



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-53417269-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-53417269-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FILZOCAR / CARFILZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CARFILZOMIB 60 mg; aprobado por Certificado N°58.894.

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

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

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FILZOCAR / CARFILZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CARFILZOMIB 60 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-05997089-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-05997153-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.894, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2023-53417269-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv



FILZOCAR®
CARFILZOMIB 60 mg
Polvo liofilizado para Inyección

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía de administración Endovenosa

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de **FILZOCAR®** contiene: Carfilzomib 60 mg. Excipientes: Ciclodextrina, ácido cítrico.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros Agentes antineoplásicos
Código ATC: L01XX45

INDICACIONES

FILZOCAR® está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple recidivante o refractario que han recibido una o más líneas de terapia.

FILZOCAR® está indicado en combinación con dexametasona, o lenalidomida y dexametasona, o daratumumab y dexametasona para el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple recidivante o refractario, que han recibido de una a tres líneas de terapia.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Carfilzomib es un tetrapéptido de la epoxicetona inhibidor del proteasoma que se une de forma irreversible a los sitios activos del proteasoma 20S con terminal -N que contienen treonina, la partícula del núcleo proteolítico dentro del proteasoma 26S.

Carfilzomib presentó actividades antiproliferativas y proapoptóticas *in vitro* en células de tumores sólidos y hematológicos. En animales, Carfilzomib inhibió la actividad del proteasoma en sangre y tejidos, y retrasó el crecimiento de los tumores en modelos de Mieloma Múltiple (MM), de tumores sólidos y hematológicos. *In vitro*, Carfilzomib presentó una neurotoxicidad mínima y una reacción ínfima a las proteasas no proteosómicas.

Propiedades farmacodinámicas

La administración de Carfilzomib por vía intravenosa (IV) resultó en la supresión de la actividad tipo quimotripsina (CT-L) del proteasoma cuando se midió en sangre 1 hora después de la primera dosis. Las dosis de Carfilzomib ≥ 15 mg/m² indujeron a una inhibición ≥ 80 % de la actividad CT-L del proteasoma. Además, la administración IV de 20 mg/m² Carfilzomib como monoterapia resultó en la inhibición promedio de las subunidades de polipéptidos de baja masa moléculas 2 (LMP2) y del complejo multicatalítico de endopeptidasa tipo 1 (MECL1) del proteasoma en el rango del 26 al 32 % y del 41 al 49 %, respectivamente. La inhibición del proteasoma se mantuvo durante ≥ 48 horas luego de la primera dosis de Carfilzomib para cada semana de dosificación.

Con la dosis más alta de 56 mg/m², no sólo se observó un incremento en la inhibición de las subunidades CT-L (≥ 90 %) comparado con la dosis de 15 a 20 mg/m², sino también una mayor inhibición de otras subunidades del proteosoma (LMP7, MECL1, y LMP2). Hubo un incremento en la inhibición de las subunidades LMP7, MECL1 y LMP2 de aproximadamente un 8 %, 23 % y 34 % respectivamente con la dosis de 56 mg/m², comparado con dosis de 15 a 20 mg/m². Se alcanzó una inhibición similar del proteosoma con perfusiones de Carfilzomib de 2 a 10 minutos y de 30 minutos en los dos niveles de dosis (20 y 36 mg/m²) en los que se analizó.

Eficacia clínica

En combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple en recaída (Estudio 1)

La seguridad y la eficacia de Carfilzomib se evaluó en un estudio aleatorizado, multicéntrico y abierto de

792 pacientes con mieloma múltiple en recaída, en el que se evaluó la combinación de Carfilzomib con lenalidomida y dexametasona frente a lenalidomida y dexametasona, aleatorizados con una distribución 1:1.

Este estudio evaluó Carfilzomib a una dosis inicial de 20 mg/m², que fue incrementada a 27 mg/m² en el ciclo 1, día 8, administrado dos veces a la semana en 3 de cada 4 semanas como perfusión durante 10 minutos. El tratamiento con Carfilzomib se administró durante un máximo de 18 ciclos a menos que se retirase de forma prematura debido a la progresión de la enfermedad o a una toxicidad inaceptable. La administración de lenalidomida y dexametasona se podía continuar hasta la progresión o una toxicidad inaceptable.

Los pacientes con las siguientes características fueron excluidos del estudio: tasas de aclaramiento de creatinina <50 ml/min, insuficiencia cardíaca congestiva de clase III a IV de la NYHA (*New York Heart Association*), o infarto de miocardio en los últimos 4 meses, progresión de la enfermedad durante el tratamiento con cualquier régimen conteniendo bortezomib, o progresión durante los 3 primeros meses al iniciar el tratamiento con lenalidomida y dexametasona, o progresión durante cualquier período del tratamiento si lenalidomida y dexametasona eran la línea de tratamiento más reciente del sujeto. Los criterios de selección permitieron la inclusión en el estudio de un subgrupo pequeño de pacientes con mieloma refractario a bortezomib (n = 118) o lenalidomida (n = 57). Los pacientes incluidos en el estudio se consideraron refractarios a un tratamiento si cumplían cualquiera de los siguientes 3 criterios: no respondían (< respuesta mínima) a ningún régimen, progresión durante cualquier tratamiento, o progresión dentro de los 60 días tras finalizar cualquier régimen. Este estudio no evaluó la relación beneficio/riesgo en la población refractaria más amplia.

El estatus de la enfermedad y las otras características basales estuvieron equilibradas entre los dos grupos, incluyendo la edad (64 años, rango de 31-91), el género (56 % varones), el estado funcional ECOG (48 % con estado funcional 1), las mutaciones genéticas de alto riesgo, consistente en subtipos genéticos t(4;14), t(14;16) o deleción de 17p en ≥60 % de las células plasmáticas (13 %), mutaciones genéticas de riesgo desconocido, que incluyeron sujetos con resultados que no se recogieron o no se analizaron (47 %), y la enfermedad en estadio III del ISS basal (20 %). Los sujetos habían recibido de 1 a 3 líneas de tratamiento previas (mediana de 2), que incluían tratamiento previo con bortezomib (66 %), talidomida (44 %) y lenalidomida (20 %).

Los resultados del estudio 1 se resumen en la Tabla 1 y en la figura 1 y 2.

Tabla 1: Resumen del análisis de eficacia del estudio 1 sobre mieloma múltiple en recaída

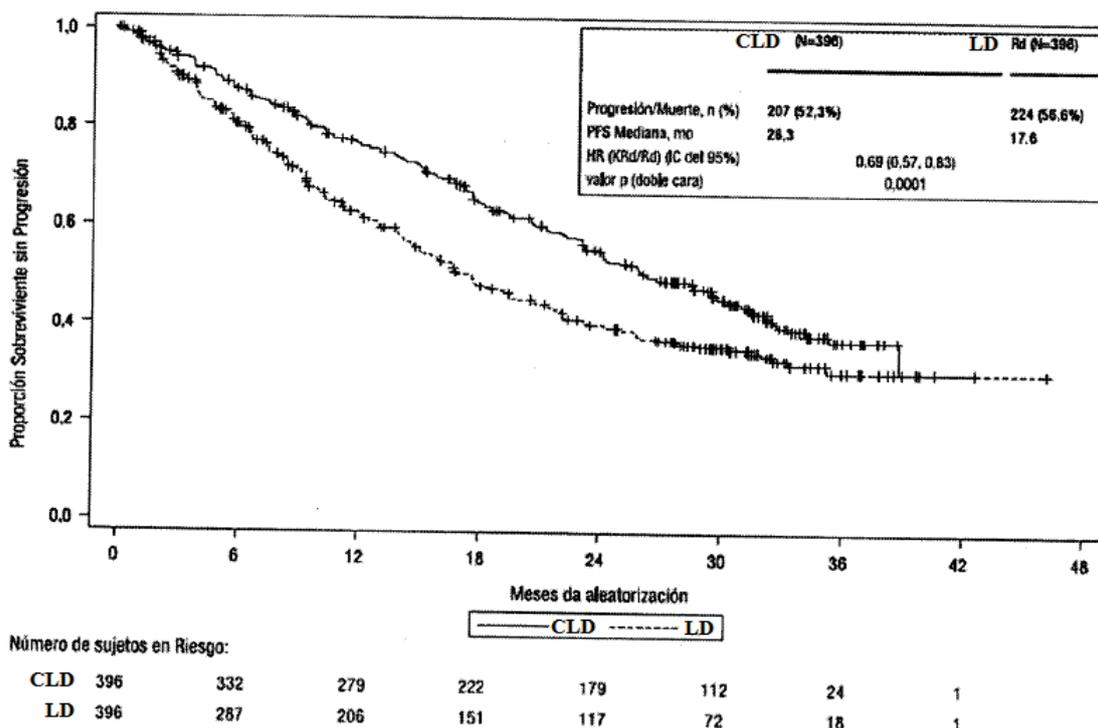
Características	Terapia de Combinación	
	Brazo de CLD (N= 396)	Brazo de LD (N=396)
Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	26,3 (23,3; 30,5)	17,6 (15,0; 20,6)
HR (IC del 95%); valor p unilateral ^b	0,69 (0,57; 0,83); <0,0001	
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	48,3 (42,4; 52,8)	40,4 (33,6; 44,4)
HR (IC del 95%); valor p unilateral ^b	0,79 (0,67; 0,95); 0,0045	
TRG, n (%)	345 (87,1)	264 (66,7)
RCe	56 (14,1)	17 (4,3)
RC	70 (17,7)	20 (5,1)
RPMB	151 (38,1)	123 (31,1)
RP	68 (17,2)	104 (26,3)
IC del 95% de la TRG	83,4; 90,3	61,8; 71,3
Valor p unilateral	<0,0001	

CLD = Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona; LD = lenalidomida y dexametasona; SLP = sobrevida libre de progresión; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; SG = sobrevida global; TRG = tasa de respuesta global; RCe = respuesta completa estricta; RC = respuesta completa; RPMB = respuesta parcial muy buena; RP = respuesta parcial; IMWG = *International Myeloma Working Group*; EBMT = *European society for blood and marrow transplantation*

^aSegún lo determinado por un Comité de Revisión Independiente con el uso de los criterios de respuesta objetiva estándar de IMWG/EBM ^bEstadísticamente significativo

Los pacientes del grupo de CLD mostraron una mejor sobrevida libre de progresión (SLP) en comparación con los del grupo de LD (HR = 0,69; con un valor p unilateral <0,0001), que representa una mejora del 45 % en la SLP o una reducción del 31 % en el riesgo de acontecimientos determinados por parte de un Comité de Revisión Independiente (CRI) mediante el uso de criterios de respuesta objetiva estándar del *International Myeloma Working Group (IMWG)/European Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*. El beneficio de SLP de CLD se observó sistemáticamente en todos los subgrupos, incluyendo los pacientes ≥ 75 años ($n = 96$), pacientes con mutaciones genéticas de alto riesgo ($n = 100$) o desconocido ($n = 375$) y pacientes con un aclaramiento de creatinina basal de 30 - <50 ml/min ($n = 56$).

Figura 1: Curva de sobrevida libre de progresión Kaplan-Meier en el Estudio 1

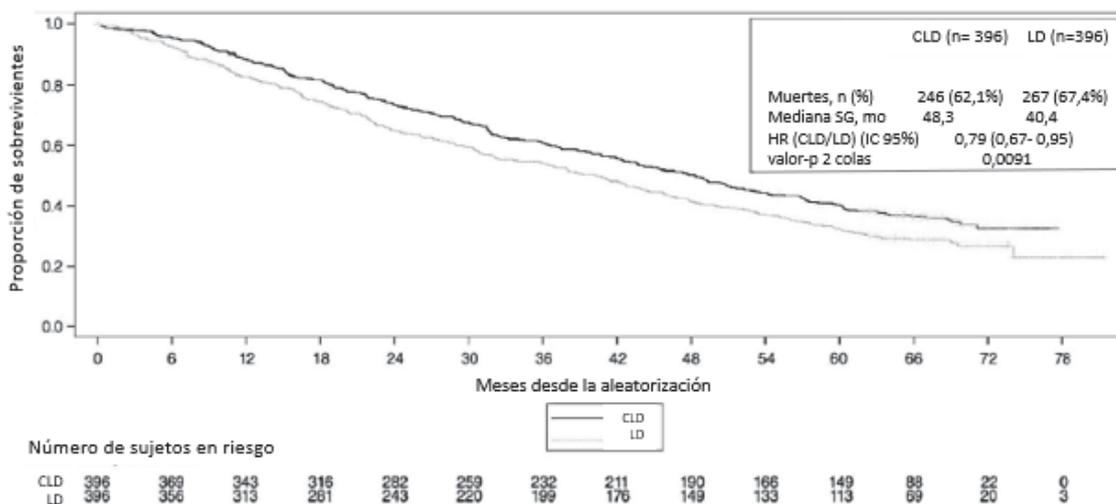


IC= intervalo de confianza; EBMT= Sociedad Europea de Trasplante de sangre y Médula Ósea; HR= tasa de riesgo; IMWG= Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma; CLD= Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona; mo= meses; PFS= Sobrevida Libre de Progresión; LD= brazo de lenalidomida y dexametasona.

Nota: La respuesta y los resultados de PD fueron determinados usando los criterios de respuesta uniforme del IMWG/EBMT.

Se realizó un análisis previsto inicialmente de la sobrevida global (SG) después de 246 muertes en el grupo de CLD y 267 muertes en el grupo de LD. La mediana de seguimiento fue de aproximadamente 67 meses. Se observó una ventaja estadísticamente significativa en la SG en pacientes incluidos en el grupo de CLD en comparación con los pacientes del grupo LD. Los pacientes en el grupo de CLD presentaron una reducción del riesgo de muerte en un 21 %, comparado con los pacientes del grupo LD (HR = 0,79; IC del 95 %: 0,67; 0,95; valor $p = 0,0045$). La mediana de SG mejoró 7,9 meses en pacientes del grupo CLD respecto a los pacientes del grupo LD.

Figura 2: Curva de supervivencia global de Kaplan-Meier en el Estudio 1



CLD= Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona; HR= tasa de riesgo; IC= intervalo de confianza; LD= brazo de lenalidomida y dexametasona; mo= meses; SG= supervivencia global.

En combinación con dexametasona para el tratamiento de pacientes con MMRR (Estudio 2)

La seguridad y la eficacia de Carfilzomib se evaluó en un estudio de fase 3 aleatorizado, abierto, multicéntrico de Carfilzomib más dexametasona (CD) comparado con bortezomib más dexametasona (BD). Fueron incluidos y aleatorizados un total de 929 pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido previamente de 1 a 3 líneas de tratamiento (464 en el grupo CD; 465 en el grupo BD). Este estudio evaluó Carfilzomib a una dosis inicial de 20 mg/m², que fue incrementada a 56 mg/m² en el ciclo 1, día 8, administrado dos veces a la semana en 3 de cada 4 semanas como perfusión durante 30 minutos hasta la progresión o toxicidad inaceptable.

Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo CD podían recibir bortezomib por vía intravenosa (n = 108) o por vía subcutánea (n = 357). Los pacientes con las siguientes características se excluyeron del estudio: tasas de aclaramiento de creatinina <15 ml/min, insuficiencia cardíaca congestiva de clase III a IV de la NYHA, infarto de miocardio en los últimos 4 meses o aquellos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <40 %. Los criterios de inclusión del estudio permitieron incluir pacientes previamente tratados con Carfilzomib (n = 3) o bortezomib (n = 502), siempre y cuando los pacientes tuvieran al menos una respuesta parcial (RP) al tratamiento con el inhibidor del proteosoma previa, no fueran retirados del tratamiento con el inhibidor del proteosoma debido a la toxicidad, y hubieran tenido al menos un intervalo libre de tratamiento con el inhibidor del proteosoma de 6 meses desde la última dosis.

Los datos demográficos y las características basales del Estudio 2 estuvieron equilibradas entre los dos grupos, incluido el tratamiento previo con bortezomib (54 %), el tratamiento previo con lenalidomida (38 %), refractario a lenalidomida (25 %), la edad (65 años, rango 30-89), el sexo (51 % de varones), el estado funcional ECOG (45 % con estado funcional 1), las mutaciones genéticas de alto riesgo, consistiendo en subtipos genéticos t(4;14) o t(14;16) en el 10 % o más de las células plasmáticas cribadas, o delección 17p en ≥20 % de células plasmáticas (23 %), las mutaciones genéticas de riesgo desconocido, que incluyeron sujetos con resultados que no se recogieron o no se analizaron (9 %) y de enfermedad en estadio III del ISS basal (24 %).

L. Los resultados se resumen en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Resumen del análisis de eficacia en mieloma múltiple en recaída en el Estudio 2

Características	Brazo de CD (N= 464)	Brazo de BD (N= 465)

IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; HR = *hazard ratio*; TRG = tasa de respuesta global; RC = respuesta completa; RPMB = respuesta parcial muy buena a. Estas variables fueron determinadas por un Comité de Revisión Independiente b. Estadísticamente significativo c. La respuesta global está definida como el alcance de una mejor respuesta global de RP, RPMB, RC, o RCs d. Estadísticamente significativo, Valor *p* unilateral = 0,0005 e. Estadísticamente significativo, Valor *p* unilateral = 0,0001

El estudio mostró una mejora significativa en la SLP en pacientes del grupo CD, respecto a los pacientes del grupo BD (HR: 0,53; IC del 95 %: 0,44; 0,65 [valor *p* <0,0001]) (ver Figura 3).

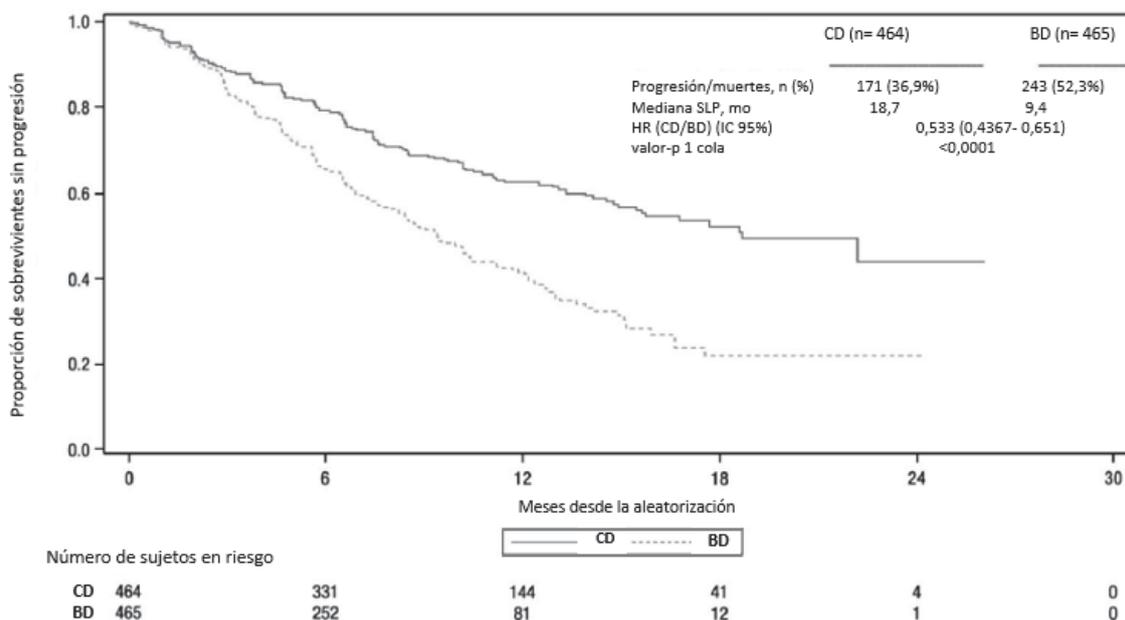
Se observaron resultados similares en la SLP, en pacientes que habían recibido previamente tratamiento con bortezomib (HR 0,56; IC del 95 %: 0,44; 0,73) y pacientes que no habían recibido previamente tratamiento con bortezomib (HR 0,48; IC del 95 %: 0,36; 0,66).

El beneficio de la SLP de CD fue consistentemente observado en todos los subgrupos, incluidos pacientes ≥75 años (n = 143), pacientes con mutaciones genéticas de alto riesgo (n = 210), y pacientes con un aclaramiento de creatinina basal de 30 <50 ml/min (n = 128).

En pacientes que recibieron previamente bortezomib (54 %), la mediana de SLP fue 15,6 meses en el grupo CD, frente a 8,1 meses en el grupo de BD (HR = 0,56; IC del 95%: 0,44; 0,73), la TRG fue 71,2 % frente a 60,3 %.

En pacientes que habían recibido previamente lenalidomida (38 %), la mediana de SLP fue 12,9 meses en el grupo de CD frente a 7,3 meses en el grupo de BD (HR = 0,69, IC del 95 %: 0,52; 0,92), la TRG fue 70,1 % frente a 59,3 %. En pacientes refractarios a lenalidomida (25 %), la mediana de SLP fue 8,6 meses en el grupo de CD frente a 6,6 meses en el grupo BD (HR = 0,80, IC del 95 %: 0,57; 1,11), la TRG fue 61,9 % frente a 54,9 %.

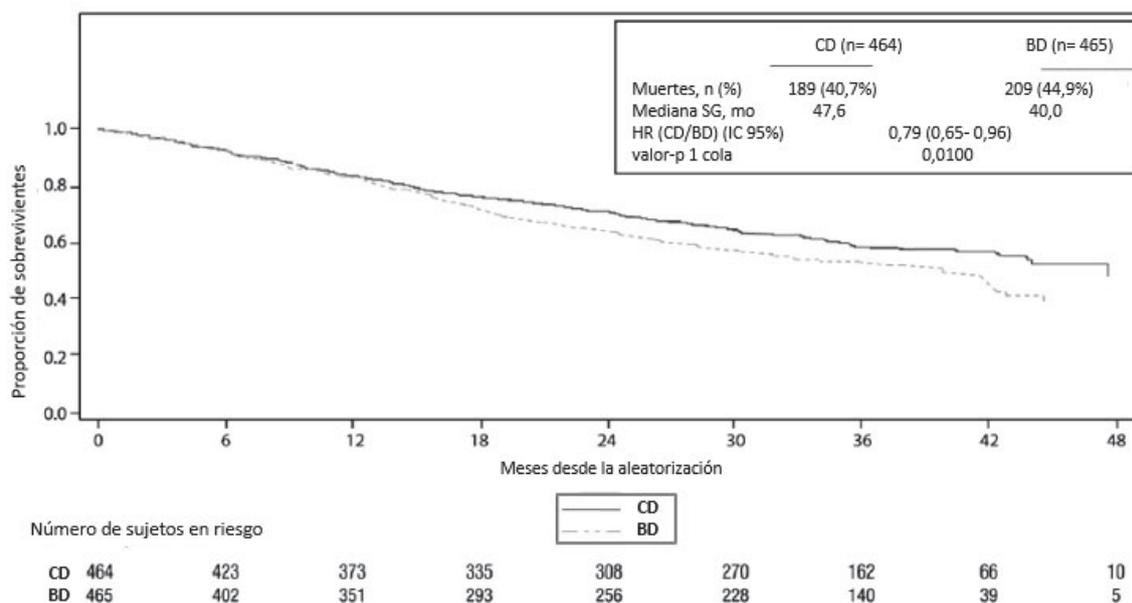
Figura 3: Gráfica Kaplan-Meier de la sobrevida libre de progresión determinado por el CRI (población por intención a tratar) en el Estudio 2



HR= tasa de riesgo; CD= Carfilzomib y dexametasona; SLP= sobrevida libre de progresión; BD= bortezomib y dexametasona; mo= meses.

Se realizó un segundo análisis intermedio previsto inicialmente de SG después de 189 muertes en el grupo CD y 209 muertes en el grupo BD. En el momento del análisis, se registraron el 80 % de los eventos especificados. La mediana de seguimiento fue de aproximadamente 37 meses. Se observó una SG significativamente más prolongada en los pacientes del grupo de CD en comparación con los del grupo de BD (HR= 0,79; IC 95 %: 0,65- 0,96; valor de *p*= 0,01) (ver Figura 4).

Figura 4: Gráfica Kaplan-Meier de la sobrevida global de mieloma múltiple en recaída en el Estudio 2



BD= bortezomib y dexametasona; CD= Carfilzomib y dexametasona; HR= tasa de riesgo; IC= intervalo de confianza; mo= meses; SG= supervivencia global.

En combinación con daratumumab IV y dexametasona para el tratamiento de pacientes con MMRR (Estudio 3)

La seguridad y la eficacia de Carfilzomib se evaluó en un ensayo de superioridad de fase 3 aleatorizado, abierto y multicéntrico de Carfilzomib más daratumumab y dexametasona (CDD) comparado con Carfilzomib más dexametasona (CD). Fueron incluidos y aleatorizados en una relación de 2:1 un total de 466 pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido previamente de 1 a 3 líneas de tratamiento (312 en el grupo de CDD y 154 en el grupo de CD).

En los grupos de CDD y CD, se evaluó Carfilzomib a una dosis inicial de 20 mg/m², que se aumentó a 56 mg/m² en el día 8 del ciclo 1, administrado dos veces a la semana en 3 de cada 4 semanas como perfusión durante 30 minutos.

Los pacientes con alguna de las siguientes condiciones fueron excluidos del ensayo: diagnóstico de asma crónico moderado o grave en los 2 últimos años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un VEM1 <50 % del valor predictivo normal o insuficiencia cardíaca congestiva activa.

Por lo general, los datos demográficos y las características basales eran similares en los dos grupos, incluidos el sexo (57,5 % de varones); la raza (78,5 % de raza blanca); la edad (64 años, rango 29-84); el tratamiento previo con bortezomib (90 %); refractario a bortezomib (29 %); las mutaciones genéticas de alto riesgo, que consistieron en subtipos genéticos t(4;14), t(14;16) o delección de 17p (16 %) y mutaciones genéticas de riesgo desconocido, que incluyeron sujetos con resultados que no se recogieron o con resultados incorrectos o insuficientes (51 %). En el grupo de CDD, la proporción de sujetos con ≥75 años (9 %) era inferior a la del grupo de CD (14,3 %). La mediana (rango) de líneas de tratamiento previas de los sujetos era de 2 (1 a 4). En el grupo de CDD, la proporción de sujetos que había recibido un trasplante (62,5 %) era superior a la del grupo de CD (48,7 %). Solo 1 paciente del grupo de CDD había recibido tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD38 anteriormente.

Los resultados del estudio 3 se resumen en la tabla 4 Figura 5

Tabla 3: Resumen del análisis de eficacia del estudio 3

Características	CDD (N= 312)	CD (N= 154)
-----------------	-----------------	----------------

Valor p unilateral ^b	<0,0001
---------------------------------	---------

CD= Carfilzomib y dexametasona; CDD= Carfilzomib, daratumumab y dexametasona IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; HR = *hazard ratio*; TRG = tasa de respuesta global; RC = respuesta completa; RPMB = respuesta parcial muy buena; EMR [-] RC = respuesta completa con enfermedad mínima residual negativa

^a. Estas variables fueron determinadas por un Comité de Revisión Independiente con el uso de los criterios de respuesta de IMWG

^b. Estadísticamente significativo

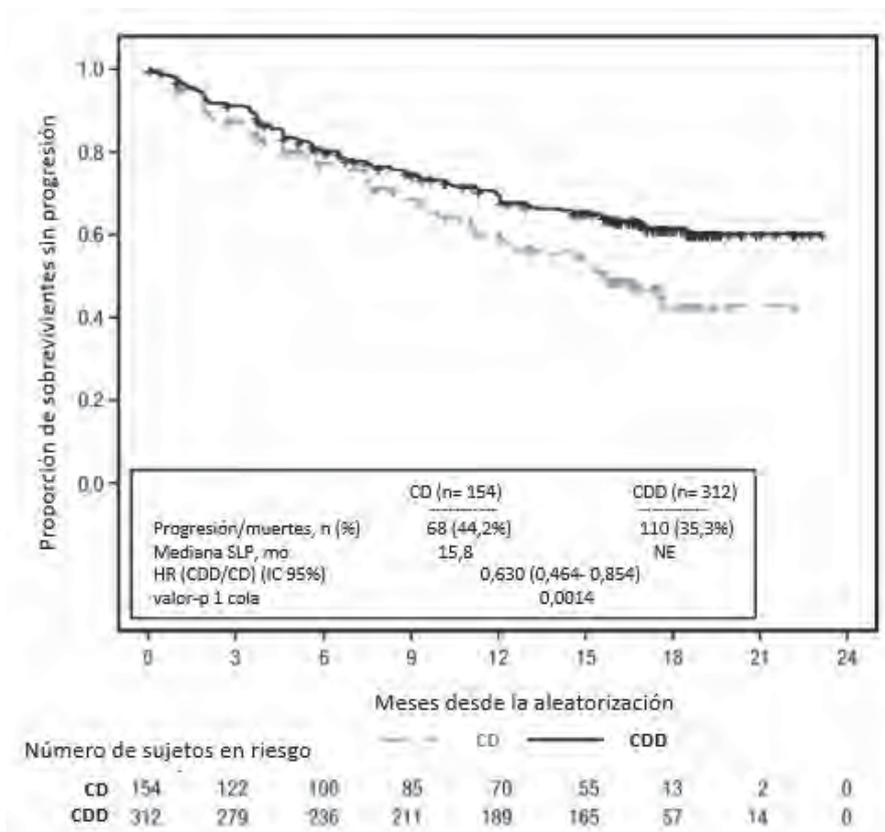
^c. La respuesta global está definida como el alcance de una mejor respuesta global de RP, RPMB, RC o mejor

Con el ensayo se demostró una mejora en la SLP en el grupo de CDD en comparación con el grupo de CD (*hazard ratio* [HR] = 0,630; IC del 95 %: 0,464; 0,854; $p=0,0014$) que representa un 37 % de reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en los pacientes tratados con CDD. En el momento del análisis de la SLP principal, la mediana de SLP no fue estimable en el grupo de CDD y fue de 15,8 meses en el grupo de CD.

En pacientes que habían recibido previamente lenalidomida (42,3 %), la mediana de SLP fue NE en el grupo de CDD, frente a 12,1 meses en el grupo de CD (HR = 0,52; IC del 95 %: 0,34; 0,80), la TRG fue 78,9 % frente a 74,3 % (OR = 1,29; IC del 95%: 0,65; 2,54) y la EMR [-] RC a los 12 meses fue 11,4 % frente a 0 % (OR = NE, IC del 95 %: NE; NE). En pacientes refractarios a lenalidomida (33 %), la mediana de SLP fue NE en el grupo de CDD frente a 11,1 meses en el grupo de CD (HR = 0,45; IC del 95 %: 0,28; 0,74), la TRG fue 79,8 % frente a 72,7 % (OR = 1,48; IC del 95 %: 0,69; 3,20) y la EMR [-] RC a los 12 meses fue 13,1 % frente a 0 % (OR = NE, IC del 95%: NE; NE).

Los datos disponibles sobre la población de edad avanzada (≥ 75 años) son limitados. En el estudio 3 participaron un total de 43 pacientes de más de 75 años (25 pacientes en el grupo de CDD y 18 pacientes del grupo de CD). Se observó un HR de 1,459 (IC del 95 %: 0,504; 4,223) en la SLP. El riesgo de desarrollar acontecimientos adversos con desenlace mortal durante el tratamiento fue mayor entre los sujetos de ≥ 65 años. El tratamiento con CDD debe utilizarse con precaución en los pacientes de ≥ 75 años después de tener en cuenta los beneficios/riesgos posibles a nivel individual.

Figura 5: Gráfica Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (población con intención de tratar) determinada por el CRI del estudio en el Estudio 3

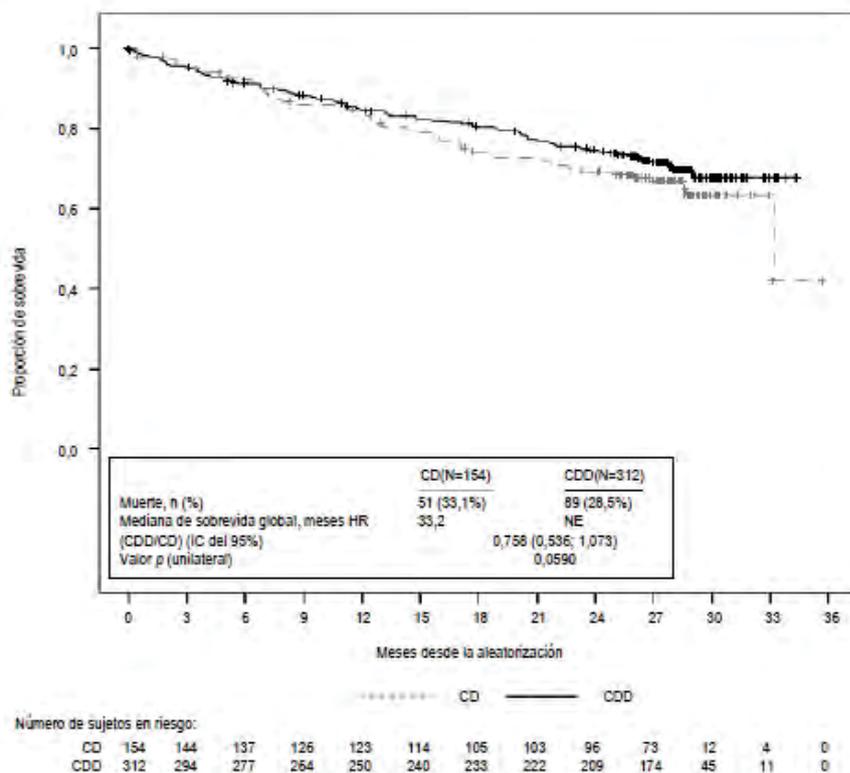


CD= Carfilzomib y dexametasona; CDD= Carfilzomib, daratumumab y dexametasona; HR= tasa de riesgo; IC= intervalo de confianza; mo= meses; SLP= sobrevida libre de progresión.

La TRG de los pacientes del grupo de CDD fue del 84,3 % y del 74,7 % en el grupo de CD (ver tabla 4). La duración media de la respuesta fue no estimable para el grupo de CDD y para el grupo de CD fue de 16,6 meses (13,9; NE). El tiempo medio hasta la respuesta fue de 1,0 (1; 14) meses para el grupo de CDD y de 1,0 (1; 10) meses para el grupo de CD.

Se realizó un análisis intermedio previsto inicialmente de SG después de aproximadamente 36 meses desde el reclutamiento del primer paciente. La mediana de seguimiento fue de 28 meses, aproximadamente. Los datos de supervivencia global (ver figura 6) no eran definitivos en el momento del análisis; sin embargo, había una tendencia hacia una SG más prolongada en el grupo de CDD en comparación con el grupo de CD.

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en el estudio 3



Monoterapia para el tratamiento de pacientes con MMRR (Estudio 4, Estudio 5 y Estudio 6) Se ha generado experiencia clínica adicional con Carfilzomib en monoterapia en pacientes con mieloma múltiple refractario y en recaída. El estudio 4 fue un estudio de fase 3 aleatorizado, abierto (n = 315; requería exposición a ≥ 3 tratamientos previos). Los pacientes incluidos en el estudio 4 recibieron un tratamiento previo más fuerte con una función orgánica y medular inferior en comparación con los del estudio 5. El estudio 4 evaluó Carfilzomib en monoterapia frente a un grupo control (corticosteroides y ciclofosfamida). El estudio no cumplió su variable primaria de eficacia de demostrar superioridad en supervivencia global de Carfilzomib en monoterapia frente al grupo control activo (HR = 0,975 [IC del 95 %: 0,760, 1,249]). El estudio 6 fue un estudio de fase 2 de un solo grupo (n = 266; requería exposición a ≥ 2 tratamientos previos), que cumplió su variable primaria de eficacia de la TRG evaluada por el CRI (22,9 %).

Electrofisiología cardíaca

Se realizó una evaluación de los posibles efectos adversos de Carfilzomib sobre la función cardíaca analizando, por la lectura central a ciegas, un triplicado de ECG en 154 sujetos con neoplasias avanzadas, incluyendo mieloma múltiple. El efecto de Carfilzomib en la repolarización cardíaca usando el intervalo QT con la corrección de Fridericia (intervalo QTcF) y el análisis de las relaciones de la concentración con el QTc, no muestra señales claras de ningún efecto relacionado con la dosis.

La cota superior de un intervalo de confianza (IC) del 95 % de un sólo lado para un efecto predictivo sobre el QTcF a C_{max} fue 4,8 ms. Con la corrección de Bazett (intervalo QTcB), la cota superior de un intervalo de confianza (IC) del 95 % de un sólo lado para un efecto predictivo sobre el QTcB a C_{max} fue 5,9 ms.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La C_{max} y el AUC después de una perfusión intravenosa de 2 a 10 minutos de 27 mg/m² fueron de 4.232 ng/ml y 379 ng•h/ml, respectivamente. Después de repetidas dosis de Carfilzomib a 15 y 20 mg/m², la exposición sistémica (AUC) y la semivida fueron similares en los días 1 y 15 ó 16 del ciclo 1, lo que indica

que no se produjo una acumulación sistémica de Carfilzomib. A dosis entre 20 y 56 mg/m², parece que se produjo un aumento de la exposición dependiente de la dosis.

Una perfusión de 30 minutos mostró una semivida y una AUC similar, pero una C_{máx} entre 2 y 3 veces inferior en comparación con la observada con una perfusión de 2 a 10 minutos de la misma dosis. Después de una perfusión de 30 minutos de la dosis de 56 mg/m², la AUC (948 ng•h/ml) fue aproximadamente 2,5 veces mayor respecto a la observada con la dosis de 27 mg/m², y la C_{máx} (2.079 ng/ml) fue inferior a la comparada con la de 27 mg/m² durante la perfusión de 2 a 10 minutos.

Distribución

El volumen de distribución promedio en estado estacionario de una dosis de 20 mg/m² de Carfilzomib fue de 28 l. Cuando se analizó *in vitro*, la unión de Carfilzomib a las proteínas plasmáticas humanas promedió el 97 % en el rango de concentración de 0,4 a 4 micromolar.

Metabolismo

Carfilzomib fue rápidamente metabolizado. La descomposición de la peptidasa y la hidrólisis del epóxido fueron las principales vías metabólicas. Los mecanismos mediados por el citocromo P450 desempeñan un papel menor en el metabolismo general de Carfilzomib.

Eliminación

Luego de la administración por vía IV de la 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 aclaramiento sistémico se encontró dentro del rango de 151 a 263 l/hora. En 24 horas, aproximadamente 25 % de la dosis administrada de Carfilzomib fue excretada en la orina como metabolitos. La excreción urinaria y fecal del compuesto original fue insignificante (0,3 % de la dosis total).

Farmacocinética poblacional

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

Insuficiencia Hepática

Un estudio farmacocinético evaluó 33 pacientes con neoplasias avanzadas en recaída o en progresión (tumores sólidos; n = 31 o neoplasias hematológicas; n = 2), que tenían función hepática normal (bilirrubina \leq del límite superior normal [LSN]; aspartato aminotransferasa [AST] \leq LSN, n = 10), insuficiencia hepática leve (bilirrubina $>1-1,5 \times$ LSN o AST $>$ LSN, pero bilirrubina \leq LSN, n = 14), o insuficiencia hepática moderada (bilirrubina $>1,5-3 \times$ LSN; cualquiera AST, n = 9). La farmacocinética de Carfilzomib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina $> 3 \times$ LSN y cualquiera AST). Carfilzomib, como agente único, se administró por vía intravenosa durante 30 minutos a 20 mg/m² los días 1 y 2 y a 27 mg/m² los días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1. Si era tolerado, los pacientes recibían 56 mg/m² al inicio del ciclo 2. El estado de la función hepática basal no tuvo ningún efecto señalado en la exposición total sistémica (AUC_{final}) de Carfilzomib tras la administración única o de dosis repetidas (la relación de la media geométrica en AUC_{final} de una dosis de 27 mg/m² en el ciclo 1, día 16 para insuficiencias leves y moderadas frente a la función hepática normal fue 144,4 % y 126,1 %, respectivamente; y a la dosis de 56 mg/m² en el ciclo 2, día 1 fue 144,7 % y 121,1 %). Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática basal leve o moderada, que presentaban tumores sólidos, hubo una mayor incidencia en sujetos con función anormal hepática, acontecimientos adversos \geq grado 3 o graves, comparado con sujetos con una función hepática normal.

Insuficiencia renal

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

El primer estudio se llevó a cabo en 50 pacientes con mieloma múltiple y con una función renal normal (ClCr > 80 ml/min, n = 12), leve (ClCr 50-80 ml/min, n = 12), moderada (ClCr 30-49 ml/min, n = 10), y grave (ClCr < 30 ml/min, n = 8), y pacientes en diálisis crónica (n = 8). Carfilzomib, como agente único, se administró por vía intravenosa en 2 a 10 minutos en dosis hasta 20 mg/m². Se recogieron datos farmacocinéticos de pacientes después de la dosis de 15 mg/m² en el ciclo 1 y la de 20 mg/m² en el ciclo 2. El segundo estudio se llevó a cabo en 23 pacientes con mieloma múltiple en recaída y con aclaramiento de creatinina ≥ 75 ml/min (n = 13) y pacientes con un estado de enfermedad renal terminal (ERT) que requirieron diálisis (n = 10). Los datos farmacocinéticos se recogieron de pacientes después de la administración de una dosis de 27 mg/m² con una perfusión de 30 minutos en el ciclo 1, día 16 y de una dosis de 56 mg/m² en el ciclo 2, día 1.

Los resultados de ambos estudios mostraron que el estado de la función renal no tuvo efecto marcado en la exposición a Carfilzomib después de una administración de dosis única o repetidas. La relación de la media geométrica en el AUC_{final} a una dosis de 15 mg/m² en el ciclo 1, día 1 para una insuficiencia renal leve, moderada, grave y diálisis crónica frente a la función renal normal fue de 124,36 %, 111,07 %, 84,73 % y 121,72 % respectivamente. Las relaciones de la media geométrica en el AUC_{final} a una dosis de 27 mg/m² en el ciclo 1, día 16 y a 56 mg/m² en ciclo 2, día 1 para una ERT frente a la función renal normal fue 139,72 % y 132,75 %, respectivamente. En el primer estudio, el metabolito M14, un fragmento de péptido y el metabolito circulante más abundante, aumentó entre 2 y 3 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, respectivamente, y 7 veces en pacientes que requerían una diálisis (basado en el AUC_{final}). En el segundo estudio, las exposiciones a M14 fueron mayores (aproximadamente 4 veces) en pacientes con una ERT que en sujetos con una función renal normal. Este metabolito no tiene actividad biológica conocida. Los acontecimientos adversos graves relacionados con el empeoramiento de la función renal fueron más frecuentes en pacientes con una disfunción renal inicial.

Interacciones medicamentosas

Estudios clínicos

Efecto de Carfilzomib sobre sustratos sensibles de CYP3A

La farmacocinética de midazolam (un sustrato sensible de CYP3A) no se vio afectada por la administración concomitante de Carfilzomib.

Estudios in vitro

Efecto de Carfilzomib sobre las enzimas del citocromo P450 (CYP)

Carfilzomib mostró inhibición directa y dependiente del tiempo de CYP3A, pero no indujo CYP1A2 y CYP3A4 *in vitro*.

Efecto de los transportadores sobre Carfilzomib

Carfilzomib es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) *in vitro*.

Efecto de Carfilzomib sobre los transportadores

Carfilzomib inhibe la P-gp *in vitro*. Pero, dado que Carfilzomib se administra por vía IV y se metaboliza ampliamente, es poco probable que la farmacocinética de Carfilzomib se vea afectado por los inhibidores o inductores P-gp.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Carfilzomib debe ser supervisado por un médico.

Precauciones de la administración

Hidratación

Se requiere una hidratación adecuada previa a la dosis en el ciclo 1, especialmente en pacientes con alto riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT) o toxicidad renal. La hidratación recomendada incluye fluidos orales (30 ml/kg al menos 48 horas antes del ciclo 1, día 1) y fluidos IV (250- 500 ml de fluido IV apropiado antes de cada dosis en el ciclo 1). Si es necesario, luego a la administración de **FILZOCAR®**, administrar adicionalmente 250- 500 ml de fluidos IV. En los ciclos subsiguientes continuar con la hidratación oral y/o IV, según necesidad. Controlar la aparición de signos de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades individuales, especialmente en pacientes con o en riesgo de insuficiencia cardíaca.

Monitoreo de Electrolitos

Monitorear los niveles de potasio sérico regularmente durante el tratamiento con **FILZOCAR®**.

Premedicación y medicación concomitante

Premedicar con la dosis recomendada de dexametasona de la monoterapia o la administrada como parte de la terapia combinada. Administrar dexametasona por vía oral o IV al menos 30 minutos, pero no más de 4 horas previas a la administración de todas las dosis de **FILZOCAR®** durante el ciclo 1 para reducir la incidencia y severidad de las reacciones por infusión. Reiniciar la premedicación con dexametasona (4 mg vía oral o IV) si estos síntomas ocurren durante los ciclos subsiguientes.

Administrar tromboprolifaxis a los pacientes tratados con Carfilzomib en combinación con otras terapias.

Considerar la profilaxis antiviral en pacientes tratados con **FILZOCAR®** para disminuir el riesgo de reactivación de herpes zoster.

Cálculos de la Dosis

En pacientes con un área de superficie corporal (ASC) de 2,2 m² o menos, calcular la dosis de Carfilzomib utilizando el ASC real. No es necesario realizar ajustes de dosis para cambios de peso del 20 % o menos. Los pacientes con una superficie corporal mayor a 2,2 m² deben recibir una dosis de Carfilzomib calculada usando una ASC de 2,2 m².

Posología recomendada

FILZOCAR® en combinación con lenalidomida y dexametasona

Para el régimen de combinación con lenalidomida y dexametasona, administrar **FILZOCAR®** por vía IV como una infusión de 10 minutos los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días hasta el ciclo 12 como se muestra en la **Tabla 5**. La dosis inicial recomendada de **FILZOCAR®** es de 20 mg/m² en el ciclo 1 en los días 1 y 2. Si se tolera, aumentar la dosis a 27 mg/m² en el día 8 del ciclo 1. A partir del ciclo 13, administrar **FILZOCAR®** en los días 1, 2, 15 y 16 hasta el ciclo 18. Suspender **FILZOCAR®** después del ciclo 18. Continuar con lenalidomida y dexametasona hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Consultar los prospectos de lenalidomida y dexametasona para información adicional de dosificación.

Tabla 4: FILZOCAR® en combinación con lenalidomida y dexametasona

	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Día 3-7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22	Día 23-28
FILZOCAR® (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios en los días 1 a 21									-	-
	Ciclo 2 a 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Día 3-7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22	Día 23-28
FILZOCAR® (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios en los días 1 a 21									-	-
	Ciclo 13 en adelante ^a										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Día 3-7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22	Día 23-28
FILZOCAR® (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios en los días 1 a 21									-	-

^a **FILZOCAR®** es administrado durante el ciclo 18, lenalidomida y dexametasona continúan de ahí en adelante

FILZOCAR® en combinación con dexametasona

Cuando se combina con dexametasona, **FILZOCAR®** se administra por vía intravenosa como perfusión durante 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas (días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguido de un período de descanso de 12 días (días 17 a 28), tal y como se muestra en la **Tabla 18**.

Cada período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento.

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

Tabla 5: FILZOCAR® en combinación con dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Día 3-7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22	Día 23	Día 24-28
FILZOCAR® (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ciclo 2 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Día 3-7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22	Día 23	Día 24-28
FILZOCAR® (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

FILZOCAR® en combinación con daratumumab y dexametasona

Cuando se combina con daratumumab y dexametasona, **FILZOCAR®** 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 6**. Cada período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento.

FILZOCAR® 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 mayores 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 **FILZOCAR®**.

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.

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

Tabla 6: FILZOCAR® en combinación con daratumumab y dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Día 3-7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22	Día 23	Día 24-28
FILZOCAR® (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-



FILZOCAR®/CARFILZOMIB 60 mg – Polvo liofilizado para Inyección

Daratumumab (por vía intravenosa o subcutánea)													
Administración i.v. (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	Día 3-7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22	Día 23	Día 24-28	
FILZOCAR® (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-	
Dexametasona (mg)*	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	-	-	
Ciclo 3-6													
Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4				
	Día 1	Día 2	Día 3-7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22	Día 23	Día 24-28	
FILZOCAR® (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-	
Dexametasona (mg)*	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 en adelante													
Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4				
	Día 1	Día 2	Día 3-7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22	Día 23	Día 24-28	
FILZOCAR® (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-	
Dexametasona (mg)*	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	-	-	-	-	-	

* En pacientes mayores de 75 años, administrar 20 mg de dexametasona por vía oral o IV semanalmente después de la primera semana.

Monoterapia con FILZOCAR®

Régimen bisemanal 20/27 mg/m² en Infusión de 10 minutos

Administrar **FILZOCAR®** IV como una infusión de 10 minutos. En los ciclos 1 a 12, administrar **FILZOCAR®** los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días, como se muestra en la **Tabla 7**. A partir del ciclo 13, administrar **FILZOCAR®** los días 1, 2, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. Premedicar con 4 mg de dexametasona vía oral o IV de 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de **FILZOCAR®** del ciclo 1, después según necesidad para ayudar a prevenir las reacciones por infusión. La dosis inicial recomendada de **FILZOCAR®** es 20 mg/m² en el ciclo 1 en los días 1 y 2. De ser tolerado, aumentar la dosis a 27 mg/m² del día

8 del ciclo 1 en adelante. Continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tabla 7: Monoterapia con FILZOCAR® 20/27 mg/m² bisemanal (infusión de 10 minutos)

FILZOCAR® (mg/m ²) ^a	Ciclo 1 ^a									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Día 3-7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22 a 28
	20	20	-	27	27	-	27	27	-	
FILZOCAR® (mg/m ²)	Ciclo 2 a 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Día 3-7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22 a 28
	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
FILZOCAR® (mg/m ²)	Ciclo 13 y siguientes									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Día 3 a 7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22 a 28
	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

^a Se requiere premedicación con dexametasona para cada dosis de FILZOCAR® en el Ciclo 1.

Régimen bisemanal 20/56 mg/m² en infusión de 30 minutos

Administrar FILZOCAR® IV como infusión de 30 minutos. En los ciclos 1 a 12, administrar FILZOCAR® los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días, como se muestra en la **Tabla 8**. Cada período de 28 días es considerado un ciclo de tratamiento. A partir del ciclo 13, administrar FILZOCAR® los días 1, 2, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. Premedicar con 8 mg de dexametasona vía oral o IV de 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de FILZOCAR® en el ciclo 1, después según necesidad para ayudar a prevenir las reacciones por infusión. La dosis inicial recomendada de FILZOCAR® es 20 mg/m² en el ciclo 1 en los días 1 y 2. De ser tolerado, aumentar la dosis a 56 mg/m² en el día 8 del ciclo 1. Continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tabla 8: Monoterapia de FILZOCAR® 20/56 mg/m² bisemanal (infusión de 30 minutos)

FILZOCAR® (mg/m ²) ^a	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Día 3-7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22 a 28
	20	20	-	56	56	-	56	56	-	
FILZOCAR® (mg/m ²)	Ciclo 2 a 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Día 3-7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22 a 28
	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-
FILZOCAR® (mg/m ²)	Ciclo 13 y siguientes									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Día 3 a 7	Día 8	Día 9	Día 10-14	Día 15	Día 16	Día 17-21	Día 22 a 28
	56	56	-	-	-	-	56	56	-	-

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

Modificaciones de la dosis acorde a la toxicidad

Modificar la dosis acorde a la toxicidad. En la **Tabla 9** se detallan las medidas y modificaciones de las dosis recomendadas. La **Tabla 10** menciona los niveles de reducción de dosis. Consulte los prospectos de lenalidomida y dexametasona para las recomendaciones sobre modificación de dosis.

Tabla 9: Modificaciones de la dosis acorde a la toxicidad^a

Toxicidad hematológica	Medidas recomendadas
- Recuento absoluto de neutrófilos <math><0,5 \times 10^9/l</math>	- Suspender la dosis - Si se recupera a $\geq 0,5 \times 10^9/l$, continuar con la misma dosis. - Para caídas posteriores a $<0,5 \times 10^9/l$, seguir las mismas recomendaciones mencionadas y considerar reducir la dosis en 1 nivel cuando se reinicie FILZOCAR®^a
- <i>Neutropenia febril:</i> Recuento absoluto de neutrófilos <math><0,5 \times 10^9/l</math> y temperatura oral >38,5 °C o dos lecturas consecutivas >38,0 °C por 2 horas	- Suspender la dosis - Si el recuento absoluto de neutrófilos vuelve al nivel basal y la fiebre se resuelve, continuar con la misma dosis
- Plaquetas <math><10 \times 10^9/l</math> o evidencia de sangrado con trombocitopenia	- Suspender la dosis - Si se recupera a $\geq 10 \times 10^9/l$, y/o el sangrado es controlado, continuar con la misma dosis - Para caídas posteriores <math><10 \times 10^9/l</math>, seguir las mismas recomendaciones mencionadas y considerar reducir la dosis en 1 nivel cuando se reinicie FILZOCAR®^a
Toxicidad renal	Medidas recomendadas
- Creatinina sérica ≥ 2 x nivel basal, o - Clearance de creatinina <math><15</math> ml/min, o clearance de creatinina disminuye a $\leq 50\%$ del nivel basal, o necesidad de hemodiálisis.	- Suspender la dosis y continuar con el monitoreo de la función renal (creatinina sérica o clearance de creatinina) - Si es atribuible a FILZOCAR® , reanudar cuando la función renal se haya recuperado hasta dentro del 25 % del nivel basal; comenzar a una reducción del nivel de dosis ^a - Si no es atribuible a FILZOCAR® , la dosificación puede reanudarse a discreción del médico. - Para los pacientes en diálisis recibiendo FILZOCAR® , la dosis será administrada después del procedimiento de hemodiálisis.
Otras toxicidades no hematológicas	Medidas recomendadas
- Todas las demás toxicidades no hematológicas severas o con riesgo de vida ^b	- Suspender hasta que se resuelva o retorne al nivel basal - Considerar reiniciar el siguiente tratamiento programado a una reducción del nivel de dosis ^a

^a Ver **Tabla 10** para los niveles de reducción de dosis.

^b Criterios de terminología de eventos adversos (CTCAE) grado 3 y 4.

Tabla 10: Reducciones del nivel de dosis para FILZOCAR®

Régimen	Dosis	Primera reducción de dosis	Segunda reducción de dosis	Tercera reducción de dosis
FILZOCAR® y dexametasona o FILZOCAR® , daratumumab y dexametasona (semanal)	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²
FILZOCAR® y dexametasona o FILZOCAR® , daratumumab y dexametasona	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}

o FILZOCAR® monoterapia (bisemanal)				
FILZOCAR® , lenalidomida y dexametasona o FILZOCAR® monoterapia (bisemanal)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	-

Nota: Los tiempos de infusión permanecen sin cambios durante la(s) reducción(es) de dosis.

^a Si la toxicidad persiste, discontinuar con el tratamiento de **FILZOCAR®**.

Modificaciones de la dosis en insuficiencia hepática

No se puede recomendar la dosificación 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. 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. 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.

Modificaciones de la dosis en 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. 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. Hay datos limitados de eficacia y seguridad en pacientes con aclaramiento de creatinina basal < 30 ml/min. Para los pacientes con enfermedad renal terminal que están en hemodiálisis, administrar **FILZOCAR®** después del procedimiento de hemodiálisis.

Reconstitución y preparación para la administración intravenosa

Los frascos ampolla de **FILZOCAR®** contienen conservantes no antimicrobianos y están destinados a un único uso. Los frascos ampolla de **FILZOCAR®** sin abrir son estables hasta la fecha indicada en el envase, cuando son almacenados en su envase original de 2° a 8°C. La solución de reconstitución contiene Carfilzomib a una concentración de 2 mg/ml. La cantidad de **FILZOCAR®** contenida en un frasco ampolla de dosis única (60 mg de Carfilzomib) puede exceder la dosis requerida. Leer por completo las instrucciones de preparación antes de reconstituir. Previo a la administración, las drogas parenterales deben ser inspeccionados visualmente para determinar la presencia de material particulado y cambios de color, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Pasos para la reconstitución/preparación:

1. Retirar el frasco ampolla del refrigerador inmediatamente antes de su empleo.



2. Calcular la dosis (mg/m²) y el número de frascos ampolla de **FILZOCAR®** requeridos empleando el ASC al inicio.
 3. Usar una aguja de calibre 21 G o mayor (diámetro externo de la aguja de 0,8 mm o menor) para reconstituir asépticamente cada frasco ampolla por inyección lenta de 29 ml (para un frasco ampolla con 60 mg) de agua estéril para inyección FNA, a través del tapón y dirigiendo la solución hacia la CARA INTERNA DEL FRASCO AMPOLLA para minimizar la formación de espuma. No hay datos que respalden el uso de dispositivos de transferencia de sistema cerrado.
 4. Girar o invertir el frasco ampolla lenta y cuidadosamente durante 1 minuto, o hasta que se disuelva por completo. NO AGITAR para evitar la formación de espuma. Ante la formación de espuma, dejar que la solución se asiente en el frasco ampolla hasta que desaparezca (alrededor de 5 minutos) y la solución sea transparente.
 5. Previo a su administración, inspeccionar visualmente para determinar la presencia de partículas y cambios de color. El producto reconstituido debe ser una solución transparente e incolora y no debe ser administrado si se observa algún tipo de cambio de color o material particulado.
 6. Descartar cualquier porción restante en el frasco ampolla. NO juntar con porciones no utilizadas de otros frascos ampollas. NO aplicar más de una dosis por vial.
 7. Administrar **FILZOCAR®** directamente por infusión IV, o en una bolsa intravenosa de 50 a 100 ml que contenga dextrosa inyectable FNA al 5 %. No administrar como un bolo IV.
 8. Cuando se administre en una bolsa intravenosa, usar una aguja de calibre 21 G o mayor (diámetro externo de la aguja de 0,8 mm o menor) para extraer la dosis calculada del frasco ampolla y diluir en una bolsa intravenosa de 50 ml o 100 ml conteniendo dextrosa inyectable FNA al 5% (basado en la dosis calculada y el tiempo de infusión).
 9. Enjuagar la vía de administración IV con solución salina normal o dextrosa inyectable al 5% inmediatamente antes y después de la administración de **FILZOCAR®**.
 10. No mezcle ni administre **FILZOCAR®** como infusión con otros medicamentos.
- La estabilidad de **FILZOCAR®** reconstituido a diferentes temperaturas y condiciones de almacenamiento, se muestran en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Estabilidad de *FILZOCAR®* reconstituido

Condiciones de almacenamiento de FILZOCAR® reconstituido	Estabilidad ^a según envase	
	Frasco ampolla	Bolsa intravenosa (Dextrosa 5 % FNA)
Refrigerado (2 °C a 8 °C)	24 horas	24 horas
Temperatura ambiente (15 °C a 30 °C)	4 horas	4 horas

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.
- Mujeres en periodo de lactancia

ADVERTENCIAS

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

Toxicidad cardíaca

Luego de la administración de Carfilzomib ha ocurrido la aparición o el empeoramiento de insuficiencia cardíaca preexistente (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, disminución de la

fracción de eyección), cardiomiopatía, isquemia e infarto de miocardio, incluyendo muertes. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con una función ventricular inicial normal. Estos eventos se produjeron durante el curso del tratamiento en los ensayos clínicos con Carfilzomib. La muerte debida a paro cardíaco ha ocurrido dentro de un día de la administración de Carfilzomib. En los ensayos aleatorizados, abiertos y multicéntricos para terapias combinadas, la incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 8 % y la de arritmias del 8 % (la mayoría de las cuales fueron fibrilación auricular y taquicardia sinusal).

Monitorear a los pacientes en busca de signos o síntomas clínicos de insuficiencia o isquemia cardíaca. Evaluar inmediatamente si se sospecha toxicidad cardíaca. Suspender Carfilzomib ante eventos adversos cardíacos de grado 3 o 4 hasta la recuperación, y considerar reiniciar el tratamiento con una dosis de Carfilzomib reducido en 1 nivel acorde a la evaluación riesgo/beneficio.

Dado que se requiere una hidratación adecuada antes de administrar cada dosis durante el ciclo 1, todos los pacientes deben ser monitoreados para detectar sobrecarga de volumen, especialmente en los con riesgo de insuficiencia cardíaca. Ajustar la ingesta total de líquidos en pacientes con insuficiencia cardíaca basal, o con riesgo de insuficiencia cardíaca.

En pacientes ≥ 75 años, el riesgo de insuficiencia cardíaca es mayor comparado con aquellos < 75 años. En los estudios clínicos no eran elegibles los pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV de la NYHA, infarto de miocardio reciente, anormalidades en la conducción, anginas o con arritmias no controladas por la medicación. Estos pacientes pueden tener mayor riesgo de complicaciones cardíacas por lo que se deben someter a una evaluación médica completa (incluido el control de la tensión arterial y manejo de fluidos) antes de empezar el tratamiento con Carfilzomib y permanecer bajo estrecho seguimiento.

Insuficiencia renal aguda

Han ocurrido casos de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con Carfilzomib, algunos con desenlace fatal. Se ha producido insuficiencia renal en aproximadamente el 9 % de los pacientes que recibieron Carfilzomib. Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con MMRR avanzado que recibieron Carfilzomib como monoterapia. El riesgo de insuficiencia renal fatal fue mayor en pacientes con un ClCr basal reducido (calculado con la ecuación Cockcroft-Gault).

Se debe controlar la función renal con dosaje regulares de creatinina sérica y/o ClCr estimado. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda.

Cambios en el electrocardiograma

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT en ensayos clínicos. No se puede excluir el efecto de Carfilzomib sobre el intervalo QT.

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de SLT, incluyendo resultados fatales, en pacientes tratados con Carfilzomib. Los pacientes con MM y una carga tumoral alta deben ser considerados con mayor riesgo de SLT.

Administrar líquidos por vía oral e IV antes de la administración de Carfilzomib en el ciclo 1 y en los posteriores según sea necesario. Considerar los medicamentos que disminuyen el ácido úrico en pacientes con un riesgo elevado de SLT. Se debe monitorear los parámetros de laboratorio que sugieran la presencia de SLT durante el tratamiento, incluida la determinación de electrolitos séricos, y en caso de presentarse, manejar inmediatamente, incluyendo la interrupción de Carfilzomib hasta la resolución del SLT.

Toxicidad pulmonar

Se han reportado casos de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), insuficiencia respiratoria aguda y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en alrededor del 2 % que recibieron Carfilzomib. Algunos eventos han sido fatales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por fármacos, suspender Carfilzomib.

Hipertensión pulmonar

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar en alrededor del 2 % de los pacientes tratados con Carfilzomib, de grado ≥ 3 en menos del 1 %. Algunos de estos eventos han sido mortales. Se debe discontinuar Carfilzomib hasta la resolución o retorno al nivel basal de la hipertensión pulmonar, y considerar el reinicio del tratamiento acorde a la evaluación riesgo/beneficio.

Disnea

Se ha notificado disnea en el 25 % de los pacientes tratados con Carfilzomib, de grado ≥ 3 en el 4 %. Se debe evaluar la disnea para excluir patologías cardiopulmonares como insuficiencia cardíaca y síndromes

pulmonares. En caso de disnea grado 3 o 4 interrumpir Carfilzomib hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de la terapia con Carfilzomib acorde a la evaluación riesgo/beneficio.

Hipertensión

Se ha observado hipertensión, incluyendo crisis y emergencia hipertensivas con Carfilzomib. En el Estudio 1, la incidencia de eventos de hipertensión fue del 17 % en el grupo de CLD frente al 9 % en el de LD. En el Estudio 2, la incidencia de episodios de hipertensión fue del 34% en el grupo de CD frente al 11% en el de BD. En el Estudio 4, la incidencia de eventos de hipertensión fue del 31 % en el brazo de CDD versus 27% en el de CD. Algunos de estos eventos han sido fatales.

Optimizar el control de la tensión arterial antes de comenzar Carfilzomib. Monitorear la tensión arterial en forma regular en todos los pacientes tratados con Carfilzomib. Si la hipertensión no puede ser controlada adecuadamente, se debe interrumpir Carfilzomib y evaluar. Considerar el reinicio de la terapia con Carfilzomib acorde a la evaluación riesgo/beneficio.

Trombosis venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con desenlaces mortales en pacientes que recibieron Carfilzomib. En el Estudio 1, con trombopprofilaxis utilizada en ambos brazos, la incidencia de episodios tromboembólicos venosos en los primeros 12 ciclos fue del 13 % en el brazo de CLD frente al 6 % en el de LD. En el Estudio 2, la incidencia de episodios tromboembólicos venosos en los meses 1 a 6 fue del 9 % en el grupo de CD frente al 2 % en el de BD. Con Carfilzomib en monoterapia, la incidencia de episodios tromboembólicos venosos fue del 2 %.

Indicar trombopprofilaxis a los pacientes tratados con Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona; con dexametasona; o con daratumumab IV y dexametasona. Seleccione el régimen de trombopprofilaxis según los riesgos subyacentes del paciente.

Las pacientes que estén empleando métodos anticonceptivos orales u hormonales asociados con riesgo de trombosis deben considerar un método alternativo eficaz durante el tratamiento con Carfilzomib en combinación.

Reacciones relacionadas con la infusión

Han ocurrido reacciones relacionadas con la infusión, incluidas reacciones con riesgo de vida, en pacientes tratados con Carfilzomib. Las reacciones incluyen bradicardia, fiebre, temblores, artralgia, mialgia, rubor facial, edema facial, edema laríngeo, vómitos, debilidad, dificultad para respirar, hipotensión, síncope, opresión torácica o angina de pecho. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o dentro de las 24 horas luego de la administración de Carfilzomib. Administrar dexametasona antes de Carfilzomib para reducir la incidencia y severidad de las reacciones relacionadas con la infusión

Hemorragia

Se han notificado casos serios o fatales de hemorragia (por ejemplo, hemorragia gastrointestinal, pulmonar e intracraneal, y epistaxis) en pacientes tratados con Carfilzomib. El sangrado puede ser espontáneo y se ha visto hemorragia intracraneal sin traumatismo. Se han notificado casos de hemorragia en pacientes con recuentos de plaquetas normales o bajos. También se han informado casos de hemorragia en paciente que no estaban recibiendo tratamiento antiplaquetario o anticoagulante.

Evaluar los signos y síntomas de la pérdida de sangre. Reducir o suspender la dosis según corresponda.

Trombocitopenia

Carfilzomib causa trombocitopenia, observándose el nadir de plaquetas entre los días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días, con una recuperación al recuento plaquetario basal en general al inicio del siguiente ciclo. Se ha informado trombocitopenia en alrededor del 32 % de los pacientes en los ensayos clínicos con Carfilzomib. Pueden ocurrir hemorragias. Monitorear el recuento de plaquetas con frecuencia durante el tratamiento con Carfilzomib. Reducir o suspender la dosis de Carfilzomib según corresponda.

Toxicidad hepática e insuficiencia cardíaca

Se han notificado casos de insuficiencia hepática (2 %), incluyendo algunos mortales durante el tratamiento con Carfilzomib. Carfilzomib puede causar elevaciones de las transaminasas séricas. Se deben controlar las enzimas hepáticas y la bilirrubina de manera regular durante el tratamiento con Carfilzomib, independientemente de los valores basales. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda.

Microangiopatía trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico (PTT/SUH), en pacientes que recibieron Carfilzomib. Algunos de estos eventos han sido fatales. Monitorear los signos y síntomas de PTT/ SUH. Si se sospecha el diagnóstico, suspender Carfilzomib y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/ SUH, se podría reiniciar el tratamiento con Carfilzomib. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Carfilzomib en pacientes con experiencias previas de PTT/ SUH.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibieron Carfilzomib. El SEPR, anteriormente llamado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), es un desorden neurológico que puede presentar convulsiones, cefalea, letargo, confusión, ceguera, alteración de la conciencia, y otros trastornos visuales y neurológicos, junto con hipertensión, cuyo diagnóstico es confirmado por imágenes de resonancia magnética (RM). Discontinuar Carfilzomib si se sospecha de SEPR y evaluar. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con Carfilzomib en pacientes con experiencias previas de SEPR.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que puede ser mortal, con Carfilzomib. Además de Carfilzomib, otros posibles factores contribuyentes incluyen la terapia inmunosupresora previa o concurrente que pueda causar inmunosupresión.

Se debe considerar la LMP en cualquier paciente con signos o síntomas neurológicos nuevos o cambios en los preexistentes. Si se sospecha de LMP, discontinuar Carfilzomib e iniciar la evaluación de LMP, incluida la consulta de neurología.

Aumento de las toxicidades fatales y graves en combinación con melfalán y prednisona en pacientes recién diagnosticados no elegibles para trasplante

En un ensayo clínico 955 pacientes con MM recién diagnosticado no elegibles para trasplante fueron aleatorizados para recibir Carfilzomib (20/36 mg/m² en infusión de 30 minutos 2 veces por semana durante 4 de cada ciclo de 6 semanas), melfalán y prednisona (CMP) o bortezomib, melfalán y prednisona (BMP). Se observó una mayor incidencia de reacciones adversas mortales (7 % frente a 4 %) y reacciones adversas graves (50 % frente a 42 %) en el brazo de CMP en comparación con BMP. Los pacientes del grupo de CMP tenían una mayor incidencia de reacciones adversas de cualquier grado que incluían insuficiencia cardíaca (11 % frente a 4 %), hipertensión (25 % frente a 8 %), insuficiencia renal aguda (14 % frente a 6 %) y disnea. (18 % versus 9 %). Este estudio no cumplió con el objetivo primario de superioridad en la SLP para el brazo de CMP. Carfilzomib en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes con MM recién diagnosticado no elegibles para trasplante.

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.

PRECAUCIONES**Interacciones con otros medicamentos**

Carfilzomib es metabolizado primariamente a través de las actividades de las peptidasas y epóxido hidroxilasas 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 en la exposición de otros medicamentos.

Uso en Poblaciones Especiales**Pacientes de edad avanzada**

De los 2387 pacientes de los estudios clínicos de Carfilzomib, el 51 % tenía 65 o más años, mientras que el 14 % 75 o más. La incidencia de los eventos adversos serios fue del 49 % en los pacientes <65 años, 58 % en los de 65 a 74 años y 63 % en los ≥75 años. De los 308 pacientes del Estudio 4 que recibieron CDD, el 47 % tenía 65 años o más, y el 9 % 75 años o más. Se observaron reacciones adversas fatales en la rama CDD en 6 % de los pacientes menores de 65 años, 14 % en los de 65 a 74 años y 14 % de los de 75 o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre pacientes de edad avanzada y más jóvenes.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Carfilzomib en pacientes pediátricos aún no ha sido establecida.

Insuficiencia hepática

Se debe reducir la dosis de Carfilzomib en un 25% en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se puede recomendar la dosificación para pacientes con función hepática grave.

La incidencia de eventos adversos graves fue mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave combinados (22/35 o 63 %) que en los con función hepática normal (3/11 o 27 %).

Fertilidad, Embarazo y Lactancia**Embarazo**

Carfilzomib puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas en base a su mecanismo de acción y los hallazgos en animales. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas tratadas con Carfilzomib. Carfilzomib provocó pérdidas por implantación y disminución del peso fetal en conejas preñadas a la que se administró una dosis de alrededor del 40 % de la dosis clínica de 27 mg/m² basada en ASC. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas y a los hombres en edad fértil que eviten la paternidad durante el tratamiento con Carfilzomib. Advertir del potencial riesgo para el feto a las mujeres que están siendo tratadas con Carfilzomib. Si se administra Carfilzomib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está utilizando el medicamento, notificar a la paciente del potencial riesgo del feto. Se debe realizar una prueba de embarazo en las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con Carfilzomib.

Advertir a las mujeres en edad fértil de utilizar medidas anticonceptivas efectivas o abstenerse de la actividad sexual para prevenir el embarazo durante el tratamiento con Carfilzomib y por al menos 6 meses luego de terminar con la terapia. Carfilzomib puede reducir la eficacia de anticonceptivos orales.

Advertir a los hombres con parejas femeninas en edad fértil de utilizar medidas anticonceptivas efectivas o abstenerse de la actividad sexual durante el tratamiento con Carfilzomib y por al menos 3 meses luego de terminar con la terapia.

Lactancia

No hay información respecto a la presencia de Carfilzomib o sus metabolitos en leche materna, los efectos sobre el lactante y si afecta la producción de leche. Basándose en sus propiedades farmacológicas no se puede excluir el riesgo en el lactante. Consecuentemente, como medida de precaución, la lactancia está contraindicada durante y por 2 semanas tras finalizar el tratamiento con Carfilzomib.

Fertilidad

Basado en el mecanismo de acción, Carfilzomib podría afectar la fertilidad femenina y masculina. No hay datos sobre el efecto sobre la fertilidad en humanos. Las pacientes en edad fértil (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 mes tras finalizar el tratamiento. Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos. Carfilzomib puede reducir la eficacia de anticonceptivos orales.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

Carfilzomib tiene poca influencia en la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas.

En los estudios clínicos se han observado eventos como fatiga, mareos, desvanecimientos, visión borrosa, somnolencia y/o caída de la presión arterial que podrían alterar la capacidad para conducir máquinas. Se les debe aconsejar a los pacientes tratados con Carfilzomib que no conduzcan vehículos y no utilicen maquinaria en el momento que ellos experimenten alguno de estos síntomas.

Datos preclínicos de seguridad

Carfilzomib administrado por vía IV en ratas y conejas embarazadas durante el período de organogénesis no fue teratogénica a dosis hasta 2 mg/kg/día en ratas y 0,8 mg/kg/día en conejos. Carfilzomib no fue teratogénico en ninguna de las dosis ensayadas. En conejos, hubo un aumento en las pérdidas preimplantación a dosis $\geq 0,4$ mg/kg/día, un aumento en las resorciones tempranas y en las pérdidas posimplantación, y una disminución del peso fetal a la dosis tóxica materna de 0,8 mg/kg/día. Las dosis de 0,4 y 0,8 mg/kg/día en conejos son aproximadamente 20 % y 40 %, respectivamente, de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m², basada en el ASC.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con Carfilzomib. Carfilzomib fue clastogénico en la prueba de aberración cromosómica *in vitro* en 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 micronúcleos de medula ósea de ratón *in vivo*.

No se realizaron estudios de fertilización con Carfilzomib. No se observó efecto en los tejidos reproductivos durante los estudios de toxicidad de 28 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.

Los monos a los cuales se les administró una dosis única por bolo intravenoso IV de Carfilzomib de 3 mg/kg (aproximadamente 1,3 veces la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² en base al ASC) presentaron hipotensión, frecuencia cardíaca elevada y niveles séricos de troponina-T elevados.

La administración repetida de Carfilzomib por bolo IV de ≥ 2 mg/kg/dosis en ratas y 2 mg/kg/dosis en monos utilizando los cronogramas de dosificación similares a aquellos utilizados clínicamente resultó en la muerte a causa de toxicidad en el sistema cardiovascular (insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, acumulación del líquido pericárdico, hemorragia/degeneración cardíaca), gastrointestinal (necrosis/hemorragia), renal (glomerulonefropatía, necrosis tubular, disfunción) y pulmonar (hemorragia, inflamación). La dosis de 2 mg/kg/dosis en ratas representa aproximadamente la mitad de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² en base al ASC. La dosis de 2 mg/kg/dosis en monos es aproximadamente equivalente a la dosis recomendada en humanos en base al ASC.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves que pueden ocurrir durante el tratamiento con Carfilzomib son:

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

Después de la dosis inicial de Carfilzomib de 20 mg/m², la dosis se incrementó a 27 mg/m² en el Estudio 5 y a 56 mg/m² en el Estudio 2. Una comparación de las reacciones adversas ocurridas en el grupo de Carfilzomib y dexametasona (CD) del Estudio 2 frente al grupo Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (CLD) del Estudio 5 sugiere que puede haber una potencial relación entre la dosis y las siguientes reacciones adversas: insuficiencia cardíaca (CD 8,2 %; CLD 6,4 %), disnea (CD 30,9 %; CLD 22,7 %), hipertensión (CD 25,9 %; CLD 15,8 %) e hipertensión pulmonar (CD 1,3 %; CLD 0,8 %).

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

en un 46 % de los pacientes en el grupo de CD. Los acontecimientos adversos graves más frecuentes notificados en el grupo de CDD en comparación con el grupo de CD fueron anemia (2 % frente al 1 %), diarrea (2 % frente a 0 %), pirexia (4 % frente a 2 %), neumonía (12 % frente al 9 %), gripe (4 % frente al 1 %), sepsis (4 % frente al 1 %) y bronquitis (2 % frente al 0 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan a continuación según el sistema de clasificación de órganos y la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencias se determinaron a partir de la tasa bruta de incidencia notificada para cada reacción adversa en el conjunto de datos de un grupo de estudios clínicos (n = 3878). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro del sistema de clasificación de órganos y de frecuencia.

Tabla 12: Tabla de reacciones adversas

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 < 1/1000)
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 <i>Clostridium difficile</i> 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 Hipofosfatemia Hiperuricemia Hipoalbuminemia Hiperglucemia	Síndrome de lisis tumoral	
Trastornos	Insomnio	Ansiedad		

psiquiátricos		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		Acúfenos		
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca Infarto de miocardio Fibrilación atrial Taquicardia Fracción de eyección disminuida Palpitaciones	Paro cardíaco Cardiomiopatía Isquemia miocárdica Pericarditis Derrame pericárdico Taquicardia ventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Hipotensión Rubefacción	Crisis hipertensiva Hemorragia	Emergencia hipertensiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Embolia pulmonar Edema pulmonar Epistaxis Dolor orofaríngeo Disfonía Sibilancias Hipertensión pulmonar	SDRA Insuficiencia respiratoria aguda Hemorragia pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial Neumonitis	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Diarrea Estreñimiento Dolor abdominal Náuseas	Hemorragia gastrointestinal Dispepsia Dolor dental	Perforación gastrointestinal Pancreatitis aguda	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la aspartato aminotransferasa Gammaglutamiltransferasa incrementada Hiperbilirrubinemia	Insuficiencia hepática Colestasis	
Trastornos de la		Erupción cutánea Prurito		Angioedema



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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio e isquemia miocárdica

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

En un Estudio 3, la incidencia general de trastornos cardíacos (de cualquier tipo y grado) en el subgrupo de pacientes con trastornos vasculares previos o hipertensión previa fue del 29,9 % frente al 19,8 % (CDD en

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

Disnea

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

Hipertensión incluyendo crisis hipertensivas

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

Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia en aproximadamente el 33 % de los sujetos de los estudios clínicos con Carfilzomib y aproximadamente el 20 % de los sujetos experimentaron acontecimientos de grado ≥ 3 . En el Estudio 3, la incidencia de trombocitopenia de grado ≥ 3 fue de un 24,4 % en el grupo de CDD y de un 16,3 % en el grupo de CD. Carfilzomib causa trombocitopenia mediante la inhibición de la gemación plaquetaria de los megacariocitos, lo que produce una trombocitopenia cíclica clásica con nadir plaquetario en el día 8 o 15 de cada ciclo de 28 días y normalmente está asociado con una recuperación hasta el valor basal al iniciar el siguiente ciclo. Para el control clínico de la trombocitopenia durante el tratamiento con Carfilzomib.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

En pacientes que han recibido Carfilzomib se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar con desenlace fatal. La incidencia global de acontecimientos tromboembólicos venosos fue mayor en los grupos de Carfilzomib de tres estudios de fase 3. En el Estudio 5, la incidencia de acontecimientos tromboembólicos venosos fue de un 15,6 % en el grupo de CLD y de un 9 % en el grupo de LD. Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos de grado ≥ 3 en un 5,6 % de los pacientes del grupo CLD y en un 3,9 % de los pacientes del grupo LD. La incidencia de acontecimientos tromboembólicos venosos en el Estudio 2 fue de un 12,5 % en el grupo de CD y de un 3,3 % en el grupo de bortezomib más dexametasona (BD). Se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de grado ≥ 3 en un 3,5 % de los pacientes en el grupo CD y en un 1,8 % de los pacientes en el grupo CD. En el estudio 3, la incidencia de acontecimientos tromboembólicos venosos fue de un 6,2 % en el grupo de CDD y de un 11,1 % en el grupo de CD. Se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de grado ≥ 3 en un 1,9 % de los pacientes en el grupo de CDD y en un 6,5 % de los pacientes en el grupo de CD.

Insuficiencia hepática

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

Neuropatía periférica

En un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado, en pacientes que recibieron 20/56 mg/m² de Carfilzomib en infusión durante 30 minutos en combinación con dexametasona (CD, n = 464) frente a bortezomib más dexametasona (BD, n = 465) se han notificado acontecimientos de neuropatía periférica de grado 2 y superior en un 7 % de los pacientes con mieloma múltiple en recaída en el grupo CD, comparado con un 35 % en el grupo BD, en el momento del análisis de SG previsto. En el este Estudio 3, se han



notificado casos de grado 2 y superior de neuropatía periférica en el 10,1 % de los pacientes con mieloma múltiple en recaída en el grupo de CDD en comparación con el 3,9 % del grupo de CD.

Reacciones a la perfusión

En un Estudio 3, el riesgo de reacción a la perfusión fue mayor cuando se administró Carfilzomib en combinación con daratumumab.

Infecciones del tracto respiratorio

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

Neoplasias primarias secundarias

En el Estudio 3, se notificaron neoplasias primarias secundarias en ambos grupos de tratamiento (1,9 % en el grupo de CDD y 1,3 % en el grupo de CD).

Infecciones oportunistas

En un estudio 3, se notificaron infecciones oportunistas en ambos grupos de tratamiento (9,4 % en el grupo de CDD y 3,9 % en el grupo de CD). Entre las infecciones oportunistas que experimentaron ≥ 1 % de los sujetos del grupo de CDD se encuentran el herpes zóster, la candidiasis oral, el herpes oral y el herpes simple.

Reactivación de la hepatitis B

En el Estudio 3, la incidencia de reactivación de la hepatitis B fue de un 0,6 % en el grupo de CDD y de un 0 % en el grupo de CD.

Otras poblaciones especiales

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

En el Estudio 3, 47 % de los 308 pacientes que recibieron CDD a una dosis de 20/56 mg/m² dos veces por semana tenían ≥ 65 años. En el grupo de CDD del estudio, se presentaron acontecimientos adversos con desenlace mortal durante el tratamiento en el 6 % de los pacientes de < 65 y en el 14 % de los pacientes ≥ 65 años. En el grupo de CD del estudio, estos acontecimientos se presentaron en el 8 % de los pacientes de < 65 años y en el 3 % de los pacientes de ≥ 65 años.

SOBREDOSIFICACIÓN

Luego de una dosis de 200 mg de Carfilzomib, administrado por error, se ha reportado la aparición de escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia y linfopenia. No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de Carfilzomib. Ante una sobredosificación, el paciente debe ser monitoreado, específicamente para las reacciones adversas mencionadas con anterioridad.

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

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

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

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar en heladera, en su envase original, a una temperatura entre 2 °C y 8 °C y protegido de la luz.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1 frasco ampolla con 60 mg de polvo liofilizado para inyección.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN



FILZOCAR®/CARFILZOMIB 60 mg – Polvo liofilizado para Inyección

Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 58894

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-53417269- TUTEUR - Prospectos - Certificado N58.894

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.17 15:19:01 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.17 15:19:01 -03:00



FILZOCAR®
CARFILZOMIB 60 mg
Polvo liofilizado para inyección

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía de administración Endovenosa

Lea esta guía de FILZOCAR® detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave, o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es FILZOCAR® y para qué se utiliza?

FILZOCAR® contiene un principio activo llamado Carfilzomib.

FILZOCAR® es un medicamento que se utiliza para tratar a pacientes con Mieloma Múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo para esta enfermedad. El Mieloma Múltiple es un cáncer de las células plasmáticas (un tipo de glóbulo blanco que produce unas proteínas llamadas inmunoglobulinas).

Carfilzomib es un inhibidor del proteosoma. Los proteosomas tienen un papel importante en la función y crecimiento de las células en la degradación de proteínas que ya no son necesarias o que están dañadas.

FILZOCAR® bloquea los proteosomas, lo cual puede conducir a una excesiva acumulación de proteínas dentro de las células y puede causar la muerte en algunas células, especialmente en las cancerosas, ya que son más propensas a contener una mayor cantidad de proteínas anormales.

FILZOCAR® puede ser administrado solo, en combinación con lenalidomida y dexametasona, con daratumumab y dexametasona, o solo con dexametasona. Lenalidomida, daratumumab y dexametasona son otros medicamentos utilizados para tratar el Mieloma Múltiple.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar FILZOCAR®?

Advertencias y Precauciones

Antes de utilizar **FILZOCAR®**, su médico necesita saber si usted tiene alguno de los problemas que se mencionan a continuación. Si se ve afectado por alguno de los mismos, hable con su médico antes de utilizar **FILZOCAR®**. Usted podría necesitar pruebas adicionales para comprobar el correcto funcionamiento de su corazón, riñones e hígado.

- Si tiene problemas cardíacos, incluyendo historia de dolor de pecho (angina de pecho), ataque de corazón, ritmo cardíaco irregular, presión arterial alta o si alguna vez ha tomado un medicamento para el corazón.
- Si tiene problemas pulmonares, incluyendo falta de aire en reposo o con la actividad (disnea).
- Si tiene problemas renales, incluyendo insuficiencia renal o si alguna vez ha recibido diálisis.
- Si tiene problemas hepáticos, incluyendo antecedentes de hepatitis, hígado graso o si alguna vez le han dicho que su hígado no está funcionando correctamente.



- Si presenta sangrados inusuales, incluida la formación fácil de hematomas, hemorragias debida a una lesión, como un corte que tarda más de lo esperado en dejar de sangrar; o hemorragias del tracto respiratorio o digestivo como toser sangre, vomitar sangres, materia fecal negra o con sangre roja brillante; hemorragias cerebrales que provocan entumecimiento repentino o parálisis de un lado de la cara, piernas o brazos, dolor de cabeza intenso y repentino o dificultad para ver, hablar o tragar (deglución). Esto puede indicar un bajo número de plaquetas en sangre (células que ayudan en la coagulación de la sangre).
- Antecedente de coágulos sanguíneos en las venas (trombosis).
- Dolor o hinchazón en piernas o brazos (podrían ser síntomas de presencia de coágulos sanguíneos en las venas profundas de las piernas o los brazos), dolor en el pecho o dificultad para respirar (podrían ser síntomas de presencia de coágulos de sangre en los pulmones).
- Si presenta cualquier otra condición médica importante por la cual fue hospitalizado o recibió medicamentos.

Condiciones de las que necesita estar informado

FILZOCAR® puede empeorar algunas condiciones o causar efectos secundarios graves, que podrían ser mortales. Informe inmediatamente a su médico si presenta alguna de las situaciones mencionadas a continuación:

- Si tiene dolor en el pecho, dificultad para respirar o si presenta hinchazón de tobillos y pies, los cuales pueden ser síntomas de problemas cardíacos.
- Si tiene dificultad para respirar, incluyendo falta de aire en reposo o con actividad o tos, respiración rápida, falta de aire (disnea), sibilancias o tos, pueden ser signos de toxicidad pulmonar.
- Si tiene presión arterial muy alta, dolor en el pecho, dolor severo de cabeza, confusión, visión borrosa, náuseas y vómitos, o ansiedad, puede presentar signos de una condición conocida como crisis hipertensiva.
- Si tiene dificultad para respirar en actividades diarias o en reposo, latidos irregulares del corazón, pulso acelerado, cansancio, mareos y desmayos, puede presentar signos de una condición conocida como hipertensión pulmonar.
- Si presenta hinchazón de tobillos, pies y manos, pérdida de apetito, menor volumen de orina o análisis de sangre anormal podría presentar problemas renales o insuficiencia renal.
- Si presenta análisis de la función renal anormales, latidos cardíacos irregulares o insuficiencia renal puede estar afectado por un cuadro llamado Síndrome de lisis tumoral, el cual puede ser causado por la destrucción rápida de las células tumorales.
- Si presenta una reacción a la infusión de **FILZOCAR®** que puede incluir los siguientes síntomas: fiebre, escalofríos o temblores, dolor en las articulaciones, dolor muscular, enrojecimiento o hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar (angioedema), debilidad, falta de aire, presión arterial baja, desmayos, opresión o dolor en el pecho.
- Si presenta hematomas o sangrados inusuales, como una herida que tarda más de lo habitual en dejar de sangrar o sangrado interno evidenciable mediante tos con sangre, vómito con sangre, materia fecal oscura o con sangre roja brillante; hemorragia cerebral que provoca entumecimiento o parálisis en un lado de la cara, piernas o brazos, dolor de cabeza intenso y repentino o dificultad de ver, hablar o tragar (deglución).
- Si presenta dolor o hinchazón en una pierna o brazo (puede ser síntoma de coágulos de sangre en las venas profundas de la pierna o brazo), dolor de pecho o dificultad al respirar (puede ser un síntoma de coágulos en los pulmones)
- Si presenta problemas hepáticos, incluyendo insuficiencia hepática, que puede causar coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia), dolor o hinchazón abdominal, náuseas o vómitos. Si alguna vez ha tenido una infección por el virus de la hepatitis B, el tratamiento con este medicamento puede provocar que esta infección se vuelva a activar.



- Si presenta sangrado, hematomas, debilidad, confusión, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea e insuficiencia renal aguda, pueden ser signos de una condición conocida como microangiopatía trombótica.
- Si tiene dolor de cabeza, confusión, convulsiones, pérdida de la visión y presión arterial alta (hipertensión), puede presentar una condición neurológica conocida como Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Usted debe estar atento de ciertos síntomas mientras está utilizando **FILZOCAR®** para reducir el riesgo de cualquier problema.

Debe estar atento a determinados síntomas mientras se encuentre en tratamiento con **FILZOCAR®** para reducir el riesgo de problemas. **FILZOCAR®** puede empeorar algunos síntomas o producir efectos adversos graves que podrían ser mortales, como problemas cardíacos, pulmonares, renales, síndrome de lisis tumoral (una enfermedad potencialmente mortal que ocurre cuando las células cancerosas se rompen y liberan su contenido en la sangre), reacciones relacionadas con la infusión de **FILZOCAR®** como bradicardia, formación de hematomas o hemorragias inusuales (incluidas hemorragias internas), coágulos sanguíneos en sus venas, problemas hepáticos, determinados trastornos sanguíneos o un síndrome neurológico conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).

En caso de que haya tenido una infección provocada por el virus de la hepatitis B, su médico lo controlará para detectar signos de esta infección antes, durante y algún tiempo después de finalizar el tratamiento con este medicamento. Informe a su médico inmediatamente si presenta cansancio que empeora, o si nota que la piel o la parte blanca de los ojos adoptan una coloración amarillenta.

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

Su médico lo examinará y revisará su historia clínica. Usted será controlado durante todo el tratamiento. Le realizarán pruebas de sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con **FILZOCAR®**. Esto es para controlar que las células sanguíneas, el hígado y los riñones están funcionando adecuadamente. Antes de utilizar **FILZOCAR®**, su médico o profesional de la salud se asegurará que está recibiendo una cantidad adecuada de líquidos.

Lea el prospecto de todos los medicamentos que utiliza junto a **FILZOCAR®** para poder comprender la información relacionada con los mismos.

No utilice **FILZOCAR®** si usted es alérgico al Carfilzomib o a cualquiera de los excipientes de este medicamento.

Uso de FILZOCAR® con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta, como vitaminas o remedios a base de hierbas.

Informe a su médico si está utilizando medicamentos para prevenir el embarazo, tales como anticonceptivos orales u otros anticonceptivos hormonales, ya que puede que no sean adecuados junto al tratamiento con **FILZOCAR®**.



Embarazo, lactancia y anticoncepción

Mujeres en tratamiento con FILZOCAR®

FILZOCAR® no se debe administrar si usted está tratando de quedar embarazada, si está embarazada o cree que podría estarlo.

El tratamiento de **FILZOCAR®** no ha sido evaluado en mujeres embarazadas y se desconoce si en humanos, **FILZOCAR®** pasa a la leche materna.

Durante y los 6 meses posteriores a finalizar el tratamiento con **FILZOCAR®**, deben emplearse métodos anticonceptivos confiables para asegurarse de no quedar embarazada. Si está embarazada, tiene intención de quedar embarazada o está en período de lactancia, consulte a su médico antes de recibir este medicamento. Si cree que podría estar embarazada, comuníquese con su médico inmediatamente. No se recomienda el tratamiento con **FILZOCAR®** durante el embarazo o la lactancia. Es importante informarle a su médico si está amamantando 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).

Hombres en tratamiento con FILZOCAR®

Durante y los 3 meses posteriores a finalizar el tratamiento con **FILZOCAR®**, debe utilizar preservativos, incluso si su pareja está embarazada.

Si su pareja queda embarazada mientras está recibiendo **FILZOCAR®** o dentro de los 90 días, luego de finalizar el tratamiento, comuníquese con su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes tratados con **FILZOCAR®** pueden experimentar fatiga, mareos, desmayos y/o disminución de la presión arterial. Esto puede afectar su capacidad para conducir o manejar maquinarias. Si presenta alguno de los síntomas mencionados, no conduzca o maneje herramientas o máquinas.

3. ¿Cómo utilizar FILZOCAR®?

FILZOCAR® será administrado por un profesional de la salud. En general, **FILZOCAR®** será infundido por vena, 2 días seguidos, cada semana, por 3 semanas, seguido de 1 semana sin tratamiento. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Esto significa que **FILZOCAR®** será administrado en los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días.

En algunos esquemas de tratamiento **FILZOCAR®** se administrará una vez a la semana (días 1, 8 y 15), y en otros las dosis de los días 8 y 9 de cada ciclo no se administrarán del ciclo 13 en adelante.

Su médico le explicará en detalle el esquema de tratamiento que recibirá.

La dosis se calcula en función de su altura y peso (área de superficie corporal). Su médico determinará la dosis de **FILZOCAR®** que debe recibir.

La mayoría de los pacientes recibirán tratamiento con **FILZOCAR®** hasta que la enfermedad progrese, aunque también puede ser suspendido si presenta eventos adversos que no se pueden controlar.

En caso de duda sobre el uso de **FILZOCAR®** consulte con su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de FILZOCAR®?

Al igual que todos los medicamentos, **FILZOCAR®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten. Sin embargo, asegúrese de contactar a su médico si presenta cualquiera de los siguientes efectos adversos o si nota cualquier otro efecto adverso no mencionado a continuación:



Sistema de órganos	Efectos adversos
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuentes: cansancio (fatiga, astenia), fiebre/pirexia, hinchazón de las manos, pies o tobillos, debilidad, escalofríos, mareos, edema periférico Frecuentes: reacción en el sitio de infusión (dolor, enrojecimiento o hinchazón donde recibió la inyección en su vena), dolor, malestar general, dolor torácico, reacciones a la perfusión, sofocos Poco frecuentes: falla multiorgánica
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes: disminución de las plaquetas (trombocitopenia) que puede causar hematomas o sangrado, disminución de glóbulos rojos (anemia) que puede causar cansancio y fatiga, disminución de glóbulos blancos que puede reducir su capacidad para combatir infecciones y puede estar asociada con fiebre Frecuentes y poco frecuentes: neutropenia febril, microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/Síndrome urémico hemolítico (TTP/ SUH), que puede causar los siguientes síntomas: sangrado, hematomas, debilidad, confusión, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea, e insuficiencia renal aguda
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Frecuentes: zumbido en los oídos (acúfenos)
<i>Trastornos vasculares</i>	Muy frecuentes: presión arterial alta (hipertensión), presión arterial extremadamente alta (crisis hipertensiva) Frecuentes: presión arterial baja (hipotensión), coágulos sanguíneos en las venas (trombosis venosa profunda)
<i>Trastornos cardíacos</i>	Frecuentes: infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva que podría causar la muerte; latidos rápidos, fuertes o irregulares del corazón Poco frecuentes: cantidad anormal de fluido entre el corazón y la membrana que recubre el corazón (derrame pericárdico) con síntomas como dolor o presión en el tórax y dificultad para respirar; inflamación e irritación de la membrana que recubre el corazón (pericarditis) con síntomas que incluyen dolor detrás del esternón que a veces se extienden al cuello y hombros, y en ocasiones fiebre, reducción del flujo sanguíneo hacia el corazón (isquemia cardíaca)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Muy frecuentes: Dificultad para respirar, tos, tos con moco Frecuentes: líquido en los pulmones, sibilancias, olor de garganta, cambios en la voz o ronquera, hemorragia nasal, coágulo de sangre en los pulmones Poco frecuentes: sangrado en los pulmones, 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)
<i>Trastornos oculares</i>	Frecuentes: cataratas, visión borrosa



<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<p>Muy frecuentes: náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, constipación</p> <p>Frecuentes: dispepsia, dolor dental, sangrado en el estómago y los intestinos</p> <p>Poco frecuentes: perforación gastrointestinal, inflamación del páncreas</p>
<i>Trastornos hepáticos</i>	<p>Frecuentes: problemas hepáticos incluyendo un aumento de las enzimas hepáticas, bilirrubina, o ácidos biliares en la sangre</p> <p>Poco frecuentes: insuficiencia hepática, obstrucción del flujo de bilis desde el hígado (colestasis) que puede causar picazón en la piel, coloración amarillenta de la piel, orina muy oscura y heces claras</p>
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	<p>Muy frecuentes: disminución del apetito</p> <p>Frecuentes y poco frecuentes: deshidratación, síndrome de lisis tumoral (que puede ser causado por la rápida destrucción de las células tumorales y aumentar los niveles de potasio, ácido úrico, fosfato en la sangre y conducir a la insuficiencia renal aguda)</p>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	<p>Muy frecuentes: espasmos musculares, dolor de extremidades manos o pies, dolor en las articulaciones, dolor de espalda</p> <p>Frecuentes: dolor muscular, dolor de huesos, debilidad muscular, dolor torácico muscular</p>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<p>Muy frecuentes: dolor de cabeza, mareos, entumecimiento, estremecimiento o disminución de la sensibilidad en las manos y/o pies</p> <p>Frecuentes y poco frecuentes: confusión, ictus/infarto cerebral, síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) con síntomas como dolores de cabeza, convulsiones, pérdida de la visión y presión arterial alta (hipertensión), sangrado en el cerebro</p>
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	<p>Muy frecuentes: dificultad para dormir (insomnio)</p> <p>Frecuentes: ansiedad</p>
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	<p>Frecuentes: problemas renales, incluida insuficiencia renal aguda</p>
<i>Trastornos de piel y tejidos subcutáneos</i>	<p>Frecuentes: erupción cutánea, picazón en la piel, enrojecimiento de la piel, aumento de la sudoración</p> <p>Poco frecuentes: reacción alérgica a Carfilzomib.</p>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	<p>Muy frecuentes: neumonía, infección del tracto respiratorio</p> <p>Frecuentes: infección sistémica incluyendo infección en la sangre (sepsis), infección pulmonar, gripe, reactivación del virus de la varicela que puede causar una erupción cutánea y dolor (herpes zóster), infección del tracto urinario, bronquitis, secreción o congestión nasal, inflamación de la nariz y la garganta, dolor de garganta, infección viral, infección del estómago y del intestino (gastroenteritis)</p>



	Poco frecuentes: Inflamación del colon producida por la bacteria <i>Clostridium difficile</i> , infección por citomegalovirus, infección por el virus de la hepatitis B reactivada (inflamación vírica del hígado)
<i>Anormalidades de laboratorio</i>	Muy frecuentes: disminución de los niveles en sangre de potasio, aumento de la creatinina en sangre Frecuentes: disminución de los niveles en sangre de sodio, proteína, magnesio, calcio y fosfato, aumento de los niveles sanguíneos de calcio, ácido úrico, potasio, proteína C reactiva y glucosa

Si alguno de los eventos adversos se agrava, o si nota cualquier evento adverso no mencionado en esta guía, informe de inmediato a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Sobredosificación con FILZOCAR®

Luego de una dosis de 200 mg de **FILZOCAR®**, administrado por error, se ha reportado la aparición de escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia y linfopenia. No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de **FILZOCAR®**. Ante una sobredosificación, el paciente debe ser monitoreado, específicamente para las reacciones adversas mencionadas con anterioridad.

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

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

6. Conservación de FILZOCAR®

Conservar en heladera, en su envase original, a una temperatura entre 2°C- 8°C y protegido de la luz.

FILZOCAR® es de un solo uso.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

7. Información adicional de FILZOCAR®

Composición de FILZOCAR®

- El principio activo es Carfilzomib. Cada frasco ampolla de **FILZOCAR®** contiene 60 mg de polvo liofilizado para inyección. Después de la reconstitución **FILZOCAR®** contiene 2 mg/ml de Carfilzomib.
- Los demás componentes para **FILZOCAR® 60 mg** son: ciclodextrina, ácido cítrico.

Presentación de FILZOCAR®

FILZOCAR®: Envases conteniendo 1 frasco ampolla con 60 mg de polvo liofilizado para inyección.



FILZOCAR®/CARFILZOMIB 60 mg – Polvo liofilizado para Inyección

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email:

fvg.argentina@tuteurgroup.com

o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551

www.tuteurpuentes.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 58.894

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Fecha de última revisión:



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
CUIL 27250217728

Página 8 de 8



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-53417269- TUTEUR - inf pacientes - Certificado N58.894

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.17 15:19:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.17 15:19:09 -03:00