



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-5218-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 1 de Julio de 2019

**Referencia:** 1-0047-2000-000343-16-2

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000343-16-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

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

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial KARFIB y nombre/s genérico/s CARFILZOMIB , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A. .

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 22/02/2019 11:03:15, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 22/02/2019 11:03:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 01/11/2016 15:52:29, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 01/11/2016 15:52:29 .

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO LKM S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 04/06/2019 13:26:34 aprobado.

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

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000343-16-2

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.07.01 14:48:32 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
serialNumber=CUIJ.30715117564  
Date: 2019.07.01 14:48:40 -0300'

**Información para el paciente  
KARFIB**

**CARFILZOMIB 60 mg**

Polvo liofilizado para inyectable  
Uso intravenoso

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

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

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

Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

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

**¿Qué es KARFIB?**

KARFIB contiene Carfizomib como principio activo.

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

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

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

V.01

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

### **Advertencias y precauciones**

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

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

### **Condiciones de las que podría necesitar estar al tanto**

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

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

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

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

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

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

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

### **Otros medicamentos con KARFIB**

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

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

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

#### Para las mujeres:

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

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

#### Para los hombres:

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

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

### **Conducción y uso de maquinas**

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

V.01

## **KARFIB contiene sodio**

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

## **¿Cómo se administra KARFIB?**

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

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

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

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

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

## **POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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



Otros efectos secundarios incluyen los siguientes:

Sistema de órganos	Efectos Adversos
Sangre	<p>Conteo bajo de glóbulos rojos (anemia), que puede causar cansancio y fatiga; bajo nivel de plaquetas, que puede causar moretones o sangrado (trombocitopenia); bajo recuento de glóbulos blancos, lo que puede disminuir su capacidad para combatir infecciones y puede estar asociada con fiebre; microangiopatía trombótica incluyendo purpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico (TTP/HUS), que puede causar los siguientes síntomas: sangrado, moretones, debilidad, confusión, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea, e insuficiencia renal aguda.</p>
Corazón	<p>Enfermedades del corazón incluyendo infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva que podría causar la muerte; latidos rápidos, fuertes o irregulares del corazón; una cantidad anormal de fluido entre el corazón (derrame pericárdico); hinchazón e irritación de la membrana fibrosa alrededor del corazón (pericarditis)</p>
Pulmón	<p>Dificultad para respirar, tos, tos con flema, hemorragia nasal, cambios en la voz o ronquera, líquido en los pulmones, coágulo de sangre en los pulmones, dolor en la garganta, sibilancias, dificultad para respirar, respiración rápida, sangrado en los pulmones.</p>
Oído	Zumbido en los oídos (tinnitus)
Ojo	Visión borrosa, cataratas
Inmunitario	Reacción alérgica
Intestinal	<p>Diarrea, náuseas, estreñimiento, vómitos, indigestión, dolor de estómago, dolor de muelas, perforación en estómago, intestino delgado, o intestino grueso (perforación GI) sangrado en el estómago y los intestinos.</p>

General	Cansancio (fatiga), fiebre, hinchazón de las manos, pies o tobillos, debilidad muscular, escalofríos, dolor, falla multi-organica, reacción en el lugar de la infusión (dolor, enrojecimiento o hinchazón donde recibió la inyección en su vena), reacción de la infusión, dolor de pecho, sensación general de enfermedad o malestar.
Hígado	Insuficiencia hepática u otros problemas hepáticos incluyendo un aumento de las enzimas hepáticas, bilirrubina, o ácidos biliares en la sangre.
Infecciones	Secreción nasal o congestión nasal, dolor de garganta, inflamación de la nariz y la garganta, bronquitis, infección del tracto respiratorio, neumonía, infección del tracto urinario, síntomas de gripe (influenza), sepsis (infección sistémica incluyendo la infección en la sangre), infección viral, infección del estómago y el intestino.
Análisis de sangre anormales	Análisis de función renal anormales; análisis de función hepática anormales; aumento de los niveles sanguíneos de proteína c-reactiva, glucosa, calcio, ácido úrico, o potasio; disminución de los niveles en sangre de proteína, potasio, magnesio, calcio o fosfato.
Metabolismo	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 puede conducir a insuficiencia renal aguda), disminución de apetito.
Musculo	Dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor en las extremidades, manos o pies, dolor de huesos, dolor muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolores musculares.

Sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareos, entumecimiento, estremecimiento o disminución de la sensibilidad en las manos y/o pies, ictus, síndrome de encefalopatía posterior reversible ( <i>PRES</i> ), con síntomas como dolores de cabeza, confusión, convulsiones, pérdida de la visión y presión arterial alta (hipertensión), sangrado en el cerebro.
Psiquiátrico	Insomnio (dificultad para dormir), ansiedad
Riñón	Insuficiencia renal aguda
Piel	Erupción cutánea, picazón en la piel, enrojecimiento de la piel, aumento de la sudoración, dolor, hinchazón, irritación o molestias en el lugar de la infusión.
Vasos sanguíneos	Presión arterial alta (hipertensión), presión arterial baja (hipotensión), coágulos sanguíneos en las venas (trombosis venosa profunda), presión arterial extremadamente alta (crisis hipertensiva), sintiéndose demasiado caliente.

Si alguno de los efectos adversos se agrava, o si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su proveedor de atención médica de inmediato.

### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

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

#### **Conservación:**

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

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

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

## INFORMACION ADICIONAL

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

### ¿Cuáles son los ingredientes de KARFIB?

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

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

### Presentación:

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

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

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

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

CERTIFICADO N°:.....

**LABORATORIO LKM S.A.**

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Dr. Eduardo Bruzzone– Farmacéutico

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

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la  
ficha que está en la Página Web de la ANMAT:**

**<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a**

**ANMAT responde 0800-333-1234”**

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



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

anmat<sub>v.01</sub>  
GUERRERO MEDINA Marcelo  
CUIL 20327566831



anmat  
PAPICCIO Cinthia Natali  
CUIL 27299524243



9

## PROYECTO DE PROSPECTO

### KARFIB

#### CARFILZOMIB 60 mg

Polvo liofilizado para inyectable  
Sólo para uso intravenoso

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### Fórmula cuali-cuantitativa

Cada vial contiene:

Carfilzomib .....	60,0 mg
Sulfobutileter beta-ciclodextrina .....	3000,0 mg
Ácido cítrico anhidro.....	57,7 mg

#### Acción terapéutica

Agente antineoplásico. Código ATC: L01XX45.

#### Indicaciones.

Mieloma Múltiple Refractario o recurrente:

- Carfilzomib en combinación con dexametasona o con lenalidomida más

Dexametasona esta indicando para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple refractario o recurrente que han recibido una a tres líneas previas de tratamiento.

- Carfilzomib está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple refractario o recurrente que han recibido una o más líneas previas de tratamiento.

#### Características farmacológicas

##### Mecanismo de acción

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

##### Farmacodinamia

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

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

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

V.03

1

### **Farmacocinética**

**Absorción:** los valores de C<sub>max</sub> y ABC medias luego de una infusión de Carfilzomib por vía intravenosa de 2 a 10 minutos de 27 mg/m<sup>2</sup>, fueron de 4232 ng/ml (49%) y 379 ng•hr/ml (25%), respectivamente. Luego de repetidas dosis de Carfilzomib a 15 y 20 mg/m<sup>2</sup>, la exposición sistémica (ABC) y la vida media fueron similares en los Días 1 a 15 ó 16 del Ciclo 1, lo que sugiere que no hubo acumulación sistémica de Carfilzomib.

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

A dosis entre 20 y 56 mg/m<sup>2</sup>, se observó un incremento dependiente de la dosis en la exposición a cualquiera de las duraciones de infusión.

**Distribución:** el volumen de distribución promedio en condiciones estables de una dosis de Carfilzomib de 20 mg/m<sup>2</sup> fue de 28 L. Tras un análisis in vitro, la unión de Carfilzomib a las proteínas plasmáticas humanas promedió el 97% a lo largo de un rango de concentraciones de 0,4 a 4 µM.

**Metabolismo:** Carfilzomib es rápida y ampliamente metabolizado. Los metabolitos predominantes en el plasma y orina humanos, y los generados in vitro por medio de hepatocitos humanos, fueron fragmentos de péptidos y el diol de Carfilzomib, lo que sugiere que la descomposición de la peptidasa y la hidrólisis del epóxido fueron las principales vías metabólicas. Los mecanismos logrados a partir del citocromo P450 desempeñaron un papel menor en el metabolismo general del Carfilzomib. No se conoce la existencia de actividad biológica en los metabolitos.

**Eliminación:** luego de la administración por vía intravenosa de las dosis  $\geq 15$  mg/m<sup>2</sup>, Carfilzomib fue rápidamente eliminado de la circulación sistémica con una vida media  $\leq 1$  hora el Día 1 del Ciclo 1. El clearance sistémico se encontró dentro del rango de 151 a 263 l/hora, y superó al flujo de sangre hepática, lo que sugiere que Carfilzomib fue eliminado, en su mayoría, por vía extrahepática. En 24 horas, el 25 % aproximadamente de la dosis administrada de Carfilzomib fue excretado en la orina como metabolitos. La excreción urinaria y fecal del compuesto original fue insignificante.

### **Poblaciones Específicas**

**Edad, Género y Raza:** No se observaron diferencias significativas clínicamente, en la farmacocinética de Carfilzomib en función de la edad (35 a 88 años), género y raza.

**Insuficiencia hepática:** Según bibliografía, la farmacocinética de carfilzomib fue estudiada en pacientes con neoplasias avanzadas recidivantes o progresivas con insuficiencia hepática crónica leve (bilirrubina  $> 1$  a  $1,5 \times$  ULN o A.ST  $>$  ULN) o moderada (bilirrubina  $> 1,5$  a  $3 \times$  ULN) en relación con aquellos con función hepática normal.

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

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

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

Exposiciones de carfilzomib (ABC y C<sub>max</sub>) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave fueron muy similares a aquellos con función renal normal. Relativo a pacientes con función renal normal, pacientes con ERFT en hemodiálisis mostraban un ABC de carfilzomib 33% más alto. No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal basal.

Citocromo P450: Según estudio publicado *in vitro*, donde se utilizó microsomas de hígado humano, carfilzomib mostró un efecto inhibitorio directo y dependiente del tiempo en el citocromo humano CYP3A4/5. Los estudios *in vitro* indicaron que Carfilzomib no inducía los CYP1A2 y CYP3A4 humanos en los hepatocitos humanos recientemente cultivados.

Los mecanismos logrados a partir del citocromo P450 desempeñan un papel menor en el metabolismo general del Carfilzomib. Un ensayo clínico de 17 pacientes que utilizaban Midazolam por vía oral como una sonda CYP3A demostró que la farmacocinética de Midazolam no se veía afectada por la administración concomitante de Carfilzomib.

Carfilzomib no debería inhibir las actividades de CYP3A4/5 y/o afectar la exposición a los sustratos CYP3A4/5.

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

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

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

#### **Toxicología no clínica**

##### Carcinogénesis, mutagénesis y falta de fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogénesis con Carfilzomib.

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

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

##### Toxicología y/o farmacología animal

Según bibliografía, los monos a los cuales se les administró una dosis única por bolo intravenoso de Carfilzomib de 3 mg/kg (aproximadamente 1,3 veces la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m<sup>2</sup> en base a la superficie corporal) presentaron hipotensión, frecuencia cardíaca elevada y niveles séricos de troponina-T elevados.

La administración repetida de Carfilzomib por bolo intravenoso de 2 mg/kg/dosis en ratas y 2 mg/kg/dosis en monos utilizando los cronogramas de dosificación similares a aquéllos utilizados clínicamente resultó en la muerte a causa de toxicidad en el sistema cardiovascular (insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, acumulación del líquido pericárdico, hemorragia/degeneración cardíaca), gastrointestinal (necrosis/hemorragia), renal (glomérulo nefropatía, necrosis tubular, disfunción) y pulmonar (hemorragia/inflamación). La dosis de 2 mg/kg/dosis en ratas representa aproximadamente la mitad de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m<sup>2</sup> en base a la superficie corporal. La dosis de 2 mg/kg/dosis en monos es aproximadamente equivalente a la dosis recomendada en humanos en base a la superficie corporal.

V.03

3

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

### **Precauciones en la administración**

#### **Hidratación**

Se requiere una hidratación adecuada antes de administrar la dosis en el ciclo 1, especialmente en pacientes con un riesgo elevado de síndrome de lisis tumoral o toxicidad renal. La hidratación recomendada incluye tantos líquidos orales (30 ml por kg al menos 48 horas antes del ciclo 1, en el Día 1) y líquidos por vía intravenosa (250 ml a 500 ml de líquidos intravenosos apropiados antes de cada dosis en el ciclo 1). Administre entre 250 ml y 500 ml de líquidos intravenosos adicionales, si fuera necesario, tras la administración de Carfilzomib.

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

#### **Monitoreo de Electrolitos**

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

#### **Premedicaciones**

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

#### **Administración**

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

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

**Cálculo de dosis:** Calcular la dosis de Carfilzomib teniendo en cuenta el área de superficie corporal (ASC) real del paciente al inicio. En los pacientes con una ASC superior a 2,2 m<sup>2</sup> calcular la dosis con base a una superficie corporal de 2,2 m<sup>2</sup>

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

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

#### **Pacientes con hemodiálisis**

Se debe administrar Carfilzomib luego del tratamiento de hemodiálisis.

V.03

4



## Régimen de dosis recomendado

### Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona

Para el régimen combinado de Carfilzomib con lenalidomida y dexametasona, se debe administrar Carfilzomib por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos, en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguidas de un período de descanso de 12 días, según se indica en la Tabla 1. Cada período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de Carfilzomib es de 20 mg/m<sup>2</sup> en el Ciclo 1, en los Días 1 y 2. Si se tolera, la dosis se debe aumentar a 27 mg/m<sup>2</sup> el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, las dosis de los Días 8 y 9 deben omitirse. Suspender Carfilzomib después del Ciclo 18. En los días 1 a 21 se toman 25 mg de lenalidomida por vía oral y 40 mg de dexametasona por vía oral o por vía intravenosa en los días 1,8,15 y 22 de los ciclos de 28 días.

**Tabla 1: Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona**

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

<sup>a</sup> Carfilzomib se administra hasta el Ciclo 18; lenalidomida y dexametasona se continúan de ahí en adelante.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o que la toxicidad sea inaceptable. Consulte la información para prescribir lenalidomida y dexametasona para otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios con esos agentes, tales como el uso de anticoagulantes y profilaxis de antiácidos.

### **Carfilzomib en combinación con dexametasona**

Para el régimen de combinación con dexametasona, se debe administrar Carfilzomib por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas seguidas por un periodo de reposo de 12 días como se muestra en la Tabla 2.

Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Se debe administrar Carfilzomib por vía de infusión 30 minutos a una dosis inicial de 20 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 2 del ciclo. Si se tolera, se debe aumentar la dosis a una dosis de 56 mg/m<sup>2</sup> el día 8 del Ciclo 1.

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

**Tabla 2: Carfilzomib (Infusión de 30 minutos) en combinación con dexametasona**

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

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

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o que la toxicidad sea inaceptable. Consulte la información para prescribir de dexametasona para otros medicamentos concomitantes.

### **Carfilzomib en Monoterapia**

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

#### **Régimen de 20/27 mg/m<sup>2</sup> – vía infusión de 10 minutos**

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

V.03

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

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

<sup>a</sup> Se requiere premedicación con dexametasona para cada dosis de Carfilzomib en el ciclo 1.

**Régimen de 20/56 mg/m<sup>2</sup> – vía infusión de 30 minutos**

Para monoterapia usando el régimen de 20/56 mg/m<sup>2</sup>, se debe administrar Carfilzomib por vía intravenosa como infusión de 30 minutos. En los ciclos 1 a 12, administrar Carfilzomib en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguidas de un período de descanso de 12 días, según se indica en la Tabla 4. Cada período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento. A partir del Ciclo 13, las dosis de los Días 8 y 9 deben omitirse. Premedicar con 8 mg de dexametasona vía oral o intravenosa de 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de Carfilzomib en el Ciclo 1, luego si es necesario para prevenir reacciones a la infusión. La dosis inicial recomendada de Carfilzomib es de 20 mg/m<sup>2</sup> en el Ciclo 1, en los Días 1 y 2. Si se tolera, la dosis se debe aumentar a 56 mg/m<sup>2</sup> el Día 8 del Ciclo 1. Puede continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

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

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

<sup>a</sup> Se requiere premedicación con dexametasona para cada dosis de Carfilzomib en el ciclo 1.

**Modificaciones de la dosis en base a la toxicidad**

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

**Tabla 5: Modificaciones de la dosis en base a la toxicidad<sup>a</sup> durante el tratamiento con Carfilzomib**

Toxicidad hematológica	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> <li>Recuento absoluto de neutrófilos &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la dosis</li> <li>Si se recupera hasta ≥ 0,5 x 10<sup>9</sup>/l, continuar al mismo nivel de dosis</li> <li>Para disminuciones posteriores a &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar una reducción del nivel de la dosis al reiniciar Carfilzomib<sup>a</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropenia febril RAN menor a 0,5 x 10<sup>9</sup>/L y una temperatura oral mas de 38,5°C o dos lecturas consecutivas de mas de 38,0°C por dos horas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la dosis</li> <li>Si el RAN regresa al valor basal y se resuelve la fiebre, reiniciar al mismo nivel de dosis.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>Recuento plaquetario <math>&lt;10 \times 10^9/l</math> o signos de sangrado con trombocitopenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la dosis</li> <li>Si se recupera hasta <math>\geq 10 \times 10^9/l</math> y/o se controla el sangrado, continuar al mismo nivel de dosis</li> <li>Para disminuciones posteriores a <math>&lt; 10 \times 10^9/l</math>, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar una reducción del nivel de la dosis al reiniciar Carfilzomib<sup>a</sup></li> </ul>
<b>Toxicidad renal</b>	<b>Acción recomendada</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Creatinina sérica <math>\geq 2 \times</math> basal, o</li> <li>Clerance de creatinina <math>&lt; 15</math> ml/min, o Clerance de creatinina a <math>\leq 50\%</math> del nivel basal) o necesidad de hemodiálisis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la dosis y continuar controlando la función renal (creatinina sérica o clarence de creatinina)</li> <li>Si se atribuye a Carfilzomib, reanudar la terapia cuando la función renal se haya recuperado dentro de un 25% de la línea basal; considerar reanudar con la reducción de 1 nivel de dosis<sup>a</sup></li> <li>Si no se atribuye a Carfilzomib, la terapia podrá reanudarse de acuerdo con el criterio del médico.</li> <li>Para los pacientes sometidos a hemodiálisis que reciben Carfilzomib, la dosis se debe administrar después del procedimiento de hemodiálisis.</li> </ul>
<b>Otra toxicidad no hematológica</b>	<b>Acción recomendada</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Todas las otras toxicidades no hematológicas graves y potencialmente mortales<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender hasta que desaparezca o vuelva a la línea basal.</li> <li>Considerar reiniciar el siguiente tratamiento programado con 1 reducción del nivel de dosis<sup>a</sup></li> </ul>

<sup>a</sup> Ver tabla 6 para reducciones de niveles de dosis.

<sup>b</sup>CTCAE Grados 3 y 4.

**Tabla 6: Reducciones del nivel de Dosis para Carfilzomib**

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

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

Si los síntomas persisten, interrumpa el tratamiento con Carfilzomib.

**Modificaciones de la dosis para uso en la insuficiencia hepática**

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

**Dosificación en Pacientes con Enfermedad Renal en etapa terminal**

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

V.03

9

### Reconstitución y preparación para administración intravenosa

Los viales de Carfilzomib contienen conservantes no antimicrobianos y están destinados a un único uso. Los viales sin abrir son estables hasta la fecha indicada en el envase cuando se conservan en su envase original a una temperatura entre 2°C a 8°C. La solución reconstituida contiene una concentración de Carfilzomib igual a 2 mg/ml. Lea todas las instrucciones de preparación antes de la reconstitución. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente antes de administrarse para detectar partículas y cambios de color, siempre que la solución y el envase lo permitan.

### Pasos para la reconstitución/preparación:

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



- 4) Con cuidado, girar y/o invertir el vial lentamente durante 1 minuto aproximadamente, o hasta que el polvo se disuelva por completo. NO AGITAR para evitar la formación de espuma. Ante la formación de espuma, dejar que la solución repose en el vial durante 5 minutos aproximadamente, hasta que la espuma desaparezca.
- 5) Visualmente inspeccione para detectar partículas y cambios de color antes de su administración. La solución reconstituida es una solución transparente e incolora. No utilizar el producto reconstituido si se observa algún tipo de alteración del color o material particulado.
- 6) Desechar la porción no utilizada que queda en el vial. No juntar porciones no utilizables de otros viales. No debe administrar más de una dosis por vial.
- 7) Carfilzomib se puede administrar directamente por infusión intravenosa o como opción se puede administrar en una bolsa intravenosa de 50 a 100 ml con Dextrosa para inyectable al 5%, grado USP. No administre como una inyección o bolo intravenoso.
- 8) Al administrar por medio de una bolsa intravenosa, extraer la dosis calculada [ver *posología*] del vial y diluir en la bolsa intravenosa de 50 o 100 ml de Dextrosa para Inyectable al 5% USP. La estabilidad del reconstituido a diferentes temperaturas y conforme a las condiciones del envase se muestra en la Tabla 7.

V.03

10

**Tabla 7: Estabilidad del reconstituido**

Condiciones de almacenamiento del reconstituido	Estabilidad <sup>a</sup> por envase		
	Vial	Jeringa	Bolsa IV <sup>b</sup>
Refrigerado (2°C a 8°C)	24 horas	24 horas	24 horas
Temperatura ambiente (15°C a 30°C)	4 horas	4 horas	4 horas

<sup>a</sup> El tiempo total entre la reconstitución y la administración no deberá exceder las 24 horas.

<sup>b</sup> Solución de Dextrosa para inyectable al 5% USP.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Mujeres en periodo de lactancia

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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

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

### **Trastornos Cardíacos**

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

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

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

El riesgo de insuficiencia cardíaca aumenta en pacientes  $\geq 75$  años. Los pacientes con insuficiencia cardíaca de clase III y IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), infarto de miocardio reciente y anomalías de la conducción no controladas con medicación, no fueron seleccionados para participar en los ensayos clínicos. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardíacas. Los pacientes con signos o síntomas de insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA, antecedentes recientes de infarto de miocardio (en los últimos 4 meses) y en pacientes con angina o arritmia no controladas, antes de comenzar el tratamiento se deben someter a una evaluación médica completa. Esta evaluación debe optimizar el estatus del paciente, con atención particular al control de la presión arterial y la gestión de los líquidos. Posteriormente, los pacientes se deben tratar con precaución y permanecer bajo estrecho seguimiento.

V.03

11

### **Cambios en el Electrocardiograma**

Según estudios publicados, se notificaron casos de prolongación del intervalo QT. No se puede excluir el efecto de Carfilzomib sobre el intervalo QT.

### **Insuficiencia Renal Aguda**

En estudios clínicos publicados, se notificaron eventos adversos de insuficiencia renal aguda. Algunos eventos fueron fatales. Se notificaron casos de insuficiencia renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple en recaída avanzado y refractario que recibieron Carfilzomib en monoterapia. La incidencia de afectos adversas de insuficiencia renal aguda fue mayor en sujetos con un aclaramiento de creatinina basal menor que en sujetos con un aclaramiento de creatinina basal mayor. Para la mayoría de los pacientes, el aclaramiento de creatinina fue estable con el tiempo. La función renal debe ser controlada, como mínimo, mensualmente, especialmente en pacientes con menor aclaramiento de creatinina basal.

Se debe monitorear la función renal con mediciones regulares de la creatinina sérica y/o de la depuración estimada de creatinina. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda.

### **Síndrome de Lisis Tumoral**

En los estudios publicados se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT), incluidos casos con desenlace mortal, en pacientes que recibieron Carfilzomib. Se debe considerar que los pacientes con mieloma múltiple y con una elevada carga tumoral tienen un mayor riesgo de SLT. Es preciso asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de Carfilzomib en el ciclo 1, y en los ciclos posteriores si fuese necesario. Se deben tener en cuenta los medicamentos que disminuyen el ácido úrico en pacientes con un riesgo elevado de SLT. Se deben controlar los signos de SLT durante el tratamiento, incluyendo la determinación regular de los electrolitos séricos y tratarlos inmediatamente. Se debe suspender el tratamiento con Carfilzomib hasta que se resuelva el SLT.

### **Toxicidad Pulmonar**

Según publicaciones, se reportaron casos de pacientes que recibían Carfilzomib con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), insuficiencia respiratoria aguda y neumopatía infiltrativa difusa aguda, como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se debe evaluar y suspender el tratamiento con Carfilzomib hasta que estos eventos se hayan resuelto y considerar el reinicio del tratamiento en función de la evaluación del balance riesgo/beneficio.

### **Hipertensión Pulmonar**

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

### **Disnea**

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

V.03

12



### **Hipertensión**

Según estudios, se observaron casos de hipertensión incluyendo crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva en pacientes tratados con Carfilzomib. Algunos de estos eventos fueron mortales. Se debe controlar la presión arterial antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes deben evaluados en forma rutinaria para controlar la hipertensión mientras reciben Carfilzomib y tratados si es necesario. Si la hipertensión no puede controlarse, se debe reducir la dosis de Carfilzomib. En caso de crisis hipertensivas, suspender el tratamiento hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar el tratamiento con Carfilzomib en función de la evaluación del beneficio/riesgo.

### **Trombosis Venosa**

Según bibliografía, se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar con desenlaces mortales en pacientes que recibieron Carfilzomib. Se debe hacer un seguimiento a aquellos pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluidas trombosis previas. Se debe intentar reducir todos los factores de riesgo que son modificables (p. ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se debe prestar mucha atención a la administración concomitante de otros agentes que puedan incrementar el riesgo de trombosis (p. ej. agentes eritropoyéticos o terapia hormonal sustitutiva). Se debe advertir a pacientes y médicos que estén atentos a la aparición de signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe instruir a los pacientes sobre cómo solicitar ayuda médica si desarrollan síntomas como dificultad respiratoria, dolor en el pecho, hemoptisis, dolor o hinchazón en piernas o brazos.

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

### **Reacciones a la Perfusión**

Se han notificado, según estudios publicados, casos de reacciones a la perfusión, entre ellas reacciones potencialmente mortales, en pacientes que recibieron Carfilzomib. Los síntomas pueden incluir fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, congestión facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad para respirar, hipotensión, síncope, opresión en el pecho o angina de pecho. Estas reacciones pueden aparecer inmediatamente o hasta 24 horas después de la administración de Carfilzomib. Se debe administrar dexametasona antes de Carfilzomib para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones.

### **Hemorragia y Trombocitopenia**

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

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

### **Toxicidad hepática**

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

### **Microangiopatía trombótica**

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

V.03

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

#### **Síndrome de encefalopatía posterior reversible**

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

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

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

#### **Aumento de las Toxicidades Fatales y graves en Combinación con el Melfalán y la Prednisona en Pacientes No Elegibles para Trasplante Recién Diagnosticados**

En un estudio publicado de pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple recién diagnosticado aleatorizado a Carfilzomib (20/36 mg/m<sup>2</sup> por infusión de 30 minutos dos veces por semana durante cuatro de cada ciclo de seis semanas), melfalán y prednisona (KMP) o bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), una mayor incidencia de reacciones adversas fatales y reacciones adversas graves en el grupo de KMP en comparación con los pacientes en el brazo de VMP respectivamente. Se observó que los pacientes en el brazo KMP tenían una mayor incidencia de reacciones adversas de grado que involucraban insuficiencia cardíaca, hipertensión, insuficiencia renal aguda y disnea. Carfilzomib en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple recién diagnosticado.

#### **Anticoncepción**

Los pacientes en edad fértil (y/o) sus parejas deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 mes de finalizar el tratamiento. Los 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 disminuir la eficacia de anticonceptivos orales.

#### **Contenido en Sodio**

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

### **USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS**

#### Embarazo

Según estudios publicados en animales, Carfilzomib puede causar daño fetal. No hay estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas que utilizan Carfilzomib. Se debe aconsejar a las mujeres potencialmente fértiles que eviten la posibilidad de embarazo durante el tratamiento. Los varones con potencial reproductivo deben ser aconsejados para evitar tener un hijo durante el tratamiento con carfilzomib. Considerar los beneficios y posibles riesgos de Carfilzomib para el feto cuando se prescriba a una mujer embarazada. Si se utiliza Carfilzomib durante el embarazo o en caso de que la mujer quede embarazada durante el tratamiento, se le debe informar acerca del riesgo potencial que puede ocasionar al feto.

Según estudios realizados en ratas y conejos preñados durante el periodo de organogénesis no fue teratogénico en dosis hasta 2 mg/Kg/día en ratas y 0,8 mg/Kg/día en conejos.

### Lactancia

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

### Fertilidad

Carfilzomib puede causar daño fetal. Se debe aconsejar a los pacientes de sexo femenino con potencial reproductivo sobre las medidas anticonceptivas eficaces o abstenerse de actividades sexuales para prevenir el embarazo durante el tratamiento con Carfilzomib y durante al menos 30 días después de la finalización de la terapia. Se debe aconsejar a los pacientes de sexo masculino con potencial reproductivo sobre las medidas anticonceptivas eficaces o abstenerse de actividades sexuales para prevenir el embarazo durante el tratamiento con Carfilzomib y por lo menos durante 90 días después de la finalización de la terapia.

### Uso pediátrico

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

### Uso geriátrico

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

### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal basal leve, moderada o grave o pacientes en hemodiálisis crónica.

Según estudios publicados, la farmacocinética no se vio afectada por el grado de insuficiencia renal inicial, incluidos los pacientes sometidos a hemodiálisis. Pero debido que no se analizó el clearance de diálisis de las concentraciones de Carfilzomib, el mismo debe administrarse con posterioridad al procedimiento de Hemodiálisis.

### 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. Según estudios publicados, la incidencia de eventos adversos graves fue mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave que en los pacientes con función hepática normal. Se deben monitorear las enzimas hepáticas regularmente, independientemente de los valores basales y se debe modificar la dosis basándose en la toxicidad.

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

Carfilzomib influye en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Según estudios publicados, se observó fatiga, mareos, desvanecimientos, visión borrosa, somnolencia y/o caída de la presión arterial.

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

## REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas están en detalle en la sección de Advertencias y Precauciones:

- Trastornos cariacos
- Fallo Renal Agudo
- Síndrome de lisis tumoral
- Toxicidad Pulmonar
- Hipertensión pulmonar
- Disnea
- Hipertensión
- Trombosis venosa
- Reacción de infusión
- Hemorragia
- Toxicidad hepática e insuficiencia hepática
- Microangiopatía trombótica
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Aumento de las toxicidades fatales y graves en combinación con el melfalan y la prednisona en pacientes No elegibles para trasplante recién diagnosticados.

### **Las reacciones adversas más comunes (>10%) ocurridas en los ciclos 1 a 12 (Régimen de 20/27 mg/m<sup>2</sup> en combinación con Lenalidomida y Dexametasona) fueron:**

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia, neutropenia, trombocitopenia.
- Trastornos gastrointestinales: Diarrea, constipación y nauseas.
- Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración: Fatiga, pirexia, edema periférico y astenia
- Infecciones e infestaciones: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, bronquitis y neumonía (neumonía y bronconeumonía)
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipopotasemia, hipocalcemia e hiperglucemia.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Espasmos musculares
- Trastornos del sistema nervioso: Neuropatías periféricas (neuropatías periféricas, neuropatía sensorial periférica y neuropatía periférica motora)
- Trastornos Psiquiátricos: Insomnio
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Tos (tos seca y tos productiva) y Disnea (Disnea y disnea de esfuerzo)
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Sarpullido
- Trastornos vasculares: Eventos embólicos y trombóticos, venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, tromboflebitis superficial) e hipertensión (Hipertensión, crisis hipertensiva)

### **Las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de < 10% fueron:**

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, linfopenia
- Trastornos cardíacos: paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, derrame pericárdico.
- Trastornos del oído: Sordera, tinnitus
- Trastornos oculares: Cataratas, cisión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, odontalgia.
- Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración: escalofríos, reacción en el lugar de infusión, falla multiorgánica, dolor
- Infecciones e infestaciones: gripe, infección pulmonar, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario, infección viral.

V.03

16

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, parestesia, hemorragia intracraneal, parestesia.
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirio.
- Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, daño renal.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, embolia pulmonar, edema pulmonar hemorragia pulmonar.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito.
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, hemorragia, hipotensión

**Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 10\%$ ) ocurridas (Régimen de 20/56 mg/m<sup>2</sup> en combinación con Dexametasona) fueron:**

- Trastornos de la sangre: Anemia, trombocitopenia (disminución de recuento de plaquetas y trombocitopenia)
- Trastornos gastrointestinales: Diarrea, náusea, estreñimiento, vómito
- Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración: Fatiga, piroxia, astenia, edema periférico.
- Infecciones e infestaciones: Infección del tracto respiratorio superior, bronquitis.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Espasmos musculares y dolor de espalda.
- Trastornos del sistema Nervioso: Cefalea y neuropatía periféricas (Neuropatías periféricas, neuropatía sensorial periférica y neuropatía periférica motora)
- Trastornos psiquiátricos: Insomnio.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea (disnea y disnea por esfuerzo) y tos (tos seca y tos productiva).
- Trastornos vasculares: Hipertensión (hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva).

**Reacciones Adversas a una frecuencia de <10%**

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica.
- Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, paro cardíaco, falla cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, taquicardia.
- Trastornos del oído: tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, odontalgia.
- Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración: dolor torácico, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, reacciones en el lugar de la infusión (incluida inflamación, dolor y eritema), dolor, malestar.
- Trastornos hepatobiliares: colestasia, falla hepática, hiperbilirrubinemia
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad al medicamento
- Infecciones e infestaciones: bronconeumonía, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, neumonía, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario, infección viral.

V.03

17

- Trastornos metabólicos y nutricionales: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia.
- Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, mareo, hipostesia, parestesia, síndrome de encefalopatía reversible posterior.
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- Trastornos renales y urinarios: falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Síndrome de distress respiratorio agudo, disfonía epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, embolismo pulmonar, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, sibilancia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Eritema, hiperhidrosis, prurito, sarpullido
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, rubefacción, hipotensión.

**Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) con Monoterapia fueron:**

- Fatiga
- Disnea (disnea y disnea de esfuerzo)
- Pirexia
- Trombocitopenia
- Nauseas
- Anemia
- Hipertensión (hipertensión, crisis hipertensiva, emergencia hipertensiva)
- Escalofríos
- Cefalea
- Tos (tos seca y tos productiva)
- Vómitos
- Linfopenia
- Insomnio
- Mareo
- Diarrea
- Aumento de la creatinina en la sangre
- Edema periférico
- Dolores de espalda
- Infección del tracto respiratorio superior
- Disminución del apetito
- Espasmos musculares
- Dolor torácico

V.03

**Las reacciones adversas a una frecuencia de < 20% fueron:**

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, neutropenia
- Trastornos cardiacos: paro cardiaco, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica
- Trastornos del oído: tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, constipación, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, odontalgia.
- Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración: astenia, reacción en el lugar de infusión, falla de múltiples órganos, dolor.
- Trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática.
- Infecciones e infestaciones: bronquitis, bronconeumonía, influenza, infección pulmonar, neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario.
- Trastornos metabólicos y nutricionales: hipercalcemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, mialgia, dolor en extremidad.
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica.
- Trastorno psiquiátrico: ansiedad.
- Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, daño renal.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, edema pulmonar, hemorragia pulmonar.
- Trastornos de piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, sarpullido.
- Trastornos vasculares: eventos embólicos y trombóticos, venoso (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), hemorragia, hipotensión.

Reacciones adversas grado 3 y mayores que se producen con una incidencia de >1%: neutropenia febril, paro cardiaco, insuficiencia cardiaca congestiva, dolor, sepsis, infección del tracto urinario, hiperglucemia, hiperpotacemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, edema pulmonar, hipotensión.

V.03

19

### **Sobredosificación**

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

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.  
Hospital A. Posadas: (011) 4654/6648/ 4658-7777.

### **Recomendaciones para el paciente**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Embarazo/lactancia:** se debe aconsejar a las mujeres con potencial fértil sobre utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar el embarazo durante y por lo menos 30 días después del tratamiento con carfilzomib. Se debe aconsejar a los varones con potencial reproductivo el uso de métodos anticonceptivos efectivos para prevenir el embarazo durante y por lo menos 90 días después del tratamiento con carfilzomib. Si ocurre el embarazo durante este periodo contactar inmediatamente a su médico. Se debe aconsejar a los pacientes sobre no recibir carfilzomib mientras están embarazadas o amamantando. Aconsejar al paciente de discutir el momento apropiado para retomar la lactancia luego del tratamiento con su médico.

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



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

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

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

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

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

CERTIFICADO N°:.....

**LABORATORIO LKM S.A.**

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Dr. Eduardo Bruzzone- Farmacéutico

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

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

 y.03  
anmat

PAPICCIO Cinthia Natali  
CUIL 27299524243

 anmat

GUERRERO MEDINA Marcelo  
CUIL 20327566831

 anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

21

**Proyecto de rótulo/ envase primario**

**KARFIB**

**CARFILZOMIB 60 MG**

Polvo liofilizado para inyectable

Uso intravenoso

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lote

Vencimiento

Cada vial contiene:

Carfilzomib ..... 60,0 mg  
Sulfobutileter beta-ciclodextrina ..... 3000,0 mg  
Ácido cítrico anhidro ..... 57,7 mg

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

Posología: Ver prospecto adjunto.

Contenido: un frasco ampolla con 60 mg de Carfilzomib.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**LABORATORIO LKM S.A.**

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Dr. Eduardo Bruzzone- Farmacéutico

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

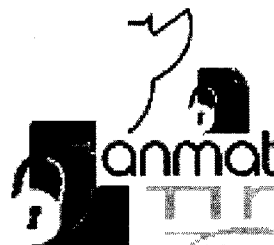
Fecha última revisión...../...../.....



V.01

**GUERRERO MEDINA Marcelo**  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.  
30-66172859-7

*firma Digital*



**PAPICCIO Cinthia Natali**  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
Laboratorio LKM S.A.  
30-66172859-7

*firma Digital*

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**Proyecto de rótulo / envase secundario**

**KARFIB**

**CARFILZOMIB 60 mg**

Polvo liofilizado para inyectable  
Uso intravenoso

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lote

Vencimiento

**Fórmula cuali-cuantitativa**

Cada vial contiene:

Carfilzomib .....	60,0 mg
Sulfobutileter beta-ciclodextrina .....	3000,0 mg
Ácido cítrico anhidro.....	57,7 mg

**Contenido:** un vial de un solo uso. Descartar la porción no utilizada.

**Posología:** Ver prospecto interno

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

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

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

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°:.....**

V.01

LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Dr. Eduardo Bruzzone- Farmacéutico

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

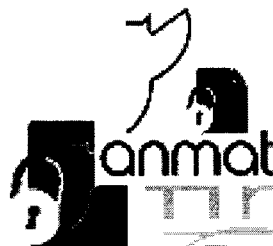
**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

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



V.01

**GUERRERO MEDINA Marcelo**  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.  
30-66172859-7



**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113

**PAPICCIO Cinthia Natali**  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
Laboratorio LKM S.A.  
30-66172859-7

5 de julio de 2019

**DISPOSICIÓN N° 5218****CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 58989****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000343-16-2**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
CARFILZOMIB 60 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE	656797



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelen  
CUIL 27319639956

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

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

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

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

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

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 01 DE JULIO DE 2019.-

**DISPOSICIÓN N° 5218**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 58989**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIO LKM S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7026

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: KARFIB

Nombre Genérico (IFA/s): CARFILZOMIB

Concentración: 60 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

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

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

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

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

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

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

CARFILZOMIB 60 mg
-------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

HIDROXIDO DE SODIO 0,1 N c.s.p. pH 3,0 - 3,6
SULFOBUTILETER BETA CICLODEXTRINA 3000 mg
ACIDO CITRICO ANHIDRO 57,7 mg

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

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: UN FRASCO AMPOLLA CON 60 MG DE CARFILZOMIB.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO UN VIAL DE UN SOLO USO. DESCARTAR LA PORCIÓN NO UTILIZADA.

Presentaciones: 1

Período de vida útil; 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN HELADERA ENTRE 2°C Y 8°C, EN SU ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA LUZ.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HORAS

Forma de conservación, desde: 2° C Hasta: 8° C

Otras condiciones de conservación: EL TIEMPO TOTAL ENTRE LA RECONSTITUCIÓN Y ADMINISTRACIÓN NO DEBERÁ EXCEDER LAS 24 HORAS ENTRE 2-8°C Y 4 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE (15-30°C).

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

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

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

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

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

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX45

Acción terapéutica: Agente antineoplásico.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Mieloma múltiple refractario o recurrente • Carfilzomib en combinación con dexametasona o con lenalidomida mas dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple refractario o recurrente que han recibido una a tres líneas previas de tratamiento. • Carfilzomib está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple refractario o recurrente que han recibido una o más líneas previas de tratamiento.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUALITY PHARMA S.A.	1943/16	GRAL. VILLEGAS 1320/1510	SAN JUSTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUALITY PHARMA S.A.	1943/16	GRAL. VILLEGAS 1320/1510	SAN JUSTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c)Acondicionamiento secundario:

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

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

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

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

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

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





Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUALITY PHARMA S.A.	disp. 1943/16	GRAL. VILLEGAS 1320/1510	SAN JUSTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000343-16-2



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

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

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

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

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

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