



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-106024325-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-106024325-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KARFIB / CARFILZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / CARFILZOMIB 60 mg; aprobada por Certificado N° 58989.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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 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 Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KARFIB / CARFILZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / CARFILZOMIB 60 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-06099574-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-06099626-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58989, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2023-106024325-APN-DGA#ANMAT

Js

rp

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.02.06 17:13:19 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.06 17:13:22 -03:00

Información para el paciente
KARFIB
CARFILZOMIB 60 mg

Polvo liofilizado para inyectable
Uso intravenoso

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento y cada vez que obtiene una nueva prescripción, ya que puede haber nueva información.

Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico.

¿Qué es KARFIB y para qué se utiliza?

KARFIB contiene Carfizomib como principio activo.

KARFIB es un tipo de medicamento que se utiliza para tratar a pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

KARFIB es un inhibidor del proteosoma, lo cual puede conducir a una excesiva acumulación de proteínas dentro de las células. Los proteosomas juegan un papel importante en la función y crecimiento de las células al descomponer las proteínas que están dañadas o que ya no se necesitan. En algunas células, KARFIB puede causar la muerte celular, especialmente en las células cancerosas, ya que son más propensas a contener una mayor cantidad de proteínas anormales.

KARFIB puede ser administrado a usted solo, en combinación con daratumumab y dexametasona, lenalidomida y dexametasona, o solamente con dexametasona. Daratumumab, lenalidomida y la dexametasona son otros medicamentos utilizados para tratar el mieloma múltiple.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre KARFIB?

Advertencias y precauciones

Antes de que reciba KARFIB, su médico necesita saber si usted tiene alguno de los problemas que se enumeran a continuación. Usted podría necesitar pruebas adicionales para comprobar que su corazón, riñones e hígado están funcionando correctamente.

- Problemas del corazón, incluyendo historia de dolor del pecho (angina de pecho), ataque al corazón, ritmo cardíaco irregular, alta presión sanguínea o si alguna vez ha recibido una medicina para el corazón.
- Problemas pulmonares, incluyendo falta de aire en reposo o con actividad (disnea).
- Problemas renales, incluyendo insuficiencia renal o si alguna vez ha recibido diálisis.
- Problemas del hígado, incluyendo un historial de hepatitis, hígado graso, o si alguna vez le han dicho que su hígado no está funcionando correctamente.
- Sangrado inusual, incluyendo moretones espontáneos, sangrado de una lesión, como el de un corte que no deja de sangrar en un tiempo prudencial, o sangrado interno lo que podría indicar que las plaquetas están bajas.
- Coágulos en sus venas (trombosis).
- Dolor en piernas o brazos o hinchazón (que podrían ser síntomas de presencia de coágulos sanguíneos en las venas profundas de las piernas o los brazos), dolor en el pecho o dificultad respiratoria (que podrían ser síntomas de presencia de coágulos de sangre en los pulmones).
- Cualquier otra enfermedad grave para la que haya sido hospitalizado o recibido alguna
- Cualquier otra condición médica importante por la cual fue hospitalizado o recibió medicamentos.

Síntomas de las que podría necesitar estar al tanto

KARFIB puede empeorar algunas condiciones o causar efectos secundarios graves. Informe inmediatamente a su médico si presenta algo de lo mencionado a continuación:

- Dolor en el pecho, dificultad para respirar o si hay hinchazón de los tobillos y pies. Informe cuales pueden ser síntomas de problemas del corazón.
- Dificultad para respirar, incluyendo falta de aire en reposo o con actividad o tos (disnea). Respiración rápida, sensación de no poder respirar suficiente aire, sibilancias o tos, los cuales pueden ser signos de toxicidad pulmonar.
- Presión arterial extremadamente alta, dolor severo en el pecho, dolor de cabeza severo, confusión, visión borrosa, náuseas y vómitos, o ansiedad severa, lo cuales pueden ser signos de una condición conocida como crisis hipertensiva.

- Dificultad para respirar en actividades diarias o en reposo, latidos irregulares del corazón, pulso acelerado, cansancio, mareos y desmayos, que pueden ser signos de una condición conocida como hipertensión pulmonar.
- Hinchazón de los tobillos, pies o manos, pérdida de apetito, menor paso de orina o análisis de sangre anormales que pueden ser síntomas de problemas renales o insuficiencia renal.
- Un efecto secundario llamado Síndrome de Lisis Tumoral, el cual puede ser causado por la destrucción rápida de las células tumorales que resulta en análisis de sangre anormales y puede causar latidos del corazón irregulares o insuficiencia renal.
- Una reacción a la infusión de Carfilzomib puede incluir los siguientes síntomas: fiebre, escalofríos o temblores, dolor de las articulaciones, dolor muscular, enrojecimiento facial o hinchazón, debilidad, falta de respiración, presión arterial baja, desmayo, rigidez en el pecho o dolor en el pecho.
- Hematomas o sangrado inusual, como un corte que no deja de sangrar en un tiempo prudencial o sangrado interno evidenciable mediante tos con sangre, vomito con sangre, heces oscuras, o sangre roja rutilante en las heces.
- Dolor de pierna (el cual puede ser síntoma de coágulos de sangre en las venas profundas de la pierna), dolor de pecho o dificultad al respirar (el cual puede ser un síntoma de coágulos en los pulmones).
- Problemas hepáticos, incluyendo insuficiencia hepática, que puede causar coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia), dolor abdominal o hinchazón, náuseas o vómitos.
- Sangrado, moretones, debilidad, confusión, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea e insuficiencia renal aguda, que pueden ser señales de una condición de la sangre conocida como microangiopatía trombótica.
- Dolores de cabeza, confusión, convulsiones, pérdida de la visión y presión arterial alta (hipertensión), que pueden ser síntomas de una condición neurológica conocida como Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (*SEPR*).

Usted debe estar atento de ciertos síntomas mientras esta recibiendo KARFIB para reducir el riesgo de cualquier problema.

Su médico lo examinará y revisará su historial médico completo. Usted estará sujeto a un monitoreo cercano durante el tratamiento. Se le realizarán pruebas de sangre antes de iniciar KARFIB, y durante el tratamiento. Esto es para verificar que tiene suficientes células sanguíneas y su hígado y riñones están funcionando adecuadamente. Antes de recibir KARFIB, su médico o profesional de la salud se asegurará de que esta recibiendo suficiente hidratación.

Usted debe leer el prospecto de todos los medicamentos que tome en combinación con KARFIB para que pueda entender la información relacionada con estos medicamentos.

No utilice KARFIB si usted es alérgico al carfilzomib o a cualquiera de los ingredientes de esta medicina.

Otros medicamentos con KARFIB

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

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

Embarazo, lactancia y anticoncepción

Para las mujeres:

No tome Carfilzomib si usted está embarazada o esta tratando de quedar embarazada. El tratamiento con Carfilzomib no ha sido evaluado en mujeres embarazadas. Mientras este recibiendo KARFIB y por 30 días después de terminar el tratamiento, debe utilizar métodos anticonceptivos confiables para asegurarse de no quedar embarazada. Es importante que avise a su medico de la salud si esta embarazada, piensa que puede estar embarazada, o planea quedar embarazada. Si queda embarazada mientras recibe KARFIB, notifique a su profesional de la salud inmediatamente.

No debe recibir KARFIB si esta lactando. No se sabe si Carfilzomib pasa a la leche materna en humanos. Es importante informarle a su medico si esta lactando o planea hacerlo.

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

Para los hombres:

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

Si su pareja se embaraza mientras usted esta recibiendo KARFIB o dentro de los 90 días después de terminar el tratamiento, notifique a su medico de inmediato.

Conducción y uso de maquinas

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

KARFIB contiene sodio

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

Este medicamento contiene 216 mg de sodio por vial de 60 mg. Esto equivale al 11% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada para un adulto.

KARFIB contiene ciclodextrina

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

¿Cómo se administra KARFIB?

KARFIB le será administrado por un profesional de la salud.

La dosis se calculará según su altura y su peso (área de superficie corporal). Su médico o enfermero determinarán la dosis de KARFIB que usted recibe.

KARFIB será infundido en su vena, 2 días seguidos cada semana por 3 semanas, seguido de una semana de tratamiento. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Esto significa que KARFIB será administrado en los días 1,2,8,9,15 y 16 de cada ciclo de 28 días.

Cuando KARFIB se administra con lenalidomida y dexametasona, las dosis en el día 8 y 9 de cada ciclo no se administran a partir del ciclo 13 en adelante.

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

Si tiene otra duda sobre el uso de KARFIB, pregunte a su profesional de la salud.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los experimentarán. Sin embargo, asegúrese de contactar a su profesional de la salud si usted experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos o si usted nota cualquier otro efecto adverso no mencionado aquí.

Signos y síntomas a los que debe estar atento

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

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

entumecimiento o parálisis en un lado de la cara, piernas o brazos, dolor de cabeza intenso y repentino o dificultad de visión o dificultad del habla o dificultad para tragar (deglución)

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

Otros efectos adversos posibles

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

- Infección pulmonar grave (neumonía)
- Infección del tracto respiratorio (infección de las vías respiratorias)
- Recuentos de plaquetas bajos, que puede causar hematomas o hemorragias (trombocitopenia)
- Recuento de glóbulos blancos bajo, que puede disminuir su capacidad de combatir las infecciones y asociarse con fiebre
- Recuento de glóbulos rojos bajo (anemia), que puede causar cansancio y fatiga
- Cambios en los análisis de sangre (disminución de los niveles sanguíneos de potasio, aumento de los niveles sanguíneos de creatinina)
- Disminución del apetito
- Dificultad para dormir (insomnio)
- Dolor de cabeza
- Entumecimiento, hormigueo o disminución de la sensibilidad en las manos y/o los pies
- Mareos
- Presión arterial alta (hipertensión)

- Dificultad para respirar
- Tos
- Diarrea
- Náuseas
- Estreñimiento
- Vómitos
- Dolor de estómago
- Dolor de espalda
- Dolor en las articulaciones
- Dolor en las extremidades, las manos o los pies
- Espasmos musculares
- Fiebre
- Escalofríos
- Hinchazón de las manos, los pies o los tobillos
- Debilidad

- Cansancio (fatiga)

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

- Reacciones a la perfusión
- Insuficiencia y problemas cardíacos incluidos latidos cardíacos rápidos, fuertes o irregulares
- Ataque cardíaco
- Problemas renales, incluida insuficiencia renal
- Coágulos sanguíneos en las venas (trombosis venosa profunda)
- Sofocos
- Coágulos de sangre en los pulmones
- Líquido en los pulmones
- Sibilancias (ruidos al respirar)
- Infección grave, incluida infección en la sangre (sepsis)
- Infección pulmonar
- Problemas hepáticos, incluido un aumento de las enzimas hepáticas en sangre
- Síntomas de tipo gripal (gripe)
- Reactivación del virus de la varicela que puede causar una erupción cutánea y dolor (herpes zóster)
- Infección del tracto urinario (infección de las estructuras que transportan orina)
- Tos que podría incluir opresión en el pecho o dolor, congestión nasal (bronquitis)
- Dolor de garganta
- Inflamación de la nariz y la garganta
- Moqueo en la nariz, congestión nasal o estornudos

- Infección vírica
- Infección del estómago y del intestino (gastroenteritis)
- Sangrado en el estómago e intestinos
- Cambios en los análisis de sangre (disminución de los niveles sanguíneos de sodio, magnesio, proteínas, calcio o fosfatos, aumento de los niveles sanguíneos de calcio, ácido úrico, potasio, bilirrubina, proteína c reactiva o azúcar).
- Deshidratación
- Ansiedad
- Sensación de confusión
- Visión borrosa
- Cataratas
- Presión arterial baja (hipotensión)
- Hemorragia nasal
- Cambios en la voz o ronquera
- Indigestión
- Dolor dental
- Erupción cutánea
- Dolor óseo, dolor muscular y dolor torácico
- Debilidad muscular
- Músculos doloridos
- Picazón en la piel
- Enrojecimiento de la piel
- Aumento de la sudoración
- Dolor
- Dolor, hinchazón, irritación o molestia en el lugar donde recibió la inyección intravenosa
- Zumbido en los oídos (acúfenos)
- Sensación de estar enfermo o malestar general.

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

- Sangrado en los pulmones
- Inflamación en el colon producido por la bacteria *Clostridium difficile*
- Reacción alérgica a Kyprolis
- Fallo multiorgánico
- Reducción del flujo sanguíneo hacia el corazón
- Hemorragia cerebral
- Infarto cerebral
- Dificultad para respirar, respiración rápida y/o la yema de los dedos de las manos y los labios ligeramente azules (síndrome de dificultad respiratoria aguda)

- Hinchazón del revestimiento del corazón (pericarditis), los síntomas incluyen dolor detrás del esternón, a veces difundiéndose al cuello y los hombros, en ocasiones con fiebre
- Acumulación de líquido en el revestimiento del corazón (derrame pericárdico), los síntomas incluyen dolor torácico o presión y dificultad para respirar
- Una obstrucción del flujo de bilis desde el hígado (colestasis), la cual puede causar picazón en la piel, coloración amarillenta de la piel, orina muy oscura y heces muy pálidas
- Perforación del aparato digestivo
- Infección por citomegalovirus
- Infección por el virus de la hepatitis B reactivada (inflamación vírica del hígado)
- Inflamación del páncreas

Comunicación de Efectos Adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Comunicarse con la línea de Farmacovigilancia de la empresa: infomed.argentina@knighttx.com

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

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservación:

Los viales sin abrir deben conservarse en la heladera (entre 2°C y 8°C). conservar el vial en el envase original para protegerlo de la luz.

KARFIB es para un solo uso. Cualquier producto sin utilizar o material de desperdicio debe no desecharse por los desagües. De esta forma, ayudara a proteger el medio ambiente.

No utilice KARFIB después de la fecha de caducidad impresa en el vial y caja.

INFORMACION ADICIONAL

KARFIB ha sido prescripto por un médico y le será administrado por un médico y otro profesional de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de KARFIB?

Ingrediente activo: Carfilzomib, después de la reconstitución KARFIB contiene 2 mg/ml de carfilzomib.

Ingredientes inactivos: Sulfobutileter beta-ciclodextrina. Ácido cítrico e hidróxido de sodio. Este medicamento no contiene lactosa ni gluten.

Presentación:

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

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

**“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y
no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 58.989

LABORATORIO LKM S.A.

Montevideo 589, Piso 4°, CABA

Directora Técnica: Yanina Sanchez– Farmacéutica

Elaboración: Gral. Villegas 1510, San Justo, Prov. de Buenos Aires

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Fecha última revisión...../...../.....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-106024325 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.17 20:43:30 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.17 20:43:31 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

KARFIB

CARFILZOMIB 60 mg

Polvo liofilizado para inyectable
Sólo para uso intravenoso

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Carfilzomib 60,0 mg
Sulfobutileter beta-ciclodextrina 3000,0 mg
Ácido cítrico anhidro 57,7 mg
Hidróxido de Sodio 0,1 N c.s.p. pH 3,0 – 3,6

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Código ATC: L01XX45.

INDICACIONES.

Mieloma Múltiple Refractario o recurrente:

- Carfilzomib en combinación con daratumumab y dexametasona o con lenalidomida más Dexametasona o con dexametasona sola está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple refractario o recurrente que han recibido una a tres líneas previas de tratamiento.
- Carfilzomib está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple refractario o recurrente que han recibido una o más líneas previas de tratamiento.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Carfilzomib es un tetrapéptido de la epoxicetona inhibidor del proteosoma que se une irreversiblemente a los sitios activos del proteosoma 20S con tenninal-N que contienen treonina, la partícula del núcleo proteolítico dentro del proteosoma 26S. Carfilzomib tuvo actividades antiproliferativas y proapoptóticas in vitro en células cancerosas sólidas o hematológicas. Según bibliografía, en animales, carfilzomib inhibió la actividad del proteosoma en sangre y tejidos y retrasó el desarrollo de los tumores en modelos de mieloma múltiple, hematológicos y tumores sólidos.

Farmacodinamia

La administración de Carfilzomib por vía intravenosa dio como resultado la supresión de la actividad tipo quimotripsina del proteosoma (CT-L) en sangre 1 hora después de la primera dosis.

Las dosis de carfilzomib ≥ 15 mg/m² con o sin lenalidomida y dexametasona indujeron una inhibición del $\geq 80\%$ de la actividad CT-L del proteosoma. Adicionalmente, la administración intravenosa de carfilzomib 20 mg/m² como agente único, resultó en la inhibición promedio de las subunidades de polipéptidos de baja masa molecular 2 (LMP2) y del complejo multicatalítico de endopeptidasa tipo-1 (MECLJ) del proteosoma en el rango del 26% al 32% y del 41% al 49%, respectivamente.

La inhibición del proteosoma se mantuvo durante ≥ 48 horas luego de la primera dosis de carfilzomib para cada semana de dosificación.

Farmacocinética

Absorción: los valores de Cmax y ABC medias luego de una infusión de Carfilzomib por vía intravenosa de 2 a 10 minutos de 27 mg/m², fueron de 4232 ng/ml (49%) y 379 ng•hr/ml (25%), respectivamente. Luego de repetidas dosis de Carfilzomib a 15 y 20 mg/m², la exposición 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.

Después de una infusión de 30 minutos de una dosis de 56 mg/m², el ABC (CV%) media de 948 ng•hr/mL (34%) fue aproximadamente el doble de lo observado después de una infusión de 2 a 10 minutos a una dosis de 27 mg/m² con una media (CV%) de 379 ng•hr/mL (25%). La (CV%) Cmax media de 2.079 ng/mL (44%) seguida de una infusión de 30 minutos de una dosis de 56 mg/m² fue menor en comparación a la dosis de 27 mg/m² durante una infusión de 2 a 10 minutos con una media (CV%) de 4.232 ng/mL (49%).

A dosis entre 20 y 56 mg/m², se observó un incremento dependiente de la dosis en la exposición a cualquiera de las duraciones de infusión.

Distribución: el volumen de distribución promedio en condiciones estables de una dosis de 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.

Biotransformación: Carfilzomib es 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. Carfilzomib se elimina principalmente por medio del metabolismo con la excreción posterior de sus metabolitos en la orina.

Poblaciones Especiales

Edad, Género y Raza: No se observaron diferencias significativas clínicamente, en la farmacocinética de Carfilzomib en función de la edad, género y raza.

Insuficiencia hepática: Según bibliografía, la farmacocinética de carfilzomib fue estudiada en pacientes con neoplasias avanzadas recidivantes o progresivas con insuficiencia hepática crónica leve (bilirrubina > 1 a $1,5 \times$ LSN (Límite Superior Normal) o AST (Aspartato aminotransferasa) $> LSN$) o moderada (bilirrubina $> 1,5$ a $3 \times$ LSN) en relación con aquellos con función hepática normal.

Comparado a pacientes con función hepática normal, pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada tuvieron aproximadamente un ABC de carfilzomib 50% más alto.

La farmacocinética de carfilzomib no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina $> 3 \times$ LSN y cualquier AST).

Insuficiencia renal: Según bibliografía, la farmacocinética de carfilzomib fue estudiada en pacientes con mieloma múltiple recidivante con función renal normal; insuficiencia renal leve, moderada y grave; y pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ERFT) que requieren hemodiálisis.

Exposiciones de carfilzomib (ABC y Cmax) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave fueron muy similares a aquellos con función renal normal. Relativo a pacientes con función renal

normal, pacientes con ERFT en hemodiálisis mostraban un ABC de carfilzomib 33% más alto. No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal basal.

Citocromo P450: Según estudio publicado *in vitro*, donde se 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.

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

Interacciones Medicamentosas: Carfilzomib es metabolizado primariamente a través de las actividades de las peptidasas y epóxido hidrolasas y, como resultado, es poco probable que el perfil farmacocinético de carfilzomib se vea afectado por la administración concomitante de inhibidores e inductores de citocromo P450.

No se espera que carfilzomib influya la exposición de otros fármacos.

DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD

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 *in vitro* (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

Según bibliografía, 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 aquéllos 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 (glomérulo nefropatía, 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

V.04

Precauciones en la administración

Hidratación

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. La hidratación recomendada incluye tantos líquidos orales (30 ml por kg al menos 48 horas antes del ciclo 1, en el Día 1) y líquidos por vía intravenosa (250 ml a 500 ml de líquidos intravenosos apropiados antes de cada dosis en el ciclo 1). Administre entre 250 ml y 500 ml de líquidos intravenosos adicionales, si fuera necesario, tras la administración de Carfilzomib.

Se debe continuar la hidratación oral y/o intravenosa, según sea necesario, en los ciclos posteriores. Todos los pacientes deben ser monitoreados por evidencia de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades individuales de cada paciente, especialmente en pacientes con o en riesgo de insuficiencia cardíaca.

Monitoreo de Electrolitos

Se debe monitorear los niveles de potasio sérico regularmente durante el tratamiento con Carfilzomib.

Premedicaciones

Premedicar al paciente con la dosis recomendada de dexametasona por vía oral o intravenosa por lo menos 30 minutos (pero no más de 4 horas) antes de todas las dosis de Carfilzomib durante el ciclo 1 para reducir la incidencia y severidad de las reacciones de la infusión. Volver a administrar la premedicación con dexametasona (4 mg por vía oral o intravenosa) si estos síntomas se presentan durante los ciclos subsiguientes.

Administración

Carfilzomib se administra en una bolsa intravenosa de 50 ml o 100 ml de Dextrosa para inyectable al 5%, grado USP. Infundir durante 10 o 30 minutos dependiendo del régimen de dosis de Carfilzomib.

No administrar en forma de bolo. Enjuague la línea de administración intravenosa con solución salina normal o dextrosa al 5%, USP inmediatamente antes y después de la administración de Carfilzomib. No mezcle Carfilzomib o administre como una infusión con otros medicamentos.

Cálculo de dosis: Calcular la dosis de Carfilzomib teniendo en cuenta el área de superficie corporal (ASC) real del paciente al inicio. En los pacientes con una ASC superior a 2,2 m² calcular la dosis con base a una superficie corporal de 2,2 m². No es necesario efectuar ajustes de la dosis para variaciones en el peso inferiores o equivalentes al 20%.

Trombopprofilaxis: La trombopprofilaxis está recomendada para aquellos pacientes que están siendo tratados con Carfilzomib más dexametasona o con lenalidomida más dexametasona. El régimen de la trombopprofilaxis se debe basar en una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

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

Pacientes con hemodiálisis

Se debe administrar Carfilzomib luego del tratamiento de hemodiálisis.

Régimen de dosis recomendado

Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona

Para el régimen combinado de Carfilzomib con lenalidomida y dexametasona, se debe administrar

Carfilzomib por vía intravenosa como una infusión de 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 días), según se indica en la Tabla 1. Cada período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento.

La dosis inicial recomendada de Carfilzomib es 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 de 60 mg) el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, las dosis de los Días 8 y 9 deben omitirse.

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

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

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

Tabla 1: Carfilzomib 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
Carfilzomib (mg/m ²) ^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg /día										
	Ciclos 2 al 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3–7	Día 8	Día 9	Días 10–14	Día 15	Día 16	Días 17–21	Día 22	Días 23–28
Carfilzomib (mg/m ²) ^a	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg /día										
	Ciclos 13 en adelante										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3–7	Día 8	Día 9	Días 10–14	Día 15	Día 16	Días 17–21	Día 22	Días 23–28
Carfilzomib (mg/m ²) ^a	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg /día										

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

Carfilzomib en combinación con dexametasona

Para el régimen de combinación con dexametasona, se debe administrar Carfilzomib por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas (días 1,2,8,9,15,y 16) seguidas por un periodo de reposo de 12 días (días 17 a 28) como se muestra en la Tabla 2. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento.

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

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

Cuando Carfilzomib se combina con dexametasona sola, Se toman en una sola dosis 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa los días 1,2,8,9,15,16,22 y 23 de los ciclos de 28 días. Administrar dexametasona 30 minutos 4 horas antes de tomar Carfilzomib.

Tabla 2: Carfilzomib combinación con dexametasona sola

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

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

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

Carfilzomib en combinación con daratumumab y dexametasona

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

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

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

La dexametasona se administra a una dosis de 20 mg por vía oral o intravenosa en los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16, y a una dosis de 40 mg por vía oral o intravenosa en el día 22 de cada ciclo de 28 días. En el caso de los pacientes de > 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa

semanalmente después de la primera semana. Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que Carfilzomib

Daratumumab puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea.

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

Como alternativa, daratumumab puede administrarse por vía subcutánea a una dosis de 1800 mg en los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 1 y en los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2; después, cada 2 semanas durante 4 ciclos (ciclos del 3 al 6) y, a continuación, cada 4 semanas en los ciclos restantes o hasta la progresión de la enfermedad.

Tabla 3. Carfilzomib en combinación con dexametasona y Daratumumab

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
Carfilzomib (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (por vía intravenosa O subcutánea)												
Administración Iv. (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Administración s.c. (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-

	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
Carfilzomib (mg/m ²) ^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg) ^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (por vía intravenosa O subcutánea)												
Administración I.v. (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Administración s.c. (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	Ciclos 3-6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
Carfilzomib (mg/m ²) ^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg) ^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (por vía intravenosa O subcutánea)												
Administración I.v. (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
Administración s.c. (mg)	1800	-	-	-	-	-	1800	-	-	-	-	-
	Ciclo 7 y todos los siguientes ciclos											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
carfilzomib (mg/m ²) ^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg) ^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (por vía intravenosa O subcutánea)												
Administración I.v. (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Administración s.c. (mg)	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- El tiempo de perfusión es de 30 minutos y se mantiene constante a lo largo del tratamiento.
- En el caso de los pacientes de >75 años, la dexametasona se administra en una dosis semanal de 20 mg por vía oral o intravenosa después de la primera semana.

Medicación concomitante

Se debe considerar la profilaxis antivírica en pacientes tratados con Carfilzomib para disminuir el riesgo de reactivación del herpes zóster (ver sección Reacciones adversas).

Se recomienda a los pacientes que reciben tratamiento con Carfilzomib en combinación con V.04

daratumumab y dexametasona, con lenalidomida y dexametasona o con dexametasona sola medidas profilácticas antitrombóticas, de acuerdo con la evaluación de los riesgos subyacentes y el estatus clínico de los pacientes. Para otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios, como el uso de profilaxis con antiácidos, consultar la Ficha Técnica actual de lenalidomida y dexametasona.

Los pacientes tratados con Carfilzomib en combinación con daratumumab y dexametasona deben recibir medicación previa a la perfusión para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión de daratumumab.

Consulte la ficha técnica 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 (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

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

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

Modificaciones de la dosis recomendada

Se debe modificar la dosis según la toxicidad de carfilzomib. Las acciones recomendadas y las modificaciones de la dosis se presentan en la tabla 4. Las reducciones de dosis se muestran en la tabla 5.

Tabla 4. Modificaciones de la dosis durante el tratamiento con Carfilzomib

Toxicidad Hematológica	Acción Recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Recuento absoluto de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo) 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera hasta $\geq 0,5 \times 10^9/l$, continuar al mismo nivel de dosis Para las disminuciones posteriores a $< 0,5 \times 10^9/l$, seguir las mismas

	recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar Carfilzomib ^a
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia febril • Recuento absoluto de neutrófilos < 0,5 × 10⁹/l y una temperatura oral > 38,5°C o dos lecturas consecutivas de > 38,0°C durante 2 horas 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis • Si el recuento absoluto de neutrófilos vuelve al valor inicial y la fiebre se resuelve, reanudar con el mismo nivel de dosis
Recuento plaquetario <10×10 ⁹ /l o signos de hemorragia con trombocitopenia (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis • Si se recupera hasta ≥ 10 × 10⁹/l y/o se controla la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis • Para las disminuciones posteriores a < 10 × 10⁹/l, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar Carfilzomib^a
Toxicidad no Hematológica (renal)	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica equivalente o superior a 2 × basal; o • Aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (o disminución del aclaramiento de creatinina a ≤ 50% del nivel inicial) o necesidad de diálisis (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo) 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis y continuar controlando la función renal (creatinina sérica o aclaramiento de creatinina) <ul style="list-style-type: none"> ○ Carfilzomib se debe retomar cuando la función renal se haya recuperado dentro de un 25% del valor inicial; considerar reanudar con la reducción de 1 nivel de dosis^a • Para los pacientes sometidos a diálisis que reciben Carfilzomib, 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 (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo) 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender hasta que desaparezca o vuelva al valor inicial • Considerar reiniciar el siguiente tratamiento programado con 1 reducción del nivel de dosis^a

a. Ver Tabla 5 para reducciones de dosis

Tabla 5. Reducción de dosis de Carfilzomib

<u>Régimen</u>	<u>Dosis de Carfilzomib</u>	<u>Primera reducción de la dosis de Carfilzomib</u>	<u>segunda reducción de la dosis de Carfilzomib</u>	<u>tercera reducción de la dosis de Carfilzomib</u>
Carfilzomib, lenalidomida, y	<u>27 mg/m²</u>	<u>20 mg/m²</u>	<u>15 mg/m²</u> ^a	

V.04

<u>dexametasona</u>				
<u>Carfilzomib y dexametasona</u>	<u>56 mg/m²</u>	<u>45 mg/m²</u>	<u>36 mg/m²</u>	<u>27 mg/m² a</u>
<u>Carfilzomib, daratumumab y dexametasona</u>	<u>56 mg/m²</u>	<u>45 mg/m²</u>	<u>36 mg/m²</u>	<u>27 mg/m² a</u>

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

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

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

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

Insuficiencia hepática

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

La farmacocinética de carfilzomib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos disponibles, no se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Sin embargo, se ha notificado una incidencia mayor de sujetos con anomalías en la función hepática, acontecimientos adversos \geq grado 3 o graves en pacientes con insuficiencia hepática previa leve o moderada, comparado con pacientes con una función hepática normal (ver las secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas). Las enzimas hepáticas y la bilirrubina se deben evaluar al inicio del tratamiento y controlar mensualmente durante el tratamiento con carfilzomib,

V.04

independientemente de los valores basales y se deben realizar modificaciones apropiadas en las dosis, basadas en la toxicidad (ver tabla 4). Se debe prestar una atención especial a pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, en vista de los datos muy limitados de eficacia y seguridad en esta población.

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 (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Carfilzomib se administra por vía intravenosa como perfusión. La dosis de $20/27 \text{ mg/m}^2$ se administra durante 10 minutos. La dosis de $20/56 \text{ mg/m}^2$ se debe administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar Carfilzomib como pulso o bolo intravenoso.

El catéter de administración intravenosa se debe lavar con una solución normal de cloruro de sodio o solución inyectable de glucosa al 5% inmediatamente antes y después de la administración de Carfilzomib.

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

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Carfilzomib en Monoterapia

Carfilzomib se administra por vía intravenosa como una infusión de 10 o 30 minutos dependiendo el régimen a continuación:

Régimen de $20/27 \text{ mg/m}^2$ – vía infusión de 10 minutos

Para monoterapia usando el régimen de $20/27 \text{ mg/m}^2$, se debe administrar Carfilzomib por vía intravenosa como infusión de 10 minutos. En los ciclos 1 a 12, administrar Carfilzomib en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguidas de un período de descanso de 12 días, según se indica en la Tabla 3. Cada período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento. A partir del Ciclo 13, las dosis de los Días 8 y 9 deben omitirse. Premedicar con 4 mg de dexametasona vía oral o intravenosa de 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de Carfilzomib en el Ciclo 1, luego si es necesario para prevenir reacciones a la infusión. La dosis inicial recomendada de Carfilzomib es de 20 mg/m^2 en el Ciclo 1, en los Días 1 y 2. Si se tolera, la dosis se debe aumentar a 27 mg/m^2 el Día 8 del Ciclo 1. Puede continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Tabla 3: Carfilzomib como monoterapia (Infusión de 10 minutos)

Carfilzomib (mg/m ²) ^a :	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3–7	Día 8	Día 9	Días 10–14	Día 15	Día 16	Días 17–21	Días 22–28
	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
Carfilzomib (mg/m ²):	Ciclos 2 al 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
	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
Carfilzomib (mg/m ²):	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
	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

^a Se requiere premedicación con dexametasona para cada dosis de Carfilzomib en el ciclo 1.

Régimen de 20/56 mg/m² – vía infusión de 30 minutos

Para monoterapia usando el régimen de 20/56 mg/m², se debe administrar Carfilzomib por vía intravenosa como infusión de 30 minutos. En los ciclos 1 a 12, administrar Carfilzomib en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguidas de un período de descanso de 12 días, según se indica en la Tabla 4. Cada período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento. A partir del Ciclo 13, las dosis de los Días 8 y 9 deben omitirse. Premedicar con 8 mg de dexametasona vía oral o intravenosa de 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de Carfilzomib en el Ciclo 1, luego si es necesario para prevenir reacciones a la infusión. La dosis inicial recomendada de Carfilzomib es 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. Puede continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Tabla 4: Carfilzomib como monoterapia (Infusión de 30 minutos)

Carfilzomib (mg/m ²) ^a :	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3–7	Día 8	Día 9	Días 10–14	Día 15	Día 16	Días 17–21	Días 22–28
	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-

Carfilzomib (mg/m ²):	Ciclos 2 al 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
	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-

Carfilzomib (mg/m ²):	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
	56	56	-	-	-	-	56	56	-	-

^a Se requiere premedicación con dexametasona para cada dosis de Carfilzomib en el ciclo 1.

Modificaciones de la dosis en base a la toxicidad

Se debe modificar la dosis con base en la toxicidad. Las acciones recomendadas y las modificaciones de la dosis se presentan en la Tabla 5. Las reducciones de los niveles de dosis se muestran en la tabla 6. Para información para prescribir lenalidomida y dexametasona respectivamente para las recomendaciones en la dosis.

Tabla 5: Modificaciones de la dosis en base a la toxicidad^a durante el tratamiento con Carfilzomib

Toxicidad hematológica	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Recuento absoluto de neutrófilos < 0,5 x10⁹/L 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis Si se recupera hasta ≥ 0,5 x10⁹/l, continuar al mismo nivel de dosis Para disminuciones posteriores a < 0,5 x10⁹/l, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar una reducción del nivel de la dosis al reiniciar Carfilzomib^a
<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril RAN menor a 0,5 x 10⁹/L y una temperatura oral mas de 38,5°C o dos lecturas consecutivas de mas de 38,0°C por dos horas. 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis Si el RAN regresa al valor basal y se resuelve la fiebre, reiniciar al mismo nivel de dosis.
<ul style="list-style-type: none"> Recuento plaquetario <10x10⁹/l o signos de sangrado con trombocitopenia 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis Si se recupera hasta ≥ 10 x10⁹/l y/o se controla el sangrado, continuar al mismo nivel de dosis Para disminuciones posteriores a < 10 x10⁹ /l, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar una reducción del nivel de la dosis al reiniciar Carfilzomib^a

Toxicidad renal	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica $\geq 2 \times$ basal, o • Clearance de creatinina < 15 ml/min, o Clearance de creatinina $\leq 50\%$ del nivel basal) o necesidad de hemodiálisis 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis y continuar controlando la función renal (creatinina sérica o clearance de creatinina) • Si se atribuye a Carfilzomib, reanudar la terapia cuando la función renal se haya recuperado dentro de un 25% de la línea basal; considerar reanudar con la reducción de 1 nivel de dosis^a • Si no se atribuye a Carfilzomib, la terapia podrá reanudarse de acuerdo con el criterio del médico. • Para los pacientes sometidos a hemodiálisis que reciben Carfilzomib, la dosis se debe administrar después del procedimiento de hemodiálisis.
Otra toxicidad no hematológica	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> • Todas las otras toxicidades no hematológicas graves y potencialmente mortales^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender hasta que desaparezca o vuelva a la línea basal. • Considerar reiniciar el siguiente tratamiento programado con 1 reducción del nivel de dosis^a

^a Ver tabla 6 para reducciones de niveles de dosis.

^bCTCAE Grados 3 y 4.

Tabla 6: Reducciones del nivel de Dosis para Carfilzomib

Régimen	Dosis	Reducción de la primera dosis	Reducción de la segunda dosis	Reducción de la tercera dosis
Carfilzomib, Lenalidomida y Dexametasona o monoterapia (20/27 mg/m ²)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ²	-
Carfilzomib, y Dexametasona o monoterapia (20/56 mg/m ²)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ²

Nota: los tiempos de infusión permanecen sin cambios durante la reducción de la dosis.

Si los síntomas persisten, interrumpa el tratamiento con Carfilzomib.

Modificaciones de la dosis para uso en la insuficiencia hepática

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

Dosificación en Pacientes con Enfermedad Renal en etapa terminal

Para pacientes con insuficiencia renal terminal que estén en diálisis, se debe administrar Carfilzomib después de la hemodiálisis.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones generales

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

V.04

Reconstitución y preparación para administración intravenosa

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

Los viales sin abrir son estables hasta la fecha indicada en el envase cuando se conservan en su envase original a una temperatura entre 2°C a 8°C.

La solución reconstituida contiene una concentración de Carfilzomib igual a 2 mg/ml. Lea todas las instrucciones de preparación antes de la reconstitución. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente antes de administrarse para detectar partículas y cambios de color, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Pasos para la reconstitución/preparación:

- 1) Calcular la dosis (mg/m^2) y cantidad de viales de Carfilzomib necesarios, utilizando el área de superficie corporal del paciente (ASC) al inicio. Los pacientes con un ASC mayor a $2,2 \text{ m}^2$ deben recibir una dosis basada en una superficie corporal de $2,2 \text{ m}^2$. No es necesario efectuar ajustes de la dosis para cambios de peso $\leq 20\%$.
- 2) Retirar el vial del refrigerador inmediatamente antes de su utilización
- 3) Reconstituir asépticamente cada uno de los viales mediante la inyección lenta de 29 ml de agua estéril para inyección, dirigiendo la solución hacia la cara interna del vial para reducir la formación de espuma.



- 4) 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 5 minutos aproximadamente, hasta que la espuma desaparezca.
- 5) Visualmente inspeccione para detectar partículas y cambios de color antes de su administración. La solución reconstituida es una solución transparente e incolora. No utilizar el producto reconstituido si se observa algún tipo de alteración del color o material particulado.
- 6) Desechar la porción no utilizada que queda en el vial. No juntar porciones no utilizables de otros viales. No debe administrar más de una dosis por vial.
- 7) Carfilzomib se puede administrar directamente por infusión intravenosa o como opción se

puede administrar en una bolsa intravenosa de 50 a 100 ml con Dextrosa para inyectable al 5%, grado USP. No administre como una inyección o bolo intravenoso.

8) Al administrar por medio de una bolsa intravenosa, extraer la dosis calculada [ver *posología*] del vial y diluir en la bolsa intravenosa de 50 o 100 ml de Dextrosa para Inyectable al 5% USP.

La estabilidad del reconstituido a diferentes temperaturas y conforme a las condiciones del envase se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7: Estabilidad del reconstituido

Condiciones de almacenamiento del reconstituido	Estabilidad ^a por envase		
	Vial	Jeringa	Bolsa IV ^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

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Mujeres en periodo de lactancia

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Carfilzomib se administra en combinación con otros medicamentos, por lo que se debe consultar los prospectos de aquellos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Carfilzomib.

Lenalidomida se utiliza en combinación con Carfilzomib, por lo que se debe prestar especial atención a los requisitos de lenalidomida sobre pruebas y prevención del embarazo. (Ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia)

Trastornos Cardíacos

Luego de la administración de Carfilzomib, según estudios publicados se observó empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o la aparición de nuevos casos (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, disminución de la fracción de eyección), isquemias miocárdicas e infartos de miocardio. Se produjeron fallecimientos por paro cardíaco en el periodo de un día tras la administración de Carfilzomib, también hubo casos de insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio con desenlace mortal. (Para consultar los efectos potenciales relacionados con la dosis, ver sección Reacciones Adversas)

Si bien se requiere una hidratación adecuada antes de administrar la dosis en el ciclo 1, todos los pacientes deben ser controlados para detectar signos de sobrecarga de volumen, especialmente aquellos con riesgo de insuficiencia cardíaca. El volumen total de líquidos se debe ajustar según se indique clínicamente en pacientes con insuficiencia cardíaca previa o con riesgo de insuficiencia cardíaca (Ver sección Posología y forma de administración)

Suspender el tratamiento con Carfilzomib en caso de eventos cardíacos de grado 3 ó 4 hasta que se alcance la recuperación y evalúe si retomar el tratamiento reduciendo la dosis a nivel 1 de dosis en función de una evaluación de riesgos/beneficios. (Ver sección Posología y forma de administración)

El riesgo de insuficiencia cardíaca aumenta en pacientes ≥ 75 años. El riesgo de insuficiencia cardíaca también

V.04

aumenta en los pacientes asiáticos.

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

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

Cambios en el Electrocardiograma

Según estudios publicados, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT en ensayos clínicos y posteriores a la comercialización. Se han notificado casos de taquicardia ventricular en pacientes que reciben Kafib

Toxicidad Pulmonar

Según publicaciones, se reportaron casos de pacientes que recibían Carfilzomib con 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 el tratamiento con Carfilzomib hasta que estos eventos se hayan resuelto y considerar el reinicio del tratamiento en función de la evaluación del balance riesgo/beneficio. (ver sección Posología y forma de administración)

Hipertensión Pulmonar

En estudios publicados se notificó hipertensión pulmonar en los pacientes tratados con Carfilzomib. Algunos de estos acontecimientos fueron mortales. Evaluar, según corresponda. Suspender Carfilzomib en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o se recupere el valor inicial y considerar si se debe reiniciar el tratamiento con Carfilzomib en función de la evaluación del balance riesgo/beneficio. (ver sección Posología y forma de administración)

Disnea

En estudios publicados se notificaron casos de disnea en pacientes tratados con Carfilzomib. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo insuficiencia cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender Carfilzomib en caso de disnea de grado 3 y 4 hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar el tratamiento con Carfilzomib en función de la evaluación del beneficio/riesgo. (ver sección Posología y forma de administración y Reacción Adversa)

Hipertensión

Según estudios, se observaron casos de hipertensión incluyendo crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva en pacientes tratados con Carfilzomib. Algunos de estos eventos fueron mortales. Según estudios clínicos, se notificaron casos de hipertensión con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Carfilzomib en combinación con daratumumab. Se debe controlar la presión arterial antes de comenzar el tratamiento y durante el mismo. Todos los pacientes deben evaluados en forma rutinaria para detectar

V.04

la hipertensión mientras reciben Carfilzomib y deben ser tratados según sea necesario. Si la hipertensión no puede controlarse, se debe reducir la dosis de Carfilzomib. En caso de crisis hipertensivas, suspender el tratamiento hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar el tratamiento con Carfilzomib en función de la evaluación del beneficio/riesgo. (ver sección Posología y forma de administración)

Insuficiencia Renal Aguda

En estudios clínicos publicados, se han notificado eventos adversos de insuficiencia renal aguda. Algunos de estos eventos fueron fatales. Se notificaron casos de insuficiencia renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple en recaída avanzado y refractario que recibieron Carfilzomib en monoterapia. En estudios publicados, la incidencia de afectos adversas de insuficiencia renal aguda fue mayor en sujetos con un aclaramiento de creatinina basal menor, que en sujetos con un aclaramiento de creatinina basal mayor. Para la mayoría de los pacientes, el aclaramiento de creatinina fue estable con el tiempo. La función renal debe ser controlada, como mínimomensualmente o de acuerdo con las guías aceptadas de la práctica clínica especialmente en pacientes con menor aclaramiento de creatinina basal. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda. (ver sección Posología y forma de administración)

Síndrome de Lisis Tumoral

En los estudios publicados 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 una elevada carga tumoral tienen un mayor riesgo de SLT. Es preciso asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de Carfilzomib en el ciclo 1, y en los ciclos posteriores si fuese necesario (ver sección Posología y forma de administración). 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, incluyendo la determinación regular de los electrolitos séricos y tratarlos inmediatamente. Se debe suspender el tratamiento con Carfilzomib hasta que se resuelva el SLT. (ver sección Posología y forma de administración).

Reacciones a la Perfusión

Se han notificado, según estudios publicados, 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, bradicardia, opresión en el pecho o angina de pecho. Estas reacciones pueden aparecer inmediatamente o hasta 24 horas después de la administración de Carfilzomib. Se debe administrar dexametasona antes de Carfilzomib para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones. (ver sección Posología y forma de administración)

Trombosis Venosa

Según bibliografía, se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar con desenlaces mortales en pacientes que recibieron Carfilzomib. Se debe hacer un seguimiento a aquellos pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluidas trombosis previas. Se debe intentar reducir todos los factores de riesgo que son modificables (p. ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se debe prestar mucha atención a la administración

concomitante de otros agentes que puedan incrementar el riesgo de trombosis (p. ej. agentes eritropoyéticos o terapia hormonal sustitutiva). Se debe advertir a pacientes y médicos que estén atentos 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 en el pecho, hemoptisis, dolor o hinchazón en piernas o brazos.

Se recomienda implementar medidas profilácticas antitrombóticas, de acuerdo con la evaluación individual del balance riesgo/beneficio.

Hemorragia y Trombocitopenia

Se han notificados casos de Hemorragia (Por ejemplo, hemorragia gastrointestinal, pulmonar e intracraneal) en pacientes tratados con Carfilzomib, asociados con mayor frecuencia a trombocitopenia, algunos han sido mortales. Ver sección reacciones Adversas.

Carfilzomib produce trombocitopenia con nadir plaquetario observado en el día 8 o el día 15 de cada ciclo de 28 días, con recuperación del recuento plaquetario basal al iniciar el nuevo ciclo Ver sección reacciones Adversas. Se debe controlar con frecuencia los recuentos plaquetarios durante el tratamiento con Carfilzomib, y se debe reducir o suspender la dosis según corresponda (Ver posología y forma de Administración).

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

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

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

Toxicidad hepática

Según bibliografía se notificaron casos de insuficiencia hepática, con casos mortales. Carfilzomib puede causar elevaciones de las transaminasas séricas (Ver Reacciones Adversas). Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda (ver Posología y forma de administración). Se deben controlar con regularidad las enzimas hepáticas y la bilirrubina al inicio del tratamiento y mensualmente durante el tratamiento con Carfilzomib, independientemente de los valores iniciales.

Microangiopatía trombótica

Según publicaciones, se notificaron casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico (PTT/SUH) en pacientes que recibieron Carfilzomib. Algunos de estos eventos fueron mortales. Se deben controlar los signos y síntomas de PTT/SUH. Si se sospecha el diagnóstico, se debe suspender Carfilzomib y evaluar a los pacientes.

Si se excluye el diagnóstico de PTT/SUH, se puede reiniciar Carfilzomib.

Se desconoce la seguridad del reinicio del tratamiento con Carfilzomib en pacientes que anteriormente padecieron PTT/SUH.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibían Carfilzomib.

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

Se desconoce la seguridad del reinicio del tratamiento con Carfilzomib en pacientes que anteriormente padecieron SEPR

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (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 carfilzomib. En el caso de los pacientes con serología positiva para el VHB, se debe considerar la profilaxis antivírica. Se debe controlar a estos pacientes para detectar los signos clínicos y de laboratorio de la reactivación del VHB durante el tratamiento y tras la finalización de este.

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

Anticoncepción

Las pacientes en edad fértil (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 mes tras finalizar el tratamiento. Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

Carfilzomib puede reducir la eficacia de anticonceptivos orales (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Contenido en Sodio

El medicamento contiene sodio, debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Carfilzomib 60 mg polvo para solución para perfusión

Este medicamento contiene 216 mg de sodio por vial de 60 mg equivalente a 11% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Contenido en ciclodextrina

Carfilzomib 60 mg polvo para solución para perfusión

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Carfilzomib se metaboliza principalmente por la vía de la peptidasa y el 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.

USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad Fértil /Anticoncepción en hombres y mujeres.

Las pacientes en edad fértil (y/o) sus parejas deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 1 mes posterior a la finalización del tratamiento.

No se puede excluir que la eficacia de los anticonceptivos orales se pueda reducir durante el tratamiento con carfilzomib (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Además, debido a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos asociados a carfilzomib, las mujeres deben evitar el uso de anticonceptivos hormonales asociados con riesgo de trombosis durante el tratamiento con carfilzomib (ver las secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones Adversas). Si algún paciente actualmente está utilizando anticonceptivos orales o algún método de anticoncepción hormonal asociado con riesgo de trombosis, el paciente debe cambiar a un método alternativo de anticoncepción eficaz.

Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos

Embarazo

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

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

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

Lenalidomida es estructuralmente similar a talidomida. Talidomida es una sustancia activa conocida por la teratogénesis en humanos, que causa graves defectos potencialmente mortales en recién nacidos. Si se usa lenalidomida durante el embarazo, es de esperar un efecto teratogénico 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 la ficha técnica actual de lenalidomida.

Lactancia

Se desconoce si Carfilzomib o sus metabolitos se elimina a través de la leche materna. Según sus propiedades farmacológicas no podemos excluir el riesgo en el lactante. Como medida de precaución, la lactancia esta contraindicada durante y por lo menos 2 días después de finalizar el tratamiento.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en animales (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Carfilzomib puede causar daño fetal. Se debe aconsejar a los pacientes de sexo femenino con potencial reproductivo sobre las medidas anticonceptivas eficaces o abstenerse de actividades sexuales para prevenir el embarazo durante el tratamiento con Carfilzomib y durante al menos 30 días después de la finalización de la terapia. Se debe aconsejar a los pacientes de sexo masculino con potencial reproductivo sobre las medidas anticonceptivas eficaces o abstenerse de actividades sexuales para prevenir el embarazo durante el tratamiento con Carfilzomib y por lo menos durante 90 días después de la finalización de la terapia.

Uso pediátrico

Aún no se ha determinado la seguridad y efectividad de Carfilzomib en pacientes pediátricos. No se dispone de datos

Uso geriátrico

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 (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Insuficiencia renal

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

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

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

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

Insuficiencia hepática

Se observaron que los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave se excluyeron de los estudios de Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona o solamente con dexametasona.

La farmacocinética de Carfilzomib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos disponibles, no se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Sin embargo, se ha notificado una incidencia mayor de sujetos con anomalías en la función hepática, acontecimientos adversos \geq grado 3 o graves en pacientes con insuficiencia hepática previa leve o moderada, comparado con pacientes con una función hepática normal (ver las secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas).

Las enzimas hepáticas y la bilirrubina se deben evaluar al inicio del tratamiento y controlar mensualmente durante el tratamiento con carfilzomib, independientemente de los valores basales y se deben realizar modificaciones apropiadas en las dosis, basadas en la toxicidad (ver tabla 4). Se debe prestar una atención especial a pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, en vista de los datos muy limitados de eficacia y seguridad en esta población.

Efectos sobre la capacidad para Conducir y utilizar máquinas

Carfilzomib influye en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Según estudios publicados, se observó fatiga, mareos, desvanecimientos, visión borrosa, somnolencia y/o

ciada de la presión arterial.

Se aconseja que no conduzcan y no utilicen maquinaria en el evento que ellos experimenten alguno de esos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Clasificación de órganos del Sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a ≤1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Infecciones e infestaciones	Neumonía Infección del tracto respiratorio	Sepsis Infección pulmonar Gripe Herpes zóster* Infección del tracto urinario Bronquitis Gastroenteritis Infección vírica Nasofaringitis Rinitis	Colitis por Clostridium difficile Infección por citomegalovirus Reactivación del virus de la hepatitis B	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al medicamento	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Neutropenia Anemia Linfopenia Leucopenia	Neutropenia febril	SUH PTT	Microangiopatía trombótica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia Apetito disminuido	Deshidratación Hiperpotasemia Hipomagnesemia Hiponatremia Hipercalcemia Hipocalcemia	Síndrome de lisis tumoral	

		Hipofosfatemia Hiperuricemia Hipoalbuminemia Hiperglucemia		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad Estado confusional		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Neuropatía periférica Cefalea	Parestesia Hipoestesia	Hemorragia intracraneal Accidente Cerebrovascular SEPR	
Trastornos oculares		Cataratas Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		cardíacos		
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíacas Infarto de miocardio Fibrilación atrial Taquicardia Fracción de eyección disminuida Palpitaciones	Parada cardíaca Cardiomiopatía Isquemia miocárdica Pericarditis Derrame pericárdico Taquicardia ventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Hipotensión Rubefacción	Crisis hipertensiva Hemorragia	Emergencia hipertensiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Embolia pulmonar Edema pulmonar Epistaxis Dolor orofaríngeo Disfonía Sibilancias Hipertensión pulmonar	SDRA Insuficiencia respiratoria aguda Hemorragia pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial Neumonitis	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Diarrea Estreñimiento Dolor abdominal Náuseas	Hemorragia gastrointestinal Dispepsia Dolor dental	Perforación gastrointestinal Pancreatitis aguda	

Clasificación de órganos del Sistema MedDRA	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (>1/1000 a <1/100)	Raras (>1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos hepatobiliares		Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la aspartato aminotransferasa Gamma-glutamilttransferasa incrementada Hiperbilirrubinemia	Insuficiencia hepática Colestasis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Prurito Eritema Hiperhidrosis		Angioedema
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda Artralgia Dolor en una extremidad Espasmos musculares	Dolor Musculoesquelético Dolor torácico Musculoesquelético Dolor óseo Mialgia Debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios	Creatinina elevada en sangre	Lesión renal aguda Insuficiencia renal Alteración renal Disminución del aclaramiento renal de creatinina		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Edema periférico Astenia Fatiga Escalofríos	Dolor torácico Dolor Reacciones en la zona de perfusión Enfermedad de tipo gripal Malestar general	Síndrome de disfunción multiorgánica	
Exploraciones complementarias		Proteína C reactiva elevada Ácido úrico elevado en sangre		
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Reacción asociada a una perfusión		

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Comunicarse con la línea de Farmacovigilancia de la empresa:

infomed.argentina@knighthtx.com

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

Sobredosificación

Según bibliografía, se reportaron eventos agudos de escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia y linfopenia después de administrar 200 mg de carfilzomib administrados por un error. Se desconoce el antídoto específico para la sobredosificación con carfilzomib.

En caso de sobredosis, se debe controlar al paciente para detectar específicamente las reacciones adversas debidas a Carfilzomib descritas en la sección Reacciones Adversas.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o concurra al hospital

más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

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

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

Recomendaciones para el paciente

Con anterioridad al tratamiento, analice e informe a los pacientes los siguientes aspectos:

Trastornos cardiacos: se debe aconsejar a los pacientes sobre los riesgos y síntomas de la insuficiencia cardiaca e isquemia (ver advertencias y precauciones).

Deshidratación: se debe aconsejar a los pacientes sobre evitar la deshidratación debido a que pueden experimentar vomito y diarrea con el tratamiento con carfilzomib. Los pacientes deben asesorarse por un medico si experimentan síntomas de deshidratación (ver advertencias y precauciones).

Respiratorio: se debe aconsejar a los pacientes que durante el tratamiento con carfilzomib pueden experimentar tos y dificultad para respirar (disnea). Mayormente ocurre durante el día de la administración. Los pacientes deben asesorarse por un médico si experimentan dificultad para respirar (ver advertencias y precauciones).

Trombosis venosa: se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de tromboembolismo venoso y se debe buscar opciones para la profilaxis. Los pacientes deben contactar a su medico de inmediato para síntomas de trombosis venosa y embolismo (ver advertencias y precauciones).

Reacciones de infusión: se debe aconsejar a los pacientes sobre el riesgo de las reacciones de infusión y discutir los signos y síntomas comunes que generan dichas reacciones (ver advertencias y precauciones).

Sangrado: debe informar a los pacientes que pueden llegar a sufrir moretones o a sangrar con mayor facilidad, el sangrado puede demorar mas tiempo en detenerse. Reporte a su medico de cualquier sangrado inusual o excesivo. Informar a los pacientes sobre los signos de sangrado oculto (ver advertencias y precauciones).

Hepático: se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de desarrollar insuficiencia hepática. Se debe aconsejar a los pacientes que contacten a su medico si experimentan ictericia (ver advertencias y precauciones).

Otros: se debe informar a los pacientes, que, en caso de experimentar síntomas neurológicos como dolores de cabeza, confusión, convulsiones, o pérdida de la visión, deben contactar a su medico (ver reacciones adversas y advertencias y precauciones).

Manejo/ operación de maquinaria: se debe aconsejar a los pacientes que carfilzomib puede causar fatiga, mareos, desmayos y/o disminución de la presión sanguínea. Si presenta alguno de estos síntomas, no maneje ni opere maquinaria (ver reacciones adversas).

Embarazo/lactancia: se debe aconsejar a las mujeres con potencial fértil sobre utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar el embarazo durante y por lo menos 30 días después del tratamiento con carfilzomib. Se debe aconsejar a los varones con potencial reproductivo el uso de métodos anticonceptivos efectivos para prevenir el embarazo durante y por lo menos 90 días después del tratamiento

con carfilzomib. Si ocurre el embarazo durante este periodo contactar inmediatamente a su médico. Se debe aconsejar a los pacientes sobre no recibir carfilzomib mientras están embarazadas o amamantando. Aconsejar al paciente de discutir el momento apropiado para retomar la lactancia luego del tratamiento con su médico.

Medicamentos con concomitantes: se debe aconsejar a los pacientes que consulten con su medico sobre cualquier medicamento que estén tomando actualmente, antes de iniciar el tratamiento con carfilzomib o antes de comenzar a tomar una nueva medicación durante dicho tratamiento.

Conservación: Conservar en heladera entre 2°C y 8°C, en su envase original, protegido de la luz.

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

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

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:58.989

LABORATORIO LKM S.A.

Montevideo 589, Piso 4° CABA

Directora Técnica: Yanina Sánchez– Farmacéutica

Elaboración: Gral. Villegas 1510, San Justo, Prov. de Buenos Aires

Fecha última revisión/...../.....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-106024325 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.17 20:43:09 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.17 20:43:10 -03:00