$ ULN [ver *Farmacología Clínica, Farmacocinética*].


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
 Lic. Aldo Marcelo Conti
 Presidente

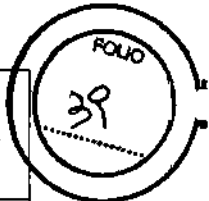

Laboratorio Varifarma S.A.
 Farm Nelson E. Corazza
 Director Técnico
 Mat. No. 8181/ Mat. Prov. 8059

1310



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

KYPROLIS



CARFILZOMIB

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Insuficiencia cardíaca

Los pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca clase III y IV, conforme a la New York Heart Association, no participaron de los ensayos clínicos. No se analizó la seguridad en este grupo de pacientes.

Reacciones adversas

A continuación se detallan las reacciones adversas que se explican en profundidad en la sección *Advertencias y Precauciones*:

- Paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia del miocardio.
- Hipertensión pulmonar.
- Complicaciones pulmonares.
- Reacciones de infusión.
- Síndrome de lisis tumoral.
- Trombocitopenia.
- Toxicidad hepática e insuficiencia hepática.

Las reacciones adversas más comunes (incidencia en el 30% de los pacientes o más) a KYPROLIS observadas en los ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple fueron fatiga, anemia, náuseas, trombocitopenia, disnea, diarrea y pirexia.

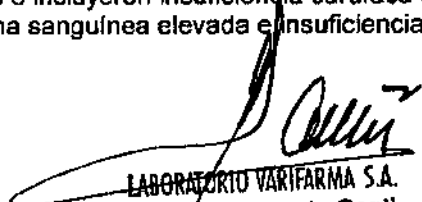
Experiencia de seguridad de los ensayos clínicos

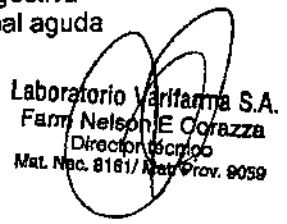
Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas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

Un total de 526 pacientes con mieloma múltiple recidivante y/o resistente al tratamiento recibieron KYPROLIS como monoterapia o con una dosis previa de Dexametasona. Los pacientes recibieron un promedio de cuatro ciclos de tratamiento con una dosis promedio acumulada de KYPROLIS de 993,4 mg.

La muerte debido a todas las causas dentro de los 30 días de la última dosis de KYPROLIS ocurrió en 37/526 (7%) de los pacientes. Las muertes no atribuibles a la evolución de la enfermedad ocurrieron a raíz de causas cardíacas en 5 de los pacientes (síndrome coronario agudo, paro cardíaco, trastorno cardíaco), de insuficiencia orgánica terminal en 4 de los pacientes (insuficiencia multiorgánica, insuficiencia hepática, insuficiencia renal), de infecciones en 4 de los pacientes (sepsis, neumonía, infección bacteriana del tracto respiratorio), disnea y hemorragia intracraneal, en ambos casos en 1 paciente, y se registró 1 muerte debido a causas desconocidas.

Se registraron reacciones adversas graves en 45% de los pacientes. Las reacciones adversas graves más comunes fueron neumonía (10%), insuficiencia renal aguda (4%), pirexia (3%) e insuficiencia cardíaca congestiva (3%). Las acciones adversas que llevaron a la suspensión del tratamiento en forma definitiva con KYPROLIS se presentaron en 15% de los pacientes e incluyeron insuficiencia cardíaca congestiva (2%), paro cardíaco, disnea, creatinina sanguínea elevada e insuficiencia renal aguda (1% cada uno).


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
 Lic. Aldo Marcelo Conti
 Presidenta

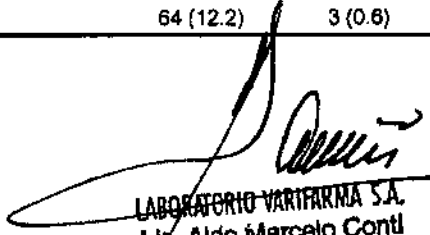

Laboratorio Varifarma S.A.
 Farm. Nelson E. Ogazza
 Director Técnico
 Mat. Nac. 8161 / Mat. Prov. 9059

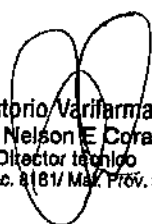
**CARFILZOMIB
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE**

Las reacciones adversas que se presentaron a una tasa del 10% o superior se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Incidencia de las reacciones adversas que se presentaron en $\geq 10\%$ de los pacientes con mieloma múltiple tratados con KYPROLIS

Evento	Pacientes (N = 526) [n (%)]		
	Todos los grados ^a	Evento de grado 3	Evento de grado 4
Fatiga	292 (55.5)	38 (7.2)	2 (0.4)
Anemia	246 (46.8)	111 (21.1)	7 (1.3)
Náuseas	238 (44.9)	7 (1.3)	0
Trombocitopenia	191 (36.3)	69 (13.1)	54 (10.3)
Disnea	182 (34.6)	25 (4.8)	1 (0.2) ^b
Diarrea	172 (32.7)	4 (0.8)	1 (0.2)
Pirexia	160 (30.4)	7 (1.3)	2 (0.4)
Infección del trato respiratorio superior	149 (28.3)	17 (3.2)	0
Cefalea	145 (27.6)	7 (1.3)	0
Tos	137 (26.0)	1 (0.2)	0
Creatinina sanguínea elevada	127 (24.1)	13 (2.5)	1 (0.2)
Linfopenia	126 (24.0)	84 (16.0)	11 (2.1)
Edema periférico	126 (24.0)	3 (0.6)	0
Vómitos	117 (22.2)	5 (1.0)	0
Constipación	110 (20.9)	1 (0.2)	0
Neutropenia	109 (20.7)	50 (9.5)	4 (0.8)
Dolores de espalda	106 (20.2)	15 (2.9)	0
Insomnio	94 (17.9)	0	0
Temblores	84 (16.0)	1 (0.2)	0
Artralgia	83 (15.8)	7 (1.3)	0
Espasmos musculares	76 (14.4)	2 (0.4)	0
Hipertensión	75 (14.3)	15 (2.9)	2 (0.4)
Astenia	73 (13.9)	12 (2.3)	1 (0.2)
Hipopotasemia	72 (13.7)	14 (2.7)	3 (0.6)
Hipomagnesemia	71 (13.5)	2 (0.4)	0
Leucopenia	71 (13.5)	27 (5.1)	1 (0.2)
Dolor extremo	70 (13.3)	7 (1.3)	0
Neumonía	67 (12.7)	52 (9.9)	3 (0.6) ^b
Aspartato-aminotransferasa elevada	66 (12.5)	15 (2.9)	1 (0.2)
Mareo	66 (12.5)	5 (1.0)	1 (0.2)
Hipoestesia	64 (12.2)	3 (0.6)	0

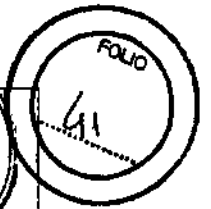
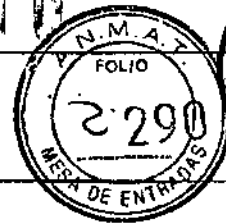

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Lic. Aldo Marcelo Conti
Presidente


Laboratorio Varifarma S.A.
Farm Nelson E. Corazza
Director técnico
Mat. Nac. 2181/Mat. Prov. 9059



**LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.**

KYPROLIS



CARFILZOMIB

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Tabla 6 (continuación)

Evento	Pacientes (N = 526) [n (%)]		
	Todos los grados ^a	Evento de grado 3	Evento de grado 4
Anorexia	63 (12.0)	1 (0.2)	0
Dolor	63 (12.0)	12 (2.3)	1 (0.2)
Hiper glucemia	62 (11.8)	16 (3.0)	3 (0.6)
Dolor en el pecho	60 (11.4)	3 (0.6)	0
Hiper calcemia	58 (11.0)	13 (2.5)	8 (1.5)
Hipofosfatemia	55 (10.5)	24 (4.6)	3 (0.6)
Hiponatremia	54 (10.3)	31 (5.9)	3 (0.6)

^a Criterios Terminológicos Comunes del National Cancer Institute para los Eventos Adversos (NCI CTCAE) Versión 3.0

^b Uno de los eventos presentó una severidad de grado 5.

Descripción de ciertas reacciones adversas al fármaco

Eventos renales

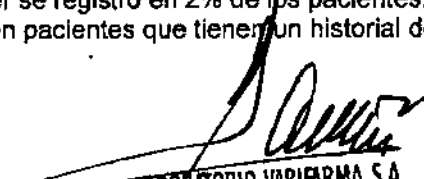
Las reacciones adversas renales más comunes fueron incremento en la creatinina sanguínea (24%) e insuficiencia renal (9%) que, en su mayoría, se presentaron con una severidad de grado 1 o grado 2. Las reacciones adversas renales de grado 3 se presentaron en el 6% de los pacientes y los eventos de grado 4 se presentaron en el 1%. La suspensión del tratamiento en forma definitiva debido al incremento de la creatinina sanguínea e insuficiencia renal aguda fue del 1% en cada caso. Uno de los pacientes murió debido a sepsis concurrente y empeoramiento de la función renal [ver *Posología y forma de administración, Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades*].

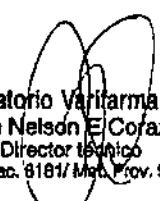
Neuropatía periférica

La neuropatía periférica (incluidos todos los eventos de neuropatía sensorial periférica y neuropatía motriz periférica) se presentó en el 14% de los pacientes que participaron de los ensayos clínicos. La neuropatía periférica de grado 3 se presentó en el 1% de los pacientes. Los eventos graves de neuropatía periférica ocurrieron en <1% de los pacientes, que resultaron en la reducción de la dosis en <1% y suspensión del tratamiento en forma definitiva en <1%. Suspenda de forma pasajera o en forma definitiva el tratamiento conforme a las recomendaciones [ver *Posología y forma de administración, Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades*].


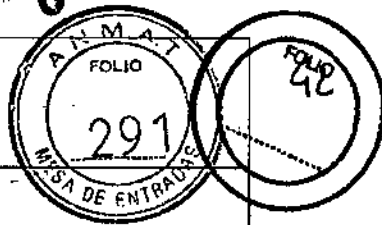
Infección del virus de herpes

La reactivación del herpes zóster se registró en 2% de los pacientes. Considere implementar profilaxis antiviral en pacientes que tienen un historial de infección del herpes zóster.


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Lic. Aldo Marcelo Conti
Presidente


Laboratorio Varifarma S.A.
Farm Nelson E. Corazza
Director técnico
Mat. Nac. 8181/ Mat. Prov. 9059

1540

 LABORATORIO VARIFARMA S.A.	KYPROLIS	
CARFILZOMIB POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE		

Sobredosificación

Se desconoce el antídoto específico para la sobredosificación con KYPROLIS. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Juan A. Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

Recomendaciones para el paciente

Con anterioridad al tratamiento con KYPROLIS, analice los siguientes aspectos:

Consulte a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas: fiebre, temblores, escalofríos, dolor de pecho, tos o hinchazón de los pies o piernas.

KYPROLIS puede causar fatiga, mareos, desmayos y/o reducción de la presión sanguínea. No maneje ni opere maquinaria si presenta alguno de estos síntomas.

Durante el tratamiento con KYPROLIS se puede presentar dificultad para respirar (disnea). Esto generalmente ocurre dentro del día posterior a su administración. Consulte a su médico si presenta dificultad para respirar.

Evite deshidratarse dado que los pacientes tratados con KYPROLIS pueden sufrir vómitos y/o diarrea. Consulte a su médico si presentan síntomas de mareo o desmayo.

Las mujeres potencialmente fértiles deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar la posibilidad de embarazo durante el tratamiento con KYPROLIS. Se recomienda a la paciente que no acepte el tratamiento con KYPROLIS si está embarazada o amamantando. En caso de que la paciente desee retomar la lactancia luego del tratamiento, consulte previamente con su médico.

Consulte a su médico si toma alguna medicación antes de comenzar el tratamiento con KYPROLIS, o antes de comenzar a tomar una nueva medicación durante el tratamiento con KYPROLIS.

Presentación

Envase conteniendo 1 vial de un solo uso. Descartar la porción no utilizada.


Condición de conservación

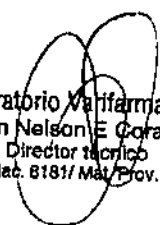
Conservar en heladera entre 2°C y 8°C. Conservar el producto en su envase para protegerlo de la luz.

Sólo para uso intravenoso

**ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Lij. Aldo Marcelo Conti
 Presidente


Laboratorio Varifarma S.A.
Farm Nelson E. Corazza
 Director técnico
 Mat. Nac. 8181/ Mat. Prov. 9059



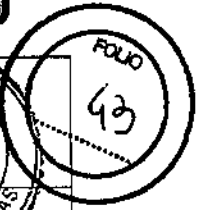
LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

KYPROLIS

CARFILZOMIB

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

1310



Especialidad medicinal autorizada bajo condiciones especiales por el Ministerio de Salud.

Certificado No:

Importado y distribuido por:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Nelson E. Corazza – Farmacéutico.

Elaborado para:

Onyx Pharmaceuticals, Inc.

Por: DSM Pharmaceuticals, Inc.

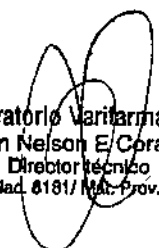
5900 Martin Luther King Jr. Highway

Greenville, NC 27834

Estados Unidos de Norteamérica

Fecha última revisión:


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Lic. Aldo Marcelo Conti
Presidente


Laboratorio Varifarma S.A.
Farm Nelson E. Corazza
Director técnico
Mat. Nad. 8181/ Mat. Prov. 8059