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

Disposición

Número: DI-2019-4933-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 13 de Junio de 2019

Referencia: 1-0047-2000-000259-18-4

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2000-000259-18-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX 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 autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto Nº 150/92 (t.o. 1993).

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 3º 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 Caracteristicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la

especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcriptos 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 el 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 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX 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 CARFILZOMIB ELEA PHOENIX 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 ELEA PHOENIX S.A. .

ARTÍCULO 2°.- 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 - 07/02/2019 11:50:24, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 07/02/2019 11:50:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 07/02/2019 11:50:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 07/02/2019 11:50:24 .

ARTÍCULO 3°.- 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 4°.- Con carácter previo a la comercialización dela 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 5°.- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 04/06/2019 15:01:13 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- 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 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- 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° 1-0047-2000-000259-18-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.06.13 18:16:28 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, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.13 18:16:35 -03'00'

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

CARFILZOMIB ELEA PHOENIX
CARFILZOMIB 60 MG

Polvo liofilizado para inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar el medicamento

- Conserve esta información, ya que podría tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a Ud. para su condición clínica actual, no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que Ud., ya que puede perjudicarlos.
- No vuelva a utilizarlo sin indicación médica.
- Si tiene más inquietudes sobre el producto, convérselas con su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o, si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto

1. Qué es **Carfilzomib Elea Phoenix®** y para qué se utiliza
2. Antes de utilizar **Carfilzomib Elea Phoenix®**
3. Cómo utilizar **Carfilzomib Elea Phoenix®**
4. Cuáles son los posibles efectos adversos de **Carfilzomib Elea Phoenix®**
5. Conservación de **Carfilzomib Elea Phoenix®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Que es Carfilzomib Elea Phoenix® y para que se utiliza

Carfilzomib Elea Phoenix® es un medicamento que actúa bloqueando el proteosoma. El proteosoma es un sistema que se encuentra dentro de las células para descomponer las proteínas cuando están dañadas o cuando ya no son necesarias. **Carfilzomib Elea**

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Phoenix® produce la muerte de las células cancerosas, que probablemente contengan mayor cantidad de proteínas anómalas. Interfiere en el crecimiento y multiplicación de las células cancerosas.

Carfilzomib Elea Phoenix® se utiliza para tratar pacientes adultos con mieloma múltiple, que han recibido por lo menos un tratamiento previo. El mieloma múltiple es un tipo de cáncer que afecta a un tipo concreto de glóbulos blancos (denominados "células plasmáticas"). Estas células crecen sin control y se acumulan en la médula ósea, dañando los huesos y los riñones. El mieloma múltiple generalmente no tiene cura. Sin embargo, el tratamiento puede reducir los signos y los síntomas de la enfermedad o hacerlos desaparecer durante un periodo de tiempo. Cuando esto ocurre, se le denomina "respuesta".

Carfilzomib Elea Phoenix® se administra, según la indicación médica, con otros medicamentos como lenalidomida y dexametasona, o sólo con dexametasona.

2. Antes de utilizar Carfilzomib Elea Phoenix®

Su médico lo examinará y revisará su historia clínica. Antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento se le efectuarán análisis de sangre para poder determinar si dispone de células sanguíneas en cantidad suficientes y para comprobar el funcionamiento de su hígado y riñones. Su médico también controlará que usted reciba suficiente cantidad de líquidos. Es posible que su médico le solicite pruebas adicionales para comprobar que su corazón, sus riñones e hígado funcionando correctamente.

No use Carfilzomib Elea Phoenix®

Si es alérgico a CARFILZOMIB o a alguno de los demás componentes de este medicamento. Si cree que podría ser alérgico, consulte a su médico.

Si está dando el pecho a su bebé.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Carfilzomib Elea Phoenix® si:

- Presenta Problemas cardíacos, incluidos antecedentes de dolor torácico (angina de pecho), ataque cardíaco, latido cardíaco irregular, presión arterial alta o si alguna vez ha tomado un medicamento para el corazón.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Problemas pulmonares, incluidos antecedentes de dificultad para respirar en reposo o al realizar actividades (disnea)
- Problemas renales, incluida insuficiencia renal, o si ha recibido diálisis alguna vez
- Problemas hepáticos, incluidos antecedentes de hepatitis, hígado graso, o si alguna vez le han comunicado que su hígado no funciona correctamente
- Hemorragias inusuales, incluida la formación fácil de cardenales o moretones, hemorragias debido a una lesión, como un corte que tarda más de lo esperado en parar de sangrar; o hemorragias internas como toser sangre, vomitar sangre, heces negras, o heces con sangre roja brillante; o hemorragias cerebrales que inducen entumecimiento repentino o parálisis en un lado de la cara, piernas o brazos, dolor de cabeza intenso y repentino o dificultad de visión o dificultad del habla o dificultad para tragar (deglución). Esto puede indicar un recuento plaquetario bajo (células que ayudan en la coagulación de la sangre)
- Antecedentes de coágulos sanguíneos en sus venas
- Dolor en piernas o brazos o hinchazón (que podrían ser síntomas de presencia de coágulos sanguíneos en las venas profundas de las piernas o los brazos), dolor en el pecho o dificultad respiratoria (que podrían ser síntomas de presencia de coágulos de sangre en los pulmones)
- Cualquier otra enfermedad grave para la que haya sido hospitalizado o recibido alguna medicación.

Mientras esté utilizando **Carfilzomib Elea Phoenix®** debe estar atento a determinados síntomas ya que este medicamento puede producir eventos adversos que podrían ser muy graves cómo: problemas cardíacos, pulmonares, renales; síndrome de lisis tumoral (una condición potencialmente mortal que se produce cuando las células tumorales se rompen y liberan su contenido hacia la sangre); reacciones a la perfusión; formación de hematomas o hemorragias inusuales (incluidas las hemorragias internas), formación de coágulos sanguíneos en las venas, problemas hepáticos, trastornos en la sangre o un síndrome neurológico conocido como "síndrome de encefalopatía posterior reversible".

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Otros medicamentos y Carfilzomib Elea Phoenix®
Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que **Carfilzomib Elea Phoenix®** puede afectar a la forma en que funcionan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona **Carfilzomib Elea Phoenix®**
Debe informar cualquier medicamento, obtenido con o sin receta médica, como vitaminas o cualquier medicamento a base de plantas.
Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando alguno medicamento para prevenir el embarazo, como anticonceptivos orales, u otros anticonceptivos hormonales, debido a que pueden ser no adecuados para usarlos con **Carfilzomib Elea Phoenix®**
Embarazo, anticoncepción y lactancia:
Información para mujeres que tomen Carfilzomib Elea Phoenix®
No tome **Carfilzomib Elea Phoenix®** si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada debido a que el tratamiento con **Carfilzomib Elea Phoenix®** no ha sido evaluado en mujeres embarazadas. Mientras esté en tratamiento con **Carfilzomib Elea Phoenix®** y durante los 30 días posteriores al final del tratamiento o durante los 30 días posteriores a la suspensión del tratamiento debe utilizar un método anticonceptivo adecuado para asegurarse de no quedar embarazada. Debe consultar a su médico sobre los métodos adecuados de anticoncepción.

Si queda embarazada mientras esté bajo tratamiento **Carfilzomib Elea Phoenix®** informe inmediatamente a su médico.

No tome **Carfilzomib Elea Phoenix®** si está en período de lactancia. Se desconoce si se excreta por leche materna.

Se prevé que lenalidomida puede ser perjudicial para el feto. **Carfilzomib Elea Phoenix®** se administra en combinación con lenalidomida, por lo que debe seguir el Programa de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Prevención del Embarazo (consulte el prospecto de lenalidomida para información de la prevención del embarazo y consulte y hable con su médico).

Información para hombres que tomen Carfilzomib Elea Phoenix®

Mientras esté en tratamiento con **Carfilzomib Elea Phoenix®** y durante los 90 días posteriores al final del tratamiento o durante los 90 días posteriores a la suspensión del tratamiento debe utilizar condón, incluso si su pareja está embarazada.

Si su pareja se queda embarazada mientras esté bajo tratamiento o durante los 90 días posteriores al final del tratamiento o durante los 90 días posteriores a la suspensión del tratamiento, informe inmediatamente a su médico.

Conducción y uso de máquinas

Mientras esté en tratamiento con **Carfilzomib Elea Phoenix®** es posible que padezca fatiga, mareos, desvanecimientos y/o caída de la presión arterial. Esto puede afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si esto le ocurre a usted, no conduzca ni utilice herramientas o maquinaria.

Carfilzomib Elea Phoenix® contiene sodio

Este medicamento contiene 0,3 mmol de sodio (es decir, 7 mg de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Se debe tener en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. Cómo utilizar Carfilzomib Elea Phoenix®

Carfilzomib ELEA PHOENIX® debe ser administrado por un médico o enfermero con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple.

La dosis será calculada según su altura y su peso (área de superficie corporal). Su médico determinará la dosis de **Carfilzomib Elea Phoenix®** que usted debe recibir.

Recibirá **Carfilzomib Elea Phoenix®** mediante perfusión en la vena. La perfusión puede durar hasta 30 minutos. **Carfilzomib Elea Phoenix®** se administra 2 días seguidos cada semana, durante 3 semanas, seguidas de una semana sin tratamiento.

Cada período de 28 días es un ciclo de tratamiento. Esto significa que le administrarán CARFILZOMIB los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. Si usted recibe

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

tratamiento con **Carfilzomib Elea Phoenix®** en combinación con lenalidomida y dexametasona, las dosis de los días 8 y 9 de cada ciclo no se administrarán a partir del ciclo 13.

La mayoría de los pacientes recibirán tratamiento mientras su enfermedad mejore o se mantenga estable. No obstante, el tratamiento con **Carfilzomib Elea Phoenix®** también se debe suspender si padece efectos adversos que no puedan ser controlados.

Carfilzomib Elea Phoenix® se le administrará de forma conjunta con lenalidomida y dexametasona o solo dexametasona. Usted también podría recibir otros medicamentos.

Si usa más Carfilzomib Elea Phoenix® del que debe

Carfilzomib Elea Phoenix® será administrado por un médico o enfermero, por lo que es improbable que reciba más del debido. No obstante, si recibe más **Carfilzomib Elea Phoenix®** del debido, su médico le supervisará para detectar efectos adversos.

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

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 JUAN A. FERNÁNDEZ: Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160
- CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA: Tel.: (0221) 451-5555

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532

4. Cuáles son los posibles efectos adversos de Carfilzomib Elea Phoenix®

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

Signos y síntomas a los que debe estar atento:

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia), dolor o hinchazón abdominal, náuseas o vómitos, que podrían ser síntomas de problemas hepáticos, incluida insuficiencia hepática
- Hemorragias, hematomas, debilidad, confusión, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea e insuficiencia renal aguda, los cuales pueden ser signos de un trastorno sanguíneo conocido como microangiopatía trombótica
- Dolores de cabeza, confusión, convulsiones (ataques), pérdida visual y presión arterial elevada (hipertensión), los cuales pueden ser síntomas de un trastorno neurológico denominado síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).

Otros efectos adversos posibles

Efectos adversos muy frecuentes (que pueden afectar a más de 1 persona de cada 10): infección pulmonar grave (neumonía), infección del tracto respiratorio (infección de las vías respiratorias), recuentos de plaquetas bajos, que puede causar hematomas o hemorragias (trombocitopenia), recuento de glóbulos blancos bajo, que puede disminuir su capacidad de combatir las infecciones y asociarse con fiebre, recuento de glóbulos rojos bajo (anemia), que puede causar cansancio y fatiga, cambios en los análisis de sangre (disminución de los niveles sanguíneos de potasio, aumento de los niveles sanguíneos de azúcar y/o creatinina), disminución del apetito, dificultad para dormir (insomnio), dolor de cabeza, entumecimiento, hormigueo o disminución de la sensibilidad en las manos y/o los pies, mareos, presión arterial alta (hipertensión), dificultad para respirar, tos, diarrea, náuseas, constipación, vómitos, dolor abdominal, dolor de espalda / articulaciones y extremidades (manos o pies), espasmos musculares, fiebre, escalofríos, hinchazón de las manos, los pies o los tobillos, debilidad, cansancio (fatiga).

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): reacciones a la perfusión, insuficiencia cardíaca y problemas cardíacos incluidos latidos cardíacos rápidos, fuertes o irregulares, ataque cardíaco, problemas renales, incluida insuficiencia renal, coágulos sanguíneos en las venas (trombosis venosa profunda), sofocos, coágulos de sangre en los pulmones, líquido en los pulmones, sibilancias (ruidos al respirar), infección grave, incluida infección en la sangre (sepsis), infección pulmonar, problemas hepáticos, incluido un aumento de las enzimas hepáticas en sangre, síntomas de tipo gripal, reactivación del virus de la varicela que puede causar una erupción cutánea

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

y dolor (herpes zóster), infección del tracto urinario (infección de las estructuras que transportan orina), tos que podría incluir opresión en el pecho o dolor, congestión nasal (bronquitis), dolor de garganta, inflamación de la nariz y la garganta, congestión nasal o estornudos, infección viral, infección del estómago y del intestino (gastroenteritis), sangrado en el estómago e intestinos, cambios en los análisis de sangre (disminución de los niveles sanguíneos de sodio, magnesio, proteínas, calcio o fosfatos, aumento de los niveles sanguíneos de calcio, ácido úrico, potasio, bilirrubina o proteína c reactiva), deshidratación, ansiedad, sensación de confusión, visión borrosa, cataratas, presión arterial baja (hipotensión), hemorragia nasal, cambios en la voz o ronquera, indigestión, dolor dental, erupción cutánea, dolor óseo, dolor muscular y dolor torácico, debilidad muscular, músculos doloridos, picazón en la piel, enrojecimiento de la piel, aumento de la sudoración, hinchazón, irritación o molestia en el lugar donde recibió la inyección intravenosa, zumbido en los oídos (acúfenos), sensación de estar enfermo o malestar general.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): sangrado en los pulmones, inflamación en el colon producido por la bacteria Clostridium difficile, reacción alérgica, fallo multiorgánico, reducción del flujo sanguíneo hacia el corazón, hemorragia cerebral, infarto cerebral, dificultad para respirar, respiración rápida y/o la yema de los dedos de las manos y los labios ligeramente azules (síndrome de dificultad respiratoria aguda), hinchazón del revestimiento del corazón (pericarditis), los síntomas incluyen dolor detrás del esternón, a veces difundiéndose al cuello y los hombros, en ocasiones con fiebre, acumulación de líquido en el revestimiento del corazón (derrame pericárdico), los síntomas incluyen dolor torácico o presión y dificultad para respirar, obstrucción del flujo de bilis desde el hígado (colestasis), la cual puede causar picazón en la piel, coloración amarillenta de la piel, orina muy oscura y heces muy pálidas, perforación del aparato digestivo

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de farmacovigilancia, llenando la ficha que está en la Página Web de ANMAT:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

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

5. Conservación de Carfilzomib Elea Phoenix®

Conservar en heladera a temperatura entre 2°C y 8°C.

Conservación de la forma reconstituida: La solución reconstituida en vial o bolsa intravenosa es estable desde el punto fisicoquímico: 24 horas a temperatura 2-8°C y 4 horas a temperatura 25°C, realizada en condiciones asépticas. De lo contrario administrar inmediatamente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Carfilzomib Elea Phoenix®

• El principio activo es Carfilzomib. Cada vial contiene 60 mg de Carfilzomib. Una vez reconstituida la solución de **Carfilzomib Elea Phoenix®** contiene 2 mg/ml de Carfilzomib.

• Los demás componentes son acido cítrico anhidro, sulfobutileter beta ciclodextrina sódica, acido clorhídrico, hidróxido de sodio.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al Centro de Atención al Cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien

llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FÁRMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud.

Certificado N° xxxxx

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avda Lemos 2809, Los Polvorines, Pcia de Bs As

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Elaborado en Palpa 2862, CABA

Fecha de última revisión:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat

VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472

anmat

BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CARFILZOMIB ELEA PHOENIX®

CARFILZOMIB 60 MG

Polvo liofilizado para inyectable

Industria Argentina | Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

Cada vial contiene: Carfilzomib 60 mg de polvo liofilizado para inyectable
Excipientes: Acido cítrico anhidro, Sulfobutileter beta ciclodextrina sódica, acido clorhídrico, hidróxido de sodio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente antineoplásico.
Código ATC: L01XX45.

INDICACIONES:

Carfilzomib Elea Phoenix® en combinación con lenalidomida y dexametasona o con dexametasona sola, está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante, que hayan recibido al menos una terapéutica previa. Esta deberá haber incluido, como terapéutica previa, bortezomib y un agente inmunomodulador, con recidiva o progresión de la enfermedad dentro de los 60 días de finalizada la terapia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Carfilzomib Elea Phoenix® es un agente antineoplásico disponible únicamente para uso intravenoso. Es un polvo liofilizado estéril de color blanco a blancuzco y se encuentra disponible en viales. Después de reconstituido, 1 ml de solución contiene 2 mg de Carfilzomib y 7 mg de sodio.

Carfilzomib es un tetrapetidil epóxido modificado, aislado como base libre cristalina. El nombre químico para Carfilzomib es (2S)-N-((S)-1-((S)-4-metil-1-((R)-2-metiloxirano-2-yl)-

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

1-oxopentano-2-ylcarbamoil)-2-feniletil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)-4-fenilbutanamida)-4- metilpentanamida.

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

Mecanismo de acción

Carfilzomib es un tetrapéptido de la epoxicetona inhibidor del proteosoma que se une irreversiblemente a sitios activos del protosoma 20S que contienen treonina N terminal, partícula del núcleo proteolítico dentro del proteosoma 26S. Presenta poca o ninguna actividad contra otras clases de proteasas.

Carfilzomib presentó actividades antiproliferativas y proapoptóticas in vitro en células cancerosas sólidas o hematológicas. 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. In vitro, presentó mínima neurotoxicidad y mínima reacción a proteasas no proteosomales.

Farmacodinamia

La administración intravenosa de Carfilzomib resultó en la supresión de la actividad tipo quimotripsina (CT-L) del proteosoma cuando se midió en sangre 1 hora después de la primera dosis. Las dosis de Carfilzomib ≥ 15 mg/m^2 con o sin lenalidomida y dexametasona indujeron una inhibición ≥80% de la actividad CT-L del proteosoma medida dentro de la primera hora de la administración. Adicionalmente, la administración intravenosa de Carfilzomib 20 mg/m2 como agente único resultó en la inhibición promedio de las subunidades de polipéptidos de baja masa molecular (LMP2) y del complejo multicatalítico de endopeptidasa tipo-1 (MECL1) del proteosoma en el rango del 26% al 32% y del 41% al 49%, respectivamente. La inhibición del proteosoma se mantuvo durante ≥48 horas luego de la dosis de Carfilzomib en cada semana de administración. Con dosis de 56 mg/m^2 se observó mayor inhibición de las unidades CT-L (≥90%) comparada con las dosis de 15 a 20 mg/m^2, observándose asimismo inhibición de otras

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

subunidades proteosomales (LMP7, MECL1 y LMP2). Se observó una acción similar con las infusiones de 2, 10 y 30 minutos con dosis de 20 y 36 mg/m^2.

Farmacocinética

Absorción

Los valores de Cmax y ABC luego de una dosis única por vía intravenosa de 27 mg/m2 fue de 4232 ng/mL y 379 ng/hr/mL, respectivamente. Luego de dosis repetidas de Carfilzomib a 15 y 20 mg/m2, el área bajo la curva (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. Con dosis entre 20 y 36 mg/m^2, hubo un incremento dosis-dependiente en el ABC.

Distribución

El volumen de distribución promedio en condiciones estables de una dosis de 20 mg/m^{2}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 µM.

Metabolismo

Carfilzomib se metabolizó rápida y ampliamente. Los metabolitos predominantes medidos 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 mediados por el citocromo P450 desempeñaron un papel menor en el metabolismo general del Carfilzomib. No se conoce si los metabolitos poseen actividad biológica.

Eliminación

Luego de la administración por vía intravenosa de las dosis =15 mg/m^2, Carfilzomib fue rápidamente eliminado de la circulación sistémica con una vida media = 1 hora el Día 1 del Ciclo 1. El clearance sistémico se encontró dentro del rango de 151 a 263 L/hora y excedió al flujo de sangre hepática, lo que sugiere que Carfilzomib fue eliminado, en su mayoría, por vía extrahepática. En 24 horas, aproximadamente 25% de la dosis

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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).

Poblaciones especiales

Edad y género

Se realizaron estudios que incluyeron pacientes hombres y mujeres de 35 a 87,6 años de edad, indicando que la farmacocinética de Carfilzomib no está influenciada por la edad ni el género.

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 ≤ del límite superior normal [LSN]; aspartato aminotransferasa [AST] ≤ LSN, n = 10), insuficiencia hepática leve (bilirrubina > 1-1,5 x LSN o AST > LSN, pero bilirrubina ≤ LSN, n = 14), o insuficiencia hepática moderada (bilirrubina > 1,5-3 x LSN; cualquiera AST, n = 9). La farmacocinética de Carfilzomib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 x 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 (ABC final) de Carfilzomib tras la administración única o de dosis repetidas (la relación de la media geométrica en AUCfinal de una dosis de 27 mg/m^2 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/m^2 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 ≥ grado 3 o graves, comparado con sujetos con una función hepática normal.

Insuficiencia renal

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se realizó un estudio de farmacocinética en 50 pacientes con mieloma múltiple que habían presentado diversos grados de insuficiencia renal. Se clasificaron según su clearance de creatinina (CLcr) en los siguientes grupos: función normal (CLcr >80 mL/min, n= 12), insuficiencia leve (CLcr 50–80 mL/min, n=12); insuficiencia moderada (CLcr 30–49 mL/min, n= 10); insuficiencia grave (CLcr <30 mL/min, n= 8); diálisis crónica (n=8).
Se administró Carfilzomib como agente único por vía intravenosa durante 2 a 10 minutos, en dos días consecutivos por semana durante tres semanas (Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguido de un período de reposo de 12 días cada 28 días.
Los pacientes recibieron una dosis inicial de 15 mg/m^2, que se podría aumentar a 20 mg/m^2 al iniciar el Ciclo 2 si los 15 mg/m2 hubieran sido tolerados correctamente en el Ciclo 1. En este estudio, el estado de la función renal no tuvo ningún efecto en el clearance o exposición de Carfilzomib luego de la administración de una dosis única o repetida.

Citocromo P450

En un estudio in vitro que utilizó microsomas de hígado humano, Carfilzomib mostró inhibición directa (Ki = 1.7 micromolar) y dependiente del tiempo (Ki = 11 micromolar) del 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. No se espera que Carfilzomib inhiba las actividades de CYP3A4/5 y/o afecte la exposición a los sustratos CYP3A4/5.

P-gp

Carfilzomib es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp). In vitro, Carfilzomib inhibió el transporte de eflujo de la digoxina sustrato de la P-gp en 25% en un sistema monocapa Caco-2. Dado que Carfilzomib se administra por vía intravenosa y se metaboliza

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ampliamente, es poco probable que la farmacocinética de Carfilzomib se vea afectado por los inhibidores o inductores P-gp.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD:

Carcinogénesis, mutagénesis y falta de fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogénesis con Carfilzomib. Carfilzomib fue clastogénico en la prueba de aberración cromosómica in vitro de los linfocitos sanguíneos periféricos. Carfilzomib no fue mutagénico en la prueba de mutación bacteriana inversa (Ames) y no fue 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. Carfilzomib causó toxicidad embriofetal en conejos gestantes a dosis inferiores a las de los pacientes que recibieron la dosis recomendada. Carfilzomib administrado en ratas gestantes durante el período de organogénesis no fue teratogénico a dosis de hasta 2 mg/kg/día que es aproximadamente la mitad de la dosis recomendada de 27 mg/m2 en humanos, basándose en el ASC.

Toxicología y/o farmacología animal

Los monos a los cuales se les administró una dosis única por bolo intravenoso de Carfilzomib de 3 mg/kg (aproximadamente 1,3 veces la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m^2 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 de líquido pericárdico, hemorragia/degeneración cardíaca), gastrointestinal (necrosis/hemorragia), renal (glomerulonefropatía, necrosis tubular, disfunción) y pulmonar (hemorragia/inflamación). La dosis de 2 mg/kg/dosis en ratas representa aproximadamente la mitad de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m^2 en base a la superficie corporal. La dosis de 2 mg/kg/dosis en monos es

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

aproximadamente equivalente a la dosis recomendada en humanos en base a la superficie corporal.

EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD:

Estudios clínicos

Se realizaron estudios de Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recidivante.

En la literatura se encuentra que se han realizado catorce estudios doble ciego randomizados en pacientes con mieloma múltiple refractario y/o recidivado (MMR) tras una o más líneas de tratamiento en 2906 pacientes evaluables. En ellos, el índice de respuesta global fue de 45% (Intervalo de Confianza 95% de 29 a 62). El índice de beneficios combinado fue de 56% (IC 41-71). Los mayores grados de respuesta se observaron con dosis de 20 a 27 mg/m^2 comparada con la dosis estándar. Comparado con el grupo control, se observó mayor incidencia de cardiotoxicidad e hipertensión, sin diferencias en el número de pacientes con neuropatía periférica. Los regímenes de combinación arrojaron mejores resultados que la monoterapia con Carfilzomib, sin toxicidad adicional significativa.

En un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico para evaluar Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona (CLD) comparado con lenalidomida y dexametasona a iguales dosis (LD) en pacientes con MMR que habían recibido de 1 a 3 líneas de terapia previa completa (incluyendo inducción, trasplante, consolidación y mantenimiento), que no hubiera interrumpido por falta de eficacia o interrupción por enfermedad recurrente o progresiva.

Se excluyeron los pacientes con resistencia a bortezomib, a lenalidomida y dexametasona en el ultimo régimen, Cl Cr ≤ 50 ml/min, insuficiencia cardíaca clase III o IV de la NYHA, o infarto agudo de miocardio (IAM) durante los últimos 4 meses.

Se administró carfilzomab durante un máximo de 18 ciclos a menos que se discontinuara por progresión del MM o por toxicidad importante. El tratamiento con lenalidomida y dexametasona podía continuar hasta progresión o toxicidad de riesgo significativo. La dosificación inicial de Carfilzomib fue de 20 mg/m^2 en el primer ciclo, y en los siguientes de 27 mg/m^{2,} dos veces por semana administrados por infusión durante 10 minutos. Se

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

realizó un máximo de 18 ciclos, excepto en casos de progresión de la enfermedad o de toxicidad relevante.

Se incluyeron 792 pacientes (396 CLD y 396 LD). Se identificó una mutación genética de alto riesgo en el 12% del 53% de los pacientes que realizaron el análisis de mutaciones genéticas.

El promedio de edad fue de 64 años de edad (rango de 32 a 91 años), con 54% hombres y 59% mujeres. Hubo pacientes de raza blanca (95%), negra (12%) y 0tras (2%). Habían recibido 1 régimen previo el 46% (CLD) y 40% (LD), con trasplantes anteriores el 55% y el 58% respectivamente. Dos regímenes previos el 30 y 35% y tres regímenes previos el 23% y el 25%, con 2 pacientes que habían recibido 4 regímenes previos. El estado de desempeño ECOG 0, 1 y 2 y el grado de estatificación internacional fueron similares en ambos grupos terapéuticos y tampoco hubo diferencias en el Clearance de creatinina de ambos grupos.

Los resultados indicaron que los pacientes del grupo CLD tuvieron mejoría en la supervivencia libre de progresión comparado con LD con diferencia significativa de 26,3 meses (IC 95% de 23,3 a 30,5 meses) vs. 17,6 meses (IC 95% 15 a 20,5 meses). La mediana de duración de la respuesta fue de 28,6 meses (IC 95% 24,9 a 31,3) y de 21,2 meses (IC 95% 16,7 a 25,8) en los grupos CLD y LD respectivamente. El beneficio de SLP de CLD se observó sistemáticamente en todos los subgrupos, incluyendo los pacientes ≥ 75 años de edad (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).

Los pacientes tratados con CLD notificaron una mejora del Estado de Salud Global, con puntuaciones de Estado de Salud Global/Calidad de Vida (QoL) más elevadas en comparación con LD durante 18 ciclos de tratamiento (multiplicidad sin ajustar valor *p* unilateral = 0,0001) determinadas con EORTC QLQ-C30, un instrumento validado en el mieloma múltiple.

Asimismo se realizó un estudio multicéntrico con Carfilzomib combinado con dexametasona versus bortezomib con dexametasona, en pacientes con mieloma múltiple

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

recidivante que habían recibido uno a tres líneas de tratamientos anteriores, incluyendo bortezomib y talidomida y o lanilomida.

Este estudio evaluó carfilzomab a una dosis inicial de 20 mg/m^2, que fue incrementada a 56 mg/m^2 en el ciclo 1, día 8, administrado 2 veces a la semana en 3 de cada 4 semanas como perfusión durante 30 minutos hasta la progresión o toxicidad inaceptable.

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. Se excluyeron del ensayo: 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%.

El estudio mostró una mejora significativa en la SLP en pacientes del grupo CD (N=464), respecto a los pacientes del grupo BD (n=465) (HR: 0,53; IC del 95%: 0,44; 0,65 [valor p < 0,0001]). 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).

Un estudio realizado con Carfilzomib administrado como monoterapia en pacientes con MM refractario y recaída en 315 pacientes que habían recibido al menos tres tratamientos previos frente a un control con corticosteroides y ciclofosfamida no mostró superioridad en la supervivencia global con carfilzomab.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La administración de Carfilzomib debe realizarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de quimioterapia.

La dosificación se determina de acuerdo a la superficie corporal basal (ASC) hasta un valor de 2,2 $m^{2.}$, sin ajustar valores superiores a esta superficie. No realizar ajustes de dosis por peso corporal mayor o menor al 20%.

Carfilzomib combinado con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola.

Carfilzomib Elea Phoenix® se administra por vía endovenosa, como perfusión durante 10 minutos en dos días consecutivos. No administrar en forma de bolo. Se recomienda enjuagar la vía de administración intravenosa con solución salina normal o dextrosa al 5% inmediatamente antes y después de la administración de **Carfilzomib Elea Phoenix®**. No mezcle **Carfilzomib Elea Phoenix®** como perfusión con otros medicamentos.

Se continúa con administración semanal de dos días seguidos cada una, durante 3 semanas (días N° 1 y 2; 8 y 9; 15 y 16) descansando luego durante 12 días (días 17 a 28). Se considera que cada lapso de 28 días corresponde a un ciclo de tratamiento.

La dosis inicial de Carfilzomib es de 20 mg/m^2, (dosis máxima 44 mg) en los días 1 y 2 del primer ciclo. Si fue bien tolerado, a partir de la segunda semana se administran dos dosis de 27 mg/m^2 (27 mg en el día 8 y 27 mg en el día 9, con un máximo de 60 mg por dosis).

Si Carfilzomib es bien tolerado, debe aumentar desde 1 hasta 56 mg/m^2 en el día 8 (dosis máxima 123 mg).

A partir del ciclo 13, se suspenden las dosis correspondientes a los días 8 y 9 de cada ciclo.

A partir del ciclo 18, se debe evaluar el balance riesgo/beneficio individualmente, ya que la información con administración por más de 18 ciclos es limitada.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

La administración de lenalidomida se realiza con una dosis diaria de 25 mg por vía oral desde el día 1 al 21 de cada ciclo de 28 días. La dosis debe ajustarse según las indicaciones del prospecto de lenalidomida, por ejemplo en casos de insuficiencia renal previa.

La dosis de dexametasona es de 40 mg vía oral o intravenosa administrada comenzando 30 minutos (o hasta 4 horas) antes de la perfusión de Carfilzomib (días 1, 8, 15 y 22 de los ciclos de 28 días).

Esquema de administración de Carfilzomib en combinación con lenalinomida y dexametasona

Ciclo:	**Ciclo 1**										
Semana	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
Días:	**1**	**2**	**3-7**	**8**	**9**	**10-14**	**15**	**16**	**17-21**	**22**	**23-28**
Carfilzomib mg/m^2	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona mg/m^2	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida mg diarios	25	25	25	25	25	-		-			

Ciclo:	**Ciclos 2-12**										
Semana	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
Días:	**1**	**2**	**3-7**	**8**	**9**	**10-14**	**15**	**16**	**17-21**	**22**	**23-28**
Carfilzomib mg/m^2	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona mg/m^2	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25	25	25	25	25	-		-			

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

mg diarios											

Ciclo:	**Ciclos 13 en adelante**										
Semana	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
Días:	**1**	**2**	**3-7**	**8**	**9**	**10-14**	**15**	**16**	**17-21**	**22**	**23-28**
Carfilzomib mg/m^2	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona mg/m^2	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida mg diarios	25	25	25	25	25	25	25	25	25	-	-

Esquema de administración de Carfilzomib en combinación con dexametasona sola*

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

Ciclo:	**Ciclos 2 y siguientes**											
Semana	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
Días:	**1**	**2**	**3-7**	**8**	**9**	**10-14**	**15**	**16**	**17-21**	**22**	**23**	**24-28**
Carfilzomib mg/m^2	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-	-
Dexametasona mg/m^2	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

* Tiempo de perfusión de Carfilzomib 30 minutos (mantener todo el tratamiento)

Medicación concomitante

Se debe considerar la profilaxis antivírica en pacientes tratados con **Carfilzomib Elea Phoenix®** para disminuir el riesgo de reactivación del herpes zóster.

Se recomienda a los pacientes que reciben tratamiento con **Carfilzomib Elea Phoenix®** en combinación con dexametasona o con lenalidomida y dexametasona medidas profilácticas antitrombóticas, de acuerdo con la evaluación de los riesgos subyacentes y el estatus clínico de los pacientes.

Para otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios, como el uso de profilaxis con antiácidos, consultar los prospectos actuales de lenalidomida y dexametasona.

Hidratación y control de fluidos y electrolitos

Especialmente en los pacientes con mayor riesgo de lisis tumoral o de toxicidad renal, se debe mantener buena hidratación antes de comenzar con la primera dosificación. Controlar individualmente si hay sobrecarga de volumen o necesidad de hidratación en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca previa o con riesgo de insuficiencia cardíaca.

En general, se recomienda administrar líquidos oralmente (30 ml/Kg/día) durante 48 horas antes del primer día del ciclo 1, continuando con 250 a 500 ml de hidratación intravenosa antes de cada dosis. De ser necesario, continuar con la hidratación intravenosa tras la administración de Carfilzomib, que puede requerirse también en los ciclos posteriores.

Es conveniente controlar la potasemia mensualmente o con mas frecuencia durante la administración de Carfilzomib, según el tratamiento concomitante y la asociación de comorbilidades.

Modificaciones de la dosis recomendada

Modificaciones de dosis según toxicidad

Toxicidad hematológica	Acción recomendada
• Recuento absoluto de neutrófilos < 0,5 x	• Suspender la dosis

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

109/l	Si se recupera hasta ≥ 0,5 x 109/l, continuar al mismo nivel de dosis • Para las disminuciones posteriores a < 0,5 x 109/l, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar Carfilzomib
• Neutropenia febril	• Suspender la dosis
• Recuento absoluto de neutrófilos < 0,5 x 109/l y una temperatura oral > 38,5°C o dos lecturas consecutivas de > 38,0°C durante 2 horas	• Si el recuento absoluto de neutrófilos vuelve al valor inicial y la fiebre se resuelve, reanudar con el mismo nivel de dosis
• Recuento plaquetario < 10 x 109/l o signos de hemorragia con trombocitopenia	• Suspender la dosis Si se recupera hasta ≥ 10 x 109/l y/o se controla la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis • Para las disminuciones posteriores a < 10 x 109/l, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar
Toxicidad no hematológica (renal)	**Acción recomendada**
• Creatinina sérica equivalente o superior a 2 × basal; ó • Aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (o disminución del aclaramiento de creatinina a ≤ 50% del nivel inicial) o necesidad de diálisis	• Suspender la dosis y continuar controlando la función renal (creatinina sérica o aclaramiento de creatinina) Carfilzomib se debe retomar cuando la función renal se haya recuperado dentro de un 25% del valor inicial; considerar reanudar con la reducción de 1 nivel de dosis. • Para los pacientes sometidos a diálisis que reciben Carfilzomib la dosis se debe administrar después del procedimiento de diálisis
Otra toxicidad no hematológica	**Acción recomendada**
• Todas las otras toxicidades no hematológicas de grado 3 ó 4	• Suspender hasta que desaparezca o vuelva al valor inicial • Considerar reiniciar el siguiente tratamiento programado con 1 reducción del nivel de dosis

Reducción de dosis de Carfilzomib

Combinación	Dosis de Carfilzomib	Primera reducción	Segunda reducción	Tercera reducción

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Carfilzomib, lenalidomida, y dexametasona	27 mg/m2	20 mg/m2	15 mg/m2	—
Carfilzomib y dexametasona	56 mg/m2	45 mg/m2	36 mg/m2	27 mg/m2

Suspender el tratamiento con Carfilzomib si no desaparecen los síntomas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial de **Carfilzomib Elea Phoenix®** 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 (ver tabla 3). Hay datos limitados de eficacia y seguridad en pacientes con aclaramiento de creatinina basal < 30 ml/min.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Insuficiencia hepática

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

La farmacocinética de Carfilzomib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos disponibles, no se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Sin embargo, se ha notificado una incidencia mayor de sujetos con anormalidades en la función hepática, acontecimientos adversos ≥ 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.

Población de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Precauciones en la administración de Carfilzomib Elea Phoenix®

Carfilzomib Elea Phoenix® se administra por vía intravenosa como perfusión. La dosis de 20/27 mg/m2 se administra durante 10 minutos. La dosis de 20/56 mg/m^2 se debe administrar durante 30 minutos.

No mezclar **Carfilzomib Elea Phoenix®** con otros productos medicinales ni administrarlo por medio de infusión con otros productos medicinales. Se deberá enjuagar la línea de administración intravenosa con una solución salina normal o con solución de dextrosa inyectable al 5% inmediatamente antes y después de la administración de Carfilzomib. No se debe administrar Carfilzomib como un bolo.

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 de Carfilzomib 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 Carfilzomib a una concentración de 2 mg/mL. La cantidad de Carfilzomib contenida en un vial de dosis única (60 mg de Carfilzomib) puede exceder la dosis requerida. Se debe tener precaución en el cálculo de la cantidad entregada para evitar la sobredosificación. Lea todas las instrucciones de preparación antes de la reconstitución. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y cambios de color antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Pasos para la reconstitución/preparación:

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

1. Retirar el vial del refrigerador inmediatamente antes de su utilización.
2. Calcular la dosis (mg/m^2) y número de viales de Carfilzomib requeridos usando el área de superficie corporal del paciente (BSA) al inicio. Los pacientes con una BSA mayor a 2,2m^2 deben recibir una dosis en base a una BSA de 2,2m^2. Los ajustes de dosis no necesitan ser realizados para los cambios de peso de menos de o igual al 20%.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

3. Utilice exclusivamente una aguja de calibre 21 G o G mayor (diámetro externo de la aguja de 0,8 mm o inferior) para reconstituir de forma aséptica cada vial inyectando lentamente 5 ml (para el vial de 10 mg), 15 ml (para el vial de 30 mg) o 29 ml (para el vial de 60 mg) de agua estéril para preparaciones inyectables a través del tapón y dirigiendo la solución hacia la pared interna del vial para minimizar la formación de espuma.
4. Girar y/o invertir el vial suave y lentamente durante aproximadamente un minuto, o hasta que se complete la disolución. No agitar. Si se forma espuma, dejar que la solución se asiente en el vial hasta que disminuya la espuma (aproximadamente 5 minutos) y la solución sea transparente.
5. Revisar visualmente para detectar partículas y alteraciones del color antes de la administración. El producto reconstituido debe ser una solución transparente, entre incolora y ligeramente amarillenta y no se debe administrar si se observa una alteración del color o la presencia de partículas.
6. Desechar cualquier porción no utilizada que quede en el vial.

7. **Carfilzomib Elea Phoenix®** se puede administrar directamente como perfusión intravenosa o de forma opcional, en una bolsa para vía intravenosa. No se debe administrar como pulso o bolo intravenoso.
8. Al administrarlo en una bolsa para vía intravenosa, utilice exclusivamente una aguja de calibre 21 G o G mayor (diámetro externo de la aguja de 0,8 mm o inferior) para extraer la dosis calculada del vial y diluir en una bolsa para vía intravenosa de 50 o 100 ml con solución de dextrosa para inyección al 5%, USP.

Conservar en heladera a temperatura entre 2°C y 8°C.

Conservación de la forma reconstituida: La solución reconstituida en vial o bolsa intravenosa es estable desde el punto fisicoquímico: 24 horas a temperatura 2-8°C y 4 horas a temperatura 25°C, realizada en condiciones asépticas. De lo contrario administrar inmediatamente.

La estabilidad de **Carfilzomib Elea Phoenix®** una vez reconstituido depende de la temperatura y de las condiciones del envase.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Mujeres en periodo de lactancia.
- Carfilzomib se administra en combinación con otros medicamentos, por lo tanto, consultar sus fichas técnicas para contraindicaciones adicionales.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Carfilzomib Elea Phoenix® se administra en combinación con otros medicamentos, por lo que se debe consultar las fichas técnicas de aquellos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Carfilzomib. Dado que lenalidomida se puede utilizar en combinación con Carfilzomib, se debe prestar especial atención a los requisitos de lenalidomida sobre pruebas y prevención del embarazo.

Toxicidad cardíaca

Tras la administración de Carfilzomib, se han dado casos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca o nuevos casos (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, disminución de la fracción de eyección), isquemias miocárdicas e infartos de miocardio. Se han producido fallecimientos por parada cardíaca en el período de un día tras la administración de Carfilzomib y se han notificado casos de insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio con desenlace mortal.

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

Suspender **Carfilzomib Elea Phoenix®** en caso de acontecimientos cardíacos de grado 3 ó 4 hasta la recuperación y considerar si se debe reiniciar Carfilzomib con una reducción de 1 nivel de dosis en función de la evaluación del balance beneficio/riesgo.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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, se deben someter a una evaluación médica completa, antes de empezar el tratamiento con Carfilzomib. Esta evaluación debe optimizar el estatus del paciente, con atención particular en el control de la presión arterial y la gestión de los líquidos. Posteriormente, los pacientes se deben tratar con precaución y permanecer bajo estrecho seguimiento.

Cambios en el electrocardiograma

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

Toxicidad pulmonar

Pacientes que recibían Carfilzomib, presentaron síndrome de sufrimiento respiratorio agudo (SSRA), 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 Carfilzomib hasta que estos acontecimientos se hayan resuelto y considerar si es conveniente reiniciar Carfilzomib en función de la evaluación del balance beneficio/riesgo.

Hipertensión pulmonar

Se ha notificado hipertensión pulmonar en pacientes tratados con Carfilzomib. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se debe evaluar según corresponda. Suspender Carfilzomib en caso de hipertensión pulmonar hasta la resolución o la recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar Carfilzomib en función de la evaluación del balance beneficio/riesgo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Disnea

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

Hipertensión

Se ha observado hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con Carfilzomib. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se recomienda controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento. Todos los pacientes deben ser evaluados de forma rutinaria para detectar hipertensión mientras se les administra Carfilzomib y deben ser tratados según sea necesario. Si la hipertensión no se puede controlar, la dosis de Carfilzomib se debe reducir. En el caso de crisis hipertensivas, suspender Carfilzomib hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar Carfilzomib en función de la evaluación del beneficio/riesgo.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que recibieron Carfilzomib. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se notificaron casos de insuficiencia renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple en recaída avanzado y refractario que recibieron Carfilzomib en monoterapia. En estudios clínicos de fase 3, la incidencia de efectos adversos de insuficiencia renal aguda fue mayor en sujetos con un aclaramiento de creatinina basal menor, que entre sujetos con un aclaramiento de creatinina basal mayor. El aclaramiento de creatinina fue estable con el tiempo para la mayoría de los pacientes. Se debe controlar la función renal por lo menos mensualmente o de acuerdo con las guías aceptadas de la práctica clínica, especialmente en pacientes con menor aclaramiento de creatinina basal. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT), incluidos casos con desenlace mortal, en pacientes que recibieron Carfilzomib. Se debe considerar que los pacientes con 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, en caso de necesidad. Se deben tener en cuenta los medicamentos que disminuyen el ácido úrico en pacientes con un riesgo elevado de SLT. Se debe controlar los signos de SLT durante el tratamiento, incluida la determinación regular de los electrolitos séricos, y tratarlos inmediatamente. Se debe suspender el tratamiento con Carfilzomib hasta que se resuelva el SLT.

Reacciones a la perfusión

Se han notificado casos de reacciones a la perfusión, entre ellas reacciones potencialmente mortales, en pacientes que recibieron Carfilzomib. Los síntomas pueden incluir fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, congestión facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad para respirar, hipotensión, síncope, opresión en el pecho o angina de pecho. Estas reacciones 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 notificado casos de hemorragia (p. ej. hemorragia gastrointestinal, pulmonar e intracraneal) en pacientes tratados con Carfilzomib, asociados con frecuencia a trombocitopenia. Algunos de ellos han sido mortales.

Carfilzomib produce trombocitopenia con nadir plaquetario observado 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. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda.

Trombosis venosa

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

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

Toxicidad hepática

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo 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.

Púrpura trombocitopénica trombótica/ Síndrome urémico hemolítico (TTP/SUH)

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

reinicio del tratamiento con Carfilzomib en pacientes que anteriormente padecieron PTT/SUH.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

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

Anticoncepción

Las pacientes en edad fértil (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 mes tras finalizar el tratamiento. Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos. Carfilzomib puede reducir la eficacia de anticonceptivos orales.

Contenido en sodio

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Carfilzomib se metaboliza principalmente por la vía de la peptidasa y de la epóxido hidrolasa y, en consecuencia, es poco probable que el perfil farmacocinético de Carfilzomib se vea afectado por la administración concomitante de inhibidores e inductores del citocromo P450.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Según estudios *in vitro*, Carfilzomib no provocó la inducción de CYP3A4 en hepatocitos humanos cultivados. En un ensayo clínico en el que se utilizó midazolam oral como sonda de la CYP3A, realizado con Carfilzomib a una dosis de 27 mg/m2 (perfusión de 2-10 minutos), se demostró que la farmacocinética de midazolam no se vio afectada por la administración concomitante de Carfilzomib, indicando que no se espera que Carfilzomib inhiba el metabolismo del sustrato de CYP3A4/5 y no sea inductor de CYP3A4 en seres humanos. No se realizó ningún ensayo clínico con dosis de 56 mg/m2. Sin embargo, se desconoce si Carfilzomib induce CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2B6 en concentraciones terapéuticas. Se debe observar con precaución cuando Carfilzomib se combina con medicamentos que son sustrato de estas enzimas, como anticonceptivos orales. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo (también consultar la ficha técnica actual de lenalidomida), se debe utilizar un método alternativo para anticoncepción efectiva, en caso de que el paciente use anticonceptivos orales.

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

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

Carfilzomib inhibe la OATP1B1 *in vitro* con un IC 50 = 2,01 µM, mientras se desconoce si Carfilzomib puede o no inhibir a nivel sistémico otros transportadores OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 y BSEP. Carfilzomib no inhibe la UGT2B7 humana pero inhibe la UGT1A1 humana con un IC 50 de 5,5 µM. No obstante, tomando en consideración la eliminación rápida de Carfilzomib, que 5 minutos tras la finalización de la perfusión presenta una

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

disminución rápida notable en la concentración sistémica, el riesgo de tener interacciones clínicamente relevantes con sustratos de OATP1B1 y UGT1A1 es probablemente bajo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Las pacientes en edad fértil tratadas con Carfilzomib (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta el mes posterior a finalizarlo.

No se puede excluir que la eficacia de los anticonceptivos orales se pueda reducir durante el tratamiento con Carfilzomib. Además, debido a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos asociados a Carfilzomib, las mujeres deben evitar el uso de anticonceptivos hormonales asociados con riesgo de trombosis durante el tratamiento con Carfilzomib. Si algún paciente actualmente está utilizando anticonceptivos orales o algún método de anticoncepción hormonal asociado con riesgo de trombosis, el paciente debe cambiar a un método alternativo de anticoncepción eficaz.

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

Embarazo

Categoría D

No hay datos relativos al uso de Carfilzomib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Lenalidomida es estructuralmente similar a talidomida. Talidomida es una sustancia activa conocida por la teratogénesis en humanos, que causa graves defectos potencialmente mortales en recién nacidos. Si se usa lenalidomida durante el embarazo, es de esperar un efecto teratogénico de lenalidomida en humanos. Las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo para lenalidomida se deben cumplir sin excepciones a menos que existan indicios fiables de que la paciente no sea fértil. Por favor, consulte la ficha técnica actual de lenalidomida.

Lactancia

Se desconoce si Carfilzomib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Basándose en sus propiedades farmacológicas, no se puede excluir el riesgo en el lactante. Consecuentemente, como medida de precaución, la lactancia está contraindicada durante y por lo menos 2 días tras finalizar el tratamiento con Carfilzomib.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de **Carfilzomib Elea Phoenix®** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

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

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Las **reacciones adversas graves** que pueden ocurrir durante el tratamiento con Carfilzomib son: insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, parada cardiaca, isquemia de miocardio, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, síndrome de sufrimiento respiratorio agudo, insuficiencia respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, disnea,

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

hipertensión que incluye crisis hipertensivas, lesión renal aguda, síndrome de lisis tumoral, reacción asociada a una perfusión, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraneal, hemorragia pulmonar, trombocitopenia, insuficiencia hepática, 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/m^2, la dosis se incrementó a 27 mg/m2 y a 56 mg/m2 en estudios clínicos. Una comparación de las reacciones adversas ocurridas en el grupo de Carfilzomib y dexametasona (Cd) frente al grupo Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (CLD)) 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 (CD25,9%; CLD15,8%) e hipertensión pulmonar (CD1,3%; CLD 0,8%).

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 = 2.944). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro del sistema de clasificación de órganos y de frecuencia:

Infecciones e infestaciones:

Muy frecuentes: Neumonía e Infección del tracto respiratorio

Frecuentes: Sepsis, Infección pulmonar, Gripe, Herpes zóster*, Infección del tracto urinario Bronquitis, Gastroenteritis, Infección vírica, Nasofaringitis, Rinitis

Poco frecuentes: Colitis por Clostridium difficile.

Trastornos del sistema inmunológico

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Poco frecuentes: Hipersensibilidad al medicamento

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Trombocitopenia, Neutropenia, Anemia, Linfopenia, Leucopenia

Frecuentes: Neutropenia febril

Poco frecuentes: Síndrome urémico hemolítico

Raras: PTT, microangiopatía trombótica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy frecuentes: Hipopotasemia, Hiperglucemia, Apetito disminuido

Frecuentes: Deshidratación, Hiperpotasemia, Hipomagnesemia, Hiponatremia, Hipercalcemia, Hipocalcemia, Hipofosfatemia, Hiperuricemia, Hipoalbuminemia

Poco frecuentes: Síndrome de lisis tumoral

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: Insomnio

Frecuentes: Ansiedad, Estado Confusional

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Mareos, Neuropatía periférica, Cefalea

Frecuentes: Parestesia, Hipoestesia

Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, Accidente cerebrovascular

Raros: SEPR (Síndrome de Encefalopatía posterior reversible)

Trastornos oculares:

Frecuentes: Cataratas, Visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Acúfenos

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: Insuficiencia cardiaca, Infarto de miocardio, Fibrilación atrial, Taquicardia, Fracción de e
Palpitaciones

Poco frecuentes: Paro cardíaco, Isquemia miocárdica, Pericarditis, Derrame pericárdico

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Vómitos, Diarrea, Estreñimiento, Dolor abdominal, Náuseas

Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal, Dispepsia, Dolor dental

Poco frecuentes: Perforación gastrointestinal

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: Aumento de la alanina aminotransferasa, Aumento de la aspartato aminotransferasa Gamma-glutamiltransferasa incrementada, Hiperbilirrubinemia

Poco frecuentes: Insuficiencia hepática, Colestasis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea, Prurito, Eritema, Hiperhidrosis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor de espalda, Artralgia, Dolor en una extremidad, Espasmos musculares

Frecuentes: Dolor musculoesquelético, Dolor torácico musculoesquelético, Dolor óseo, Mialgia, Debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: Creatinina elevada en sangre

Frecuentes: Lesión renal aguda, Insuficiencia renal, Alteración renal, Disminución del aclaramiento renal de creatinina

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Pirexia, Edema periférico, Astenia, Fatiga, Escalofríos

Frecuentes: Dolor torácico, Dolor, Reacciones en la zona de perfusión, Enfermedad de tipo gripal, Malestar general.

Poco frecuentes: Síndrome de disfunción multiorgánica.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Proteína C reactiva elevada, Ácido úrico elevado en sangre

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: Reacción asociada a una perfusión

Reacciones adversas seleccionadas

Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio e isquemia miocárdica

La insuficiencia cardíaca se notificó en aproximadamente el 7% (5% degrado 3)

Infarto de miocardio en 2% delos pacientes (1,5% grado ≥3)

Isquemia miocárdica 1% (1% ≥3 grado 3)

La mayoría de los eventos se produjeron dentro de los primeros 5 ciclos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Disnea

Se comunicó disnea en 30% de los pacientes (< 5% de los sujetos presentaron grado ≥ 3), la mayoría durante los primeros 3 ciclos de tratamiento.

Hipertensión incluyendo crisis hipertensivas

Se informó s hipertensión en un 20% de los pacientes, (7,5% grado≥ 3), con crisis en <0.5%.

Trombocitopenia

Se notifico trombocitopenia en un 34% de los pacientes en estudios clínicos. 20% grado ≥ 3.

Se atribuye al efecto de Carfilzomib inhibiendo la formación de plaquetas de los megacariocitos, teniendo un nadir hasta el día 8 a 15 de cada ciclo recuperándose normalmente hacia el próximo ciclo.

Eventos tromboembólicos venosos

Se han notificado casos de eventos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar con desenlace mortal. En los estudios clínicos se registraron 15,6% de casos en el grupo CLD y en el 9% del grupo LD. Los episodios de grado 3 y mayores fueron del 5,6% y 3,9% respectivamente. En otro estudio se comparó Carfilzomib con dexametasona (CD) versus Bortezomib con dexametasona (BD resultando incidencia de 12,5% vs. 3,3% y grado 3 o mayor en 3,5% vs. 1,8% respectivamente.

Insuficiencia hepática

Se reportó insuficiencia hepática en menos del 1% de los pacientes en estudios clínicos. Hubo casos mortales.

Neuropatía periférica

En un estudio abierto, en pacientes que recibieron de 20 a 56 mg de Carfilzomib con dexametasona (CD n= 464) comparado con bortezomib con dexametasona (BD n=465)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

se observó un 7% de casos grado 2 o mayor en el grupo CD comparado con 35% en el grupo BD.

Otras poblaciones especiales

Población de edad avanzada (≥ 75 años)

En general, las reacciones adversas fueron mayores en los pacientes mayores de 75 años que en la población de pacientes más jóvenes.

Experiencia post comercialzación

Se reportaron las siguientes reacciones adversas durante la comercialización de Carfilzomib:

Deshidratación, púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome urémico hemolítico (TTP/SUH), síndrome de lisis tumoral, incluyendo casos fatales y síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). Debido a que estas reacciones adversas han sido reportadas en forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable si frecuencia y /o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Se ha notificado la aparición repentina de escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia y linfopenia después de una dosis de 200 mg de Carfilzomib administrados de forma errónea.

No existe ningún antídoto específico conocido para la sobredosis de Carfilzomib. En caso de sobredosis, se debe controlar al paciente para detectar específicamente las reacciones adversas descriptas bajo "reacciones adversas"

Ante la eventualidad de una sobredosificación, los pacientes deben ser monitorizados, específicamente para los efectos secundarios y/o reacciones adversas listadas en la sección de *reacciones adversas* y concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

-HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel.: (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- HOSPITAL JUAN A. FERNÁNDEZ: Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160
- CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA: Tel.: (0221) 451-5555

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532

PRESENTACIONES:

1 vial de un solo de uso de Carfilzomib Elea Phoenix®, polvo liofilizado para inyectable

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en heladera, entre 2°C y 8°C.

Conservación de la forma reconstituida: La solución reconstituida en vial o bolsa intravenosa es estable desde el punto fisicoquímico: 24 horas a temperatura 2-8°C y 4 horas a temperatura 25°C, realizada en condiciones asépticas. De lo contrario administrar inmediatamente.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FÁRMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO. ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud.

Certificado N° xxxxx

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avda Lemos 2809, Los Polvorines, Pcia de Bs As

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Elaborado en Palpa 2862, CABA

Fecha de última revisión:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat

anmat

VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472

BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Proyecto de Rotulo Primario

CARFILZOMIB ELEA PHOENIX®
CARFILZOMIB 60 MG

Polvo liofilizado para inyectable

Lote:

Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat

VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472

anmat

BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Proyecto de Rotulo Secundario

CARFILZOMIB ELEA PHOENIX®
CARFILZOMIB 60 MG

Polvo liofilizado para inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

Cada vial contiene: Carfilzomib 60 mg de polvo liofilizado para inyectable

Excipientes: Acido cítrico anhidro, Sulfobutileter beta ciclodextrina sódica, acido clorhídrico, hidróxido de sodio.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en heladera, entre 2°C y 8°C.

Conservación de la forma reconstituida: La solución reconstituida en vial o bolsa intravenosa es estable desde el punto fisicoquímico: 24 horas a temperatura 2-8°C y 4 horas a temperatura 25°C, realizada en condiciones asépticas. De lo contrario administrar inmediatamente.

PRESENTACIONES:

1 vial de un solo de uso de Carfilzomib Elea Phoenix®, polvo liofilizado para inyectable.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud.

Certificado N° xxxxx

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avda Lemos 2809,

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéuti

Elaborado en Palpa 2862, CABA

Lote

Vencimiento

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113
s, Pcia de Bs As

anmat

VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472

anmat

BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

19 de junio de 2019

DISPOSICIÓN N° 4933

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

CERTIFICADO N° 58983

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000259-18-4

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
CARFILZOMIB 60 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE	656584

anmat

SORRENTINO LLADO Yamila Ayelen
CUIL 27319639956

firma digital El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 13 DE JUNIO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 4933

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58983

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 ELEA PHOENIX S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6465

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CARFILZOMIB ELEA PHOENIX

Nombre Genérico (IFA/s): CARFILZOMIB

Concentración: 60 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
CARFILZOMIB 60 mg

Excipiente (s)
HIDROXIDO DE SODIO c.s.p. pH 3,5
ACIDO CITRICO ANHIDRO 57,7 mg
SULFOBUTIL-BETA-CICLODEXTROSA SODICA 3000 mg
ACIDO CLORHIDRICO c.s.p. pH 3,5

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: FRASCO AMPOLLA

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN HELADERA ENTRE 2 Y 8°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA EN VIAL O BOLSA INTRAVENOSA ES ESTABLE DESDE EL PUNTO FISICOQUÍMICO: 24 HORAS A TEMPERATURA 2-8°C Y 4 HORAS A TEMPERATURA 25°C, REALIZADA EN CONDICIONES ASÉPTICAS. DE LO CONTRARIO ADMINISTRAR INMEDIATAMENTE.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

Código ATC: L01XX45

Acción terapéutica: Agente antineoplásico.

Código ATC: L01XX45.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Carfilzomib Elea Phoenix® en combinación con lenalidomida y dexametasona o con dexametasona sola, está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante, que hayan recibido al menos una terapéutica previa. Esta deberá haber incluido, como terapéutica previa, bortezomib y un agente inmunomodulador, con recidiva o progresión de la enfermedad dentro de los 60 días de finalizada la terapia.

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
LABORATORIOS IMA SAIC	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA SAIC	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25 506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

LABORATORIOS IMA SAIC	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000259-18-4

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -