



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-40807630-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-40807630-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ALCAF / CARFILZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CARFILZOMIB 60 mg; aprobado por Certificado N° 58.983.

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

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ALCAF / CARFILZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CARFILZOMIB 60 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-40587602-APN-DERM#ANMAT; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario: IF-2021-40587480-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario: IF-2021-40587354-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-40587803-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.983 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2020-40807630-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.05.27 19:28:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.27 19:28:18 -03:00

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

ALCAF®

CARFILZOMIB 60 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a recibir 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.

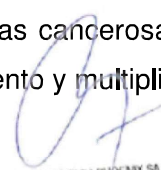
Contenido del prospecto

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

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

Alcaf® contiene como principio activo **Carfilzomib**, un medicamento para tratar pacientes con **mieloma múltiple**. **Alcaf®** 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. **Alcaf®** 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.


Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.920
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. María Beatriz Soley
DIR. N° 20.373.922
APROBADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 1 de 9

Alcaf® 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”.

Alcaf® se administra, según la indicación médica, solo o en combinación con otros medicamentos como lenalidomida y dexametasona, o solo con dexametasona.

2. Antes de utilizar Alcaf®

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 estén funcionando correctamente.

No use Alcaf®

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.

Antes de iniciar el tratamiento su médico necesita saber si Ud. tiene

- Problemas del corazón incluidos antecedentes de dolor de pecho/torácico (angina de pecho), ataque cardíaco, latido cardíaco irregular, presión arterial alta o si alguna vez ha tomado un medicamento para el corazón.
- 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 del hígado, incluidos antecedentes de hepatitis, hígado graso, o si alguna vez le han comunicado que su hígado no funciona correctamente.
- Hemorragias o sangrados inusuales, incluida la formación fácil de 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).

IP-2020-07917020-APN-DGA#ANMAT

Página 2 de 9

Cintia Valeria Miranda
Co-Elaboradora Técnica
CNP 21.820
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. María Encarnación Sáez
CNP Nº 29.370.820
APROBADA

- Antecedentes de coágulos sanguíneos en sus venas.(trombosis)
- Dolor en piernas o brazos o hinchazón (que podrían ser síntomas de presencia de coágulos sanguíneos en las venas profundas de las piernas o los brazos), dolor en el pecho o dificultad respiratoria (que podrían ser síntomas de presencia de coágulos de sangre en los pulmones).

Cualquier otra enfermedad grave para la que haya sido hospitalizado o recibido alguna medicación.

Mientras esté utilizando **Alcaf®** debe estar atento a determinados síntomas ya que este medicamento puede producir eventos adversos que podrían ser muy graves como: 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”.

Ver sección 4. Cuáles son los posibles efectos adversos de ALCAF®

Otros medicamentos y Alcaf®

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 **Alcaf®** puede afectar a la forma en que funcionan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona **Alcaf®**.

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 algún medicamento para prevenir el embarazo, como anticonceptivos orales, u otros anticonceptivos hormonales, debido a que pueden ser no adecuados para usarlos con **Alcaf®**.

Embarazo, anticoncepción y lactancia:

Información para mujeres que tomen Alcaf®

No tome **Alcaf®** si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada debido a que el tratamiento con **Alcaf®** no ha sido evaluado en mujeres embarazadas. Mientras esté en tratamiento con **Alcaf®** 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. Es importante que informe a su médico si está embarazada, si piensa que puede estar embarazada o planea quedar embarazada. Debe consultar a su médico sobre los métodos adecuados de anticoncepción. Si queda embarazada mientras esté bajo tratamiento **Alcaf®** informe inmediatamente a su médico.

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

Información para hombres que tomen Alcaf®

Mientras esté en tratamiento con **Alcaf®** y durante los 90 días posteriores al final del tratamiento o durante los 90 días posteriores a la suspensión del tratamiento debe utilizar métodos anticonceptivos confiables, como condón.

Si su pareja queda embarazada mientras Ud. está 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 **Alcaf®** 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 un automóvil ni vehículo o maquinarias.

Alcaf® 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 Alcaf®?

Alcaf® 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 **Alcaf®** que usted debe recibir.

Recibirá **Alcaf®** mediante perfusión en la vena. La perfusión puede durar hasta 30 minutos. **ALCAF®** se administra en diferentes esquemas en 1 o 2 días seguidos cada semana, durante 3 semanas, siempre seguidas de una semana sin tratamiento o descanso.

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 tratamiento con **Alcaf®** 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.

Cristina Valerina Miranda
Directora Técnica
M.P. 21.520
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
Dr. María Beatriz Solís
C.B. N° 29.370.525
APROBADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 4 de 9

Hay esquemas en que podría recibir CARFILZOMIB los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Su médico decidirá el mejor esquema terapéutico para Ud.

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

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

Si usa más ALCAF® del que debe

Alcaf® será administrado por un médico o enfermero, por lo que es improbable que reciba más del debido. No obstante, si recibe más **Alcaf®** 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

-

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

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

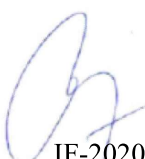
Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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:

- 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


Cintia Valeris Miranda
Coordinadora Técnica
M.P. 21190
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio Elea Phoenix SA
Uta María Beatriz Soley
DRA N° 20.370.525
APROBADA

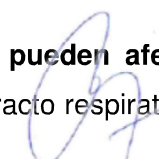
Página 5 de 9

- 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)
- 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


Cynthia Valenzuela Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 219370
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Mario Benavente Sotelo
UBA N° 20.370.525
APROBADA

IP-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 6 de 9

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 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, dolor, hinchazón, irritación o molestia en el lugar donde recibió la inyección intravenosa, zumbido en los oídos (acúfenos), sensación de estar enfermo o malestar general.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): sangrado en los pulmones, inflamación en el colon producido por la bacteria *Clostridium difficile*, reacción alérgica, 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, infección por citomegalovirus.

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: <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 Alcaf®

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°C-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

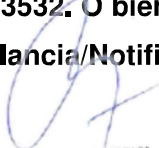
Composición de Alcaf®

- El principio activo es Carfilzomib. Cada vial contiene 60 mg de Carfilzomib. Una vez reconstituida la solución de **Alcaf®** contiene 2 mg/ml de Carfilzomib.
- Los demás componentes son ácido cítrico anhidro, sulfobutiléter beta ciclodextrina sódica, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio.

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

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


Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
MAP 21.930
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
C/da María Remedios Soley
1884 IN° 20.313.522
APROBADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 8 de 9

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA

Alcaf® – Carfilzomib 60mg– polvo liofilizado para inyectable

Proyecto de Información al paciente



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.

Especialidad Medicinal Autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°58983

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos 2809, Los Polvorines, Pcia de Bs As, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 / www.elea.com

Elaborado en

Fecha de última revisión:


Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.920
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. María Beatriz Sobry
D.H. N° 29.373.945
APROBADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-40807630- ELEA PHOENIX - Inf pacientes - Certificado N58.983.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.07 16:52:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.07 16:52:18 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

ALCAF®

CARFILZOMIB 60mg

Polvo liofilizado para inyectable

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

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

Excipientes: ácido cítrico anhidro, sulfobutiléter beta ciclodextrina sódica, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente antineoplásico.

Código ATC: L01XX45.

INDICACIONES:

Alcaf® en combinación con lenalidomida y dexametasona o con dexametasona sola, está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o resistente, que hayan recibido de 1 a 3 líneas previas de tratamiento.


Alcaf® como agente único está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente que han recibido una o más líneas de terapia previa.

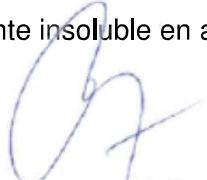
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Alcaf® 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 tetrapeptidil epóxido modificado, aislado como base libre cristalina. El nombre químico para Carfilzomib es (2S)-N-((S)-1-((S)-4-metil-1-((R)-2-metiloxirano-2-yl)-1-oxopentano-2-ylcarbamoyl)-2-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.


Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.520
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. María Beatriz Bolay
CER Nº 20.378.625
APROBADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 1 de 31

Mecanismo de acción

Carfilzomib es un tetrapéptido de la epoxicetona inhibidor del proteosoma que se une irreversiblemente a sitios activos del proteosoma 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/m² con o sin lenalidomida y dexametasona indujeron una inhibición $\geq 80\%$ 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 un período mayor o igual a 48 horas luego de la dosis de Carfilzomib en cada semana de administración. Con dosis de 56 mg/m² se observó mayor inhibición de las unidades CT-L ($\geq 90\%$) comparada con las dosis de 15 a 20 mg/m², observándose asimismo inhibición de otras 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/m².

Farmacocinética

Absorción

Los valores de C_{max} 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/m², hubo un incremento dosis-dependiente en el ABC.


Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.820
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Maria Bernarda Sotay
DRA Nº 29.370.925
APODERADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 2 de 31

Después de una infusión de 30 minutos de una dosis de 56mg/m², el ABC (CV%) media fue de 948ng/h/mL(34%), el doble de lo observado después de una infusión de 2 a 10 minutos a una dosis de 27mg/m² con una media (CV%) de 379ng/h/mL. La C_{max} media fue de 2079ng/mL.

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

Distribución

El volumen de distribución promedio en condiciones estables de una dosis de 20 mg/m² de Carfilzomib fue de 28 L. Cuando se analizó in vitro, la unión de Carfilzomib a las proteínas plasmáticas humanas promedió el 97% en el rango de concentración de 0,4 a 4 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/m², Carfilzomib fue rápidamente eliminado de la circulación sistémica con una vida media ≤ 1 hora el Día 1 del Ciclo 1. El clearance sistémico se encontró dentro del rango de 151 a 263 L/hora y 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 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).

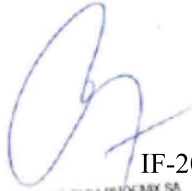
Poblaciones especiales

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


Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.620
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Cra. María Bernadita Botay
UBI Nº 29.370.925
APODERADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 3 de 31

Un estudio farmacocinético evaluó 33 pacientes con neoplasias avanzadas en recaída o en progresión (tumores sólidos; n = 31 o neoplasias hematológicas; n = 2), que tenían función hepática normal (bilirrubina \leq del límite superior normal [LSN]; aspartato aminotransferasa [AST] \leq LSN, n = 10), insuficiencia hepática leve (bilirrubina $>$ 1-1,5 x LSN o AST $>$ LSN, pero bilirrubina \leq 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 AUC final de una dosis de 27 mg/m² en el ciclo 1, día 16 para insuficiencias leves y moderadas frente a la función hepática normal fue 144,4% y 126,1%, respectivamente; y a la dosis de 56 mg/m² en el ciclo 2, día 1 fue 144,7% y 121,1%). Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática basal leve o moderada, que presentaban tumores sólidos, hubo una mayor incidencia de acontecimientos adversos \geq grado 3 o graves, comparado con sujetos con una función hepática normal.

Insuficiencia renal


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).

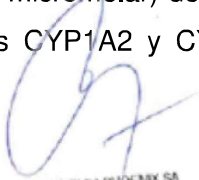
Se administró Carfilzomib como agente único por vía intravenosa durante 2 a 10 minutos, en dos días consecutivos por semana durante tres semanas (Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguido de un período de reposo de 12 días cada 28 días.

Los pacientes recibieron una dosis inicial de 15 mg/m², que se podría aumentar a 20 mg/m² al iniciar el Ciclo 2 si los 15 mg/m² hubieran sido tolerados correctamente en el Ciclo 1. En este estudio, el estado de la función renal no tuvo ningún efecto en el clearance o exposición de Carfilzomib luego de la administración de una dosis única o repetida.

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


Cintia Valeris Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21 520
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. María Bernardita Boley
DNI N° 29 373 525
APODERADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 4 de 31

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 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

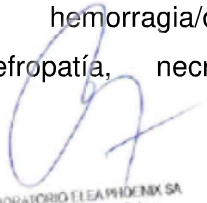
No se realizaron estudios de carcinogénesis con Carfilzomib. Carfilzomib fue clastogénico en la prueba de aberración cromosómica in vitro de los linfocitos sanguíneos periféricos. Carfilzomib no fue mutagénico en la prueba de mutación bacteriana inversa (Ames) y no fue clastogénico en la prueba de micronúcleo 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/m² en base a la superficie corporal) presentaron hipotensión, frecuencia cardíaca elevada y niveles séricos de troponina-T elevados. La administración repetida de Carfilzomib por bolo intravenoso de 2 mg/kg/dosis en ratas y 2 mg/kg/dosis en monos utilizando los cronogramas de dosificación similares a aquéllos utilizados clínicamente resultó en la muerte a causa de toxicidad en el sistema cardiovascular (insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, acumulación de líquido pericárdico, hemorragia/degeneración cardíaca), gastrointestinal (necrosis/hemorragia), renal (glomerulonefropatía, necrosis tubular, disfunción) y pulmonar

Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21 520
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. María Bernarda Soley
DNI N° 20 370 525
APROBADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 5 de 31

(hemorragia/inflamación). La dosis de 2 mg/kg/dosis en ratas representa aproximadamente la mitad de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² en base a la superficie corporal. La dosis de 2 mg/kg/dosis en monos es aproximadamente equivalente a la dosis recomendada en humanos en base a la superficie corporal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Precauciones de la administración:

La administración de Carfilzomib debe realizarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de quimioterapia. Tener en cuenta esquema de administración si es como terapia combinada o si es monoterapia.

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 cardíaca 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, (250mL a 500mL) que puede requerirse también en los ciclos posteriores. Monitorear a los pacientes para evitar sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades individuales, especialmente en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca.

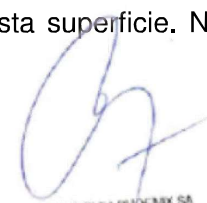
Es conveniente controlar la potasemia y electrolitos mensualmente o con mas frecuencia durante la administración de Carfilzomib, según el tratamiento concomitante y la asociación de comorbilidades

Premedicación:

Dexametasona: administrar la dosis recomendada (según esquema de tratamiento) oral o intravenosa por lo menos 30 minutos (pero no más de 4 horas) antes de la infusión de cada dosis de ALCAF® Carfilzomib durante el ciclo 1, para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Vuelva a administrar la premedicación con dexametasona si estos síntomas suceden en los ciclos subsiguientes.

Cálculo de dosis: La dosificación se determina de acuerdo a la superficie corporal basal (ASC) hasta un valor de 2,2 m², sin ajustar valores superiores a esta superficie. No realizar ajustes de dosis por peso corporal mayor o menor al 20%.


Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.820
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Marie Bernadette Soley
CIB Nº 29.373 B25
APROBADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 6 de 31

Administración:

Alcaf® se administra por vía endovenosa, como perfusión durante 10 o 30 minutos (según el régimen de dosis de carfilzomib). 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 **Alcaf®**. No mezcle **Alcaf®** como perfusión con otros medicamentos.

Dosificación recomendada***Alcaf® como terapia combinada:**

-Esquema de administración de Carfilzomib + dexametasona + lenalidomida (2 veces a la semana 20/27mg/m² en infusión de 10 minutos)

Administrar ALCAF® intravenoso como infusión de 10 minutos, en dos días consecutivos cada semana, durante tres semanas seguidas al mes, con un período de reposo de 12 días.

La **dosis inicial de Alcaf® es de 20 mg/m²**, (dosis máxima 44 mg) en los días 1 y 2 del primer ciclo. Si fue bien tolerado, a partir de la segunda semana del ciclo 1 se administran dos dosis de **27 mg/m²** (27 mg en el día 8 y 27 mg en el día 9, con un máximo de 60 mg por dosis).


Se continúa con la administración semanal de dos días seguidos cada semana, durante 3 semanas al mes (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.

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

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).

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


Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.920
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. María Bernarda Solay
CIB Nº 29.378.925
APODERADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 7 de 31

Tabla 1: **Esquema de administración de Carfilzomib en combinación con lenalidomida 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
ALCAF® (Carfilzomib) mg/m ²	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona mg	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida mg diarios	25	25	25	25	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
ALCAF® (Carfilzomib) mg/m ²	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona mg	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida mg diarios	25	25	25	25	25	25	25	25	25	-	-

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
ALCAF® (Carfilzomib) mg/m ²	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona mg	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida mg diarios	25	25	25	25	25	25	25	25	25	-	-

Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.520
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Cra. María Bonifacio
CALLE Nº 29.373
APOQUEADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 8 de 31

-Esquema de administración de Carfilzomib + dexametasona:

2 veces a la semana 20/56mg/m2 en infusión 30 minutos:

En **esquema de Carfilzomib con dexametasona**, infundir Alcaf® por vía intravenosa como infusión en 30 minutos, en 2 días consecutivos, cada semana durante 3 semanas seguidas por un período de descanso de 12 días, cada ciclo es de 28 días. La **dosis inicial de Carfilzomib es de 20 mg/m²**, (dosis máxima 44 mg) en los días 1 y 2 de la primer semana del primer ciclo. Si Carfilzomib es bien tolerado, debe **augmentar hasta 56 mg/m²** en el día 8 (dosis máxima 123 mg,) luego la misma dosis el día 9, 15 y 16 de cada ciclo. A partir del segundo ciclo la dosis será de 56mg/m2 diaria de cada uno de los dos días de administración semanal.

Se administran 20mg de dexametasona oral o intravenosa los días 1,2,8,9,15,16, 22 y 23 de los ciclos de 28 días. Administrar dexametasona 30minutos a 4 horas antes de infundir Alcaf®. El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Tabla 2 : Esquema de administración de Carfilzomib en combinación con dexametasona sola*

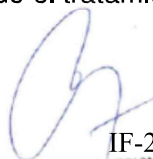
Ciclo:	Ciclo 1											
Semana	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
Días:	1	2	3-7	8	9	10-14	15	16	17-21	22	23	24-28
ALCAF® (Carfilzomib) mg/m ²	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona mg	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

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
ALCAF® (Carfilzomib) mg/m ²	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona mg	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

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

1 vez a la semana 20/70mg/m2 en infusión 30 minutos:

Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.820
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Maria Beatriz Boley
CIB Nº 26.318.925
APODERADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 9 de 31

En **esquema de Carfilzomib con dexametasona**, infundir Alcaf® por vía intravenosa como infusión en 30 minutos, en 1 día a la semana, durante 3 semanas seguidas por un período de descanso de 13 días, cada ciclo es de 28 días. **La dosis inicial de Alcaf® es de 20 mg/m²**, el día 1 del primer ciclo. Si Carfilzomib es bien tolerado, debe **augmentar la dosis a 70 mg/m²** el día 8 del ciclo 1 luego la misma dosis el día 15 de cada ciclo. A partir del segundo ciclo la dosis será de 70mg/m² (los días 1, 8 y 15 de cada ciclo).

Se toman 40mg de dexametasona oral o intravenosa los días 1, 8, 15, y 22 de los ciclos 1 a 9, luego los días 1, 8 y 15. Administrar dexametasona 30 minutos a 4 horas antes de administrar Alcaf®. El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.


Tabla 3: Esquema de administración de Carfilzomib en combinación con dexametasona sola, 1 vez por semana*

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
ALCAF® (Carfilzomib) mg/m ²	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona mg	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-

Ciclo:	Ciclo 2 a 9											
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
ALCAF® (Carfilzomib) mg/m ²	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona mg	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-

Cintia Valeria Miranda

 Lab. Directora Técnica
 M.P. 21.520
 Laboratorio Elea Phoenix S.A.


 LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
 C/ta. María Benavente Bofay
 C.R.R. Nº 29.370.525
 APOCERADA

Ciclo:	Ciclo 10 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
ALCAF® (Carfilzomib) mg/m ²	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona mg	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-

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

* **Alcaf® como monoterapia:** Alcaf® puede administrarse como monoterapia en dos esquemas:

-*Régimen de 20/27mg/m²*, mediante infusión intravenosa en 10 minutos: Administrar Alcaf® como monoterapia en dos días consecutivos por semana, por tres semanas, seguidos de 12 días de descanso. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de Alcaf® el 1° y 2° día del primer ciclo es de 20mg/m², si el paciente lo tolera bien, aumentar la dosis a 27mg/m² el día 8 del ciclo 1 y las dosis siguientes. Administrar Alcaf® en infusión intravenosa en 10 minutos. El ciclo 13 omitir dosis de día 8 y 9.

Premedicar con 4mg de dexametasona oral o intravenosa 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de Alcaf® en el ciclo 1, luego cuando se considere necesario para prevenir reacciones a la infusión.

El tratamiento puede continuar hasta que ocurra progresión o toxicidad inaceptable.

Tabla 4: Esquema de administración de Carfilzomib como monoterapia 20/27mg/m²

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	
ALCAF® (Carfilzomib) mg/m ²	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-	

Cintia Valeria Miranda
 Co-Directora Técnica
 RNP 21.520
 Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
 Dra. María Rosalinda Sáez
 RNP Nº 20.310.920
 APRECIADA

Ciclo:	Ciclo 2-13										
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
ALCAF® (Carfilzomib) mg/m ²	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-

Ciclo:	Ciclo 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
ALCAF® (Carfilzomib) mg/m ²	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-

-Régimen de 20/56mg/m², mediante infusión intravenosa en 30 minutos: Administrar Alcaf® como monoterapia en dos días consecutivos por semana, por tres semanas, seguidos de 12 días de descanso. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de Alcaf® el 1° y 2° día del primer ciclo es de 20mg/m², si el paciente lo tolera bien, aumentar la dosis a 56 mg/m² el día 8 del ciclo 1 y las dosis siguientes. Administrar ALCAF® en infusión intravenosa en 30 minutos. El ciclo 13 omitir dosis de día 8 y 9.

Premedicar con 8mg de dexametasona oral o intravenosa 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de Alcaf® en el ciclo 1, luego cuando se considere necesario para prevenir reacciones a la infusión.

El tratamiento puede continuar hasta que ocurra progresión o toxicidad inaceptable.

Tabla 5: Esquema de administración de Carfilzomib como monoterapia 20/56mg/m²

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
ALCAF® (Carfilzomib) mg/m ²	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-

Cintia Valeria Miranda
 Co-ordinadora Técnica
 MIP: 211920
 Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
 Uta Marie Bovera de Sotay
 CRI Nº 20.370.525
 APPLICERADA

Ciclo:	Ciclo 2-13										
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
ALCAF® (Carfilzomib) mg/m ²	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-

Ciclo:	Ciclo 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
ALCAF® (Carfilzomib) mg/m ²	56	56	-	-	-	-	56	56	-	-	-

Medicación concomitante


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

Se recomienda a los pacientes que reciben tratamiento con **Alcaf®** 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.

Modificaciones de la dosis recomendada

Cintia Valeria Miranda
 Directora Técnica
 MIP 21.920
 Laboratorio Elea Phoenix S.A.



LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
 Dra. Mari Rosalinda Bely
 OIB Nº 29.379.922
 APROBADA

Tabla 6: Modificaciones de dosis según toxicidad

Toxicidad hematológica	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> • Recuento absoluto de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis Si se recupera hasta $\geq 0,5 \times 10^9/l$, continuar al mismo nivel de dosis • Para las disminuciones posteriores a $< 0,5 \times 10^9/l$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar Carfilzomib
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia febril 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis
<ul style="list-style-type: none"> • Recuento absoluto de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ y una temperatura oral $> 38,5^\circ C$ o dos lecturas consecutivas de $> 38,0^\circ C$ durante 2 horas 	<ul style="list-style-type: none"> • Si el recuento absoluto de neutrófilos vuelve al valor inicial y la fiebre se resuelve, reanudar con el mismo nivel de dosis
<ul style="list-style-type: none"> • Recuento plaquetario $< 10 \times 10^9/l$ o signos de hemorragia con trombocitopenia 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis Si se recupera hasta $\geq 10 \times 10^9/l$ y/o se controla la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis • Para las disminuciones posteriores a $< 10 \times 10^9/l$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar
Toxicidad no hematológica (renal)	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica equivalente o superior a $2 \times$ valor basal; ó • Aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (o disminución del aclaramiento de creatinina a $\leq 50\%$ del nivel inicial) o necesidad de diálisis 	<ul style="list-style-type: none"> • 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
<ul style="list-style-type: none"> • Todas las otras toxicidades no hematológicas de grado 3 ó 4 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender hasta que desaparezca o vuelva al valor inicial • Considerar reiniciar el siguiente tratamiento programado con 1 reducción del nivel de dosis

Tabla 7: Reducción de dosis de Carfilzomib

Esquema utilizado	Dosis de Carfilzomib	Primera reducción	Segunda reducción	Tercera reducción
Carfilzomib, lenalidomida, y dexametasona (2 veces a la semana)	27 mg/m ²	20 mg/ m ²	15 mg/ m ²	—
Carfilzomib y dexametasona (2 veces a la semana)	56 mg/ m ²	45 mg/ m ²	36 mg/ m ²	27 mg/ m ²
Carfilzomib y dexametasona (única dosis semanal)	70 mg/ m ²	56mg/ m ²	45 mg/ m ²	36 mg/ m ²

Suspender el tratamiento con Carfilzomib si no desaparecen los síntomas.

Cintia Valeria Miranda
Coordinadora Técnica
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


Dra. María Encarnación Sáez
CIBR Nº 29.370.925
APODERADA

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 Alcaf® 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 6). Hay datos limitados de eficacia y seguridad en pacientes con aclaramiento de creatinina basal < 30 ml/min.

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

Insuficiencia hepática


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

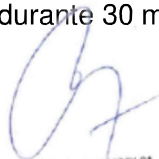
Población pediátrica

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

Precauciones en la administración de ALCAF®

Alcaf® 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/m² se debe administrar durante 30 minutos.


Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 23.820
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Maria Rosalinda Soler
CIB Nº 29.378.925
APROBADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT t e x
Página 15 de 31

No mezclar Alcaf® 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 Alcaf® 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 de la heladera 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 $2,2\text{m}^2$ deben recibir una dosis en base a una BSA de $2,2\text{m}^2$. Los ajustes de dosis no necesitan ser realizados para los cambios de peso de menos de o igual al 20%.
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 29 ml 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. **Alcaf®** 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 (realizada en condiciones asépticas) en vial o bolsa intravenosa es estable desde el punto fisicoquímico: 24 horas a temperatura 2°C-8°C y 4 horas a temperatura 25°C, De lo contrario administrar inmediatamente.

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

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 prospectos para contraindicaciones adicionales.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

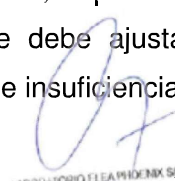
Alcaf® se administra en combinación con otros medicamentos, por lo que se debe consultar las fichas técnicas de aquellos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Carfilzomib. Dado que lenalidomida se puede utilizar en combinación con Carfilzomib, se debe prestar especial atención a los requisitos 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 paro cardíaco en tras un día de 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.


Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.920
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Cra. Mario Bencardillo Boley
UBB Nº 20.370.920
APOCERADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT

Página 17 de 31

Suspender **Alcaf®** 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 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 distrés respiratorio agudo (SDRA), insuficiencia respiratoria aguda y neumopatía infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se debe evaluar y suspender 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.

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.

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 infusión

Se han notificado casos de reacciones a la infusión, 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.

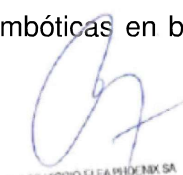
Trombosis venosa

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.


Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.820
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. María Encarnación Sotelo
IDM Nº 19.310.925
APODERADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 20 de 31

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.

Microangiopatía trombótica


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

Aumento de toxicidades fatales y grave en combinación con melfalan y prednisona en pacientes no elegibles para trasplante recién diagnosticados.

Se observó mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% vs 4%) y reacciones adversas graves (50% vs 42%) en pacientes que recibieron carfilzomib melfalan y prednisona (Cmp) que en pacientes aleatorizados a recibir bortezomib, melfalán y prednisona (Bmp) en un estudio clínico llevado a cabo en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico no elegibles para trasplante. La dosis administrada de carfilzomib fue de 20/36mg/m² en infusión de 30 minutos, 2 veces por semana, durante 4 semanas de c/ciclo de 6 semanas). Se observó que los pacientes que recibieron Cmp tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas de cualquier grado que incluyeron insuficiencia cardíaca (11% vs 4%), hipertensión (25% vs 8%), insuficiencia renal aguda (14% vs 6%) y disnea (18% vs 9%). Dicho estudio no demostró superioridad en SLP para la rama Cmp. Carfilzomib (en el mencionado esquema) no está indicado para pacientes con mieloma de reciente diagnóstico no elegibles para trasplante.

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


Cintia Valeris Miranda
Coordinadora Técnica
MSP 211520
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
C/da. María Bernarda Soler
C/da. Nº 20.370.525
APLICADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 21 de 31

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.

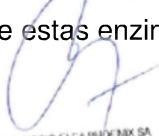
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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.

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.


Cintia Valeria Miranda
Coordinadora Técnica
MYP: 21.520
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Maria Beatriz Boley
CIB Nº 25.370.525
APROBADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 22 de 31

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 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

El médico evaluará el beneficio-riesgo de la indicación de carfilzomib en embarazo.

Se sugiere realizar prueba de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con carfilzomib.


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


Cintia Valeris Miranda
Co-ordinadora Técnica
M.P. 211520
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Maria Beatriz Soley
DIR. Nº 20.370.525
APODERADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 23 de 31

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.

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.

Basado en su mecanismo de acción, podría tener efectos en la fertilidad masculina o femenina. No hay datos sobre su efecto en la fertilidad humana

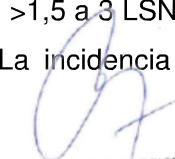
Uso pediátrico

No se ha determinado la seguridad y eficacia de carfilzomib en pacientes pediátricos.

Pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total de 1 a 1,5 LSN y cualquier AST o bilirrubina total \leq LSN y AST >LSN) o moderada (bilirrubina total >1,5 a 3 LSN y cualquier AST). No hay dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática severa. La incidencia de eventos adversos serios fue mayor en los


Cintia Valeria Miranda
Coordinadora Técnica
M.P. 21.920
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
C/O Maria Beatriz Boley
CIB Nº 25.370.925
APODERADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 24 de 31

pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave combinados que en los pacientes con función hepática normal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Alcaf® tiene poca influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Se ha observado fatiga, mareo, desvanecimiento, visión borrosa, somnolencia y/o disminución 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** clínicamente significativas que pueden ocurrir durante el tratamiento con Carfilzomib (que se detallan en la sección advertencias) son: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, paro cardíaco, isquemia de miocardio, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, síndrome de distrés respiratorio agudo, insuficiencia respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, disnea, hipertensión que incluye crisis hipertensivas, lesión renal aguda, síndrome de lisis tumoral, reacción aguda a la infusión, hemorragias, 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/m², 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 (Cd30,9%; 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 (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$):

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. Infección por citomegalovirus. Reactivación del virus de la hepatitis B.

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

Trastornos del sistema inmunológico

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 eyección disminuida, Palpitaciones

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

Trastornos vasculares:

Muy Frecuentes: hipertensión

Frecuentes: trombosis venosa profunda, hipotensión, rubefacción.

Poco frecuentes: crisis hipertensiva, hemorragia.

Raras: emergencia hipertensiva.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy frecuentes: Disnea, Tos.

Frecuentes: Embolia pulmonar, Edema pulmonar, Epistaxis, Dolor orofaríngeo, Disfonía, Sibilancias, Hipertensión pulmonar.

Poco frecuentes: SDRA, Insuficiencia respiratoria aguda, Hemorragia pulmonar, Enfermedad pulmonar intersticial, Neumonitis.

Trastornos gastrointestinales

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

Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal, Dispepsia, Dolor dental

Poco frecuentes: Perforación gastrointestinal

Trastornos hepato biliares:

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

Poco frecuentes: Insuficiencia hepática, Colestasis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea, Prurito, Eritema, Hiperhidrosis


Raras: angioedema


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


Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.820
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. María Beatriz Soley
DIR. Nº 25.370.525
APODERADA

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% de grado ≥ 3), Infarto de miocardio en 2% de los pacientes (1,5% grado ≥ 3), Isquemia miocárdica 1% (1 < % ≥ 3 grado 3)

La mayoría de los eventos se produjeron en una fase temprana del tratamiento con carfilzomib, generalmente dentro de los primeros 5 ciclos.

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.

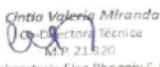
Hipertensión incluyendo crisis hipertensivas


Ocurrieron crisis hipertensivas (urgencia hipertensiva o emergencia hipertensiva) luego de la administración de carfilzomib, algunos de los acontecimientos fueron mortales. Se informó hipertensión en un 20% de los pacientes, (7,5% grado ≥ 3), con crisis en <0.5%.

Trombocitopenia

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

Se atribuye al efecto de Carfilzomib sobre la inhibición de la gemación plaquetaria de los megacariocitos, que produce trombocitopenia cíclica clásica teniendo un nadir el día 8 a 15 de cada ciclo de 28 días recuperándose normalmente hacia el próximo ciclo.


Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 211520
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
C/O. María Bencardis Boley
CIBR N° 25.370.525
APODERADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 28 de 31

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 Cldy 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 20/56 mg/m² de Carfilzomib con dexametasona (Cd n= 464) comparado con bortezomib con dexametasona (Bd n=465) se observó neuropatía periférica de grado 2 y superior en un 7% 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 comercialización


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 su 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.


Cintia Valeria Miranda
Co-Ejecutora Técnica
M.P. 23.620
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. María Rosalinda Bolay
D.M.P. 29.378.925
APODERADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 29 de 31

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:

-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

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

PRESENTACIONES:

1 vial de un solo de uso de Alcaf®, polvo liofilizado para inyectable

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

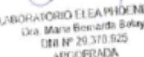
Conservación de la forma reconstituida: La solución reconstituida en vial o bolsa intravenosa es estable desde el punto fisicoquímico: 24 horas a temperatura 2°C-8°C y 4 horas a temperatura 25°C, realizada en condiciones asépticas. De lo contrario administrar inmediatamente.

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

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

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.


Centro Vigilancia Farmacológica
Co-Dir. Ejecutor Técnico
M.P. 23.520
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. María Encarnación Sáiz
CER Nº 29.370.522
APROBADA

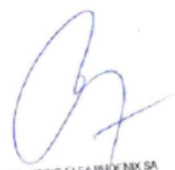
IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT
Página 30 de 31

Especialidad Medicinal Autorizado por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 58983
Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos 2809, Los Polvorines, Pcia de Bs As, Argentina.
Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 / www.elea.com

Elaborado en
Fecha de última revisión:


Cintia Valeria Miranda
Directora Técnica
M.P. 21.820
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Maria Rosarita Boley
C.B. N° 29.370.925
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-40807630- ELEA PHOENIX - prospectos - Certificado N58.983

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.07 16:51:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.07 16:51:52 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

ALCAF® CARFILZOMIB 60mg

Polvo liofilizado para inyectable

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

Via de administración: endovenosa.

Conservación: 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°C-8°C y 4 horas a temperatura 25°C, realizada en condiciones asépticas. De lo contrario administrar inmediatamente

Lote:

Vencimiento:


Cintia Valeria Miranda
Dir. Comercial Recrude
CIP 211.920
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dir. Mara Beatriz Soley
CIP N° 211.920
APLICADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-40807630- ELEA PHOENIX - rotulo primario - Certificado N58.983.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.07 16:51:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.07 16:51:37 -03:00

Proyecto de Rótulo Secundario

**ALCAF®
CARFILZOMIB 60mg**

Polvo liofilizado para inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

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

Excipientes: ácido cítrico anhidro, sulfobutiléter beta ciclodextrina sódica, ácido 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°C-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 Alcaf®, 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.

Especialidad Medicinal Autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58983

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos 2809, Los Polvorines, Pcia de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 / www.elea.com

Lote

Vencimiento

Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.920
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. María Beatriz Boffo
D.B. N° 25.378.925
APLICADA

IF-2020-67917020-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-40807630- ELEA PHOENIX - rotulo secundario - Certificado N58.983

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.07 16:51:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.07 16:51:24 -03:00