

ZELEV CARFILZOMIB 60 mg Polvo Liofilizado para Inyectable	
Venta bajo receta archivada	Industria Argentina

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA*Cada frasco ampolla contiene:*
Carfilzomib.....60,00 mg
Ácido cítrico Anhidro.....57,70 mg
Sulfobutileter beta-ciclodextrina.....3000,00 mg

FORMA FARMACÉUTICA
Polvo Liofilizado para inyectable.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico.
Código ATC: L01XX45.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS
Zelev está indicado:

- en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido de una a tres líneas de terapia previa para su enfermedad de base, en combinación con:
 - lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola, o daratumumab y dexametasona.
- Como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido al menos una línea de terapia previa para su enfermedad de base.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción:
Carfilzomib es un tetra péptido con un grupo epoxitona inhibidor del proteosoma que se une de forma selectiva e irreversible a la treonina en el extremo N terminal de los sitios activos del proteosoma 20S, el núcleo proteolítico del proteosoma 26S, y que muestra poca o ninguna actividad frente a otros tipos de proteasas. Carfilzomib presentó actividad antiproliferativa y proapoptótica en modelos preclínicos de tumores hematológicos. En animales, carfilzomib inhibió la actividad del proteosoma en la sangre y los tejidos y retrasó el crecimiento tumoral en modelos de mieloma múltiple. In vitro, carfilzomib presentó una neurotoxicidad mínima y una reacción mínima a las proteasas no proteosómicas.

• Efectos farmacodinámicos
La administración intravenosa de carfilzomib produjo una supresión de la actividad proteosómica análoga a la quizomiprina (CT-L) al efectuar la medición en sangre 1 hora después de la primera dosis. Dosis \geq 15 mg/m² indujeron estadísticamente a una inhibición (> 80%) de la actividad CT-L del proteosoma. Además, la administración de carfilzomib a 20 mg/m² produjo una inhibición de la proteína latente de membrana 2 (LMP2) y las subunidades del complejo multicatalítico de endopeptidasa tipo 1 (MECL1) del inmunoproteosoma del 26% al 32% y del 41% al 49%, respectivamente. La inhibición del proteosoma se mantuvo durante \geq 48 horas después de la primera dosis de carfilzomib en cada semana de administración. La administración combinada de lenalidomida y dexametasona no afectó a la inhibición del proteosoma.

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

FARMACOCINÉTICA

• Absorción
La C_{max} y el AUC después de una perfusión intravenosa de 2 a 10 minutos de 27 mg/m² fueron de 4.232 ng/ml y 379 ng/h/ml, respectivamente. Después de repetidas dosis de Carfilzomib a 15 y 20 mg/m², la exposición sistémica (AUC) y la semivida fueron similares en los días 1 y 15 a 16 del ciclo 1, lo que indica que no se produjo una acumulación sistémica de carfilzomib. A dosis entre 20 y 56 mg/m², parece que se produjo un aumento de la exposición dependiente de la dosis. Una perfusión de 30 minutos mostró una semivida y una AUC similar, pero una C_{max} entre 2 y 3 veces inferior en comparación con la observada con una perfusión de 2 a 10 minutos de la misma dosis.
Después de una perfusión de 30 minutos de la dosis de 56 mg/m², la AUC (948 ng/h/ml) fue aproximadamente 2,5 veces mayor respecto a la observada con la dosis de 27 mg/m², y la C_{max} (2,079 ng/ml) fue inferior a la comparada con la de 27 mg/m² durante la perfusión de 2 a 10 minutos.

• Distribución
El volumen de distribución medido en el estado estable de una dosis de 20 mg/m² de carfilzomib fue de 28 l. Al realizar pruebas *in vitro*, la unión de carfilzomib a las proteínas plasmáticas humanas fue, en promedio, del 97% sobre el intervalo de concentración de 0,4 a 4 micromolar.

• Biotransformación

Carfilzomib se metabolizó rápida y extensamente. Los metabolitos predominantes determinados en el plasma humano y en la orina, y generados *in vitro* por hepatocitos humanos, fueron fragmentos peptídicos y el diol de carfilzomib, lo que indica que la escisión por peptidasas y la hidrólisis de los epóxidos fueron las vías principales de metabolismo. Los mecanismos medidos por el citocromo P450 desempeñaron un papel menor en el metabolismo global de carfilzomib. Se desconoce la actividad biológica de los metabolitos.

• Eliminación

Después de la administración intravenosa de dosis \geq 15 mg/m², carfilzomib fue eliminado rápidamente de la circulación sistémica con una semivida de \leq 1 hora en el día 1 del ciclo 1. El aclaramiento sistémico fue de entre 151 y 263 l/hora, y superó el flujo sanguíneo hepático, lo que indica que carfilzomib se eliminó en gran parte extrahépticoamente. Carfilzomib se elimina principalmente por medio del metabolismo con la excreción posterior de sus metabolitos en la orina.

• Poblaciones especiales

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

• Insuficiencia hepática

En un estudio farmacocinético evaluó pacientes con neoplasias avanzadas en recaída o en progresión, que tenían función hepática normal, insuficiencia hepática leve o insuficiencia hepática moderada.

La farmacocinética de carfilzomib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Carfilzomib, como agente único, se administró por vía intravenosa durante 30 minutos. El estado de la función hepática basal no tuvo ningún efecto señalante en la exposición total sistémica (AUC_{fin}) de carfilzomib tras la administración única o de dosis repetidas. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática basal leve o moderada, que presentaban tumores sólidos, hubo una mayor incidencia en sujetos con función anormal hepática, acontecimientos adversos \geq grado 3 o graves, comparado con sujetos con una función hepática normal.

• Insuficiencia renal

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

En un estudio con pacientes con mieloma múltiple y con una función renal normal, insuficiencia renal leve, moderada y grave o pacientes en diálisis crónica, Carfilzomib, como agente único, se administró por vía intravenosa de 2 a 10 minutos en dosis hasta 20 mg/m². Otro estudio se llevó a cabo en pacientes con mieloma múltiple en recaída y con aclaramiento de creatinina \geq 75 ml/min y diálisis. Los resultados de ambos estudios mostraron que el estado de la función renal no tuvo efecto marcado en la exposición a carfilzomib después de una administración de dosis única o repetida. Los acontecimientos adversos graves relacionados con el empeoramiento de la función renal fueron más frecuentes en pacientes con una disfunción renal inicial.

POSEOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Zelev debe ser supervisado por un médico con experiencia en el uso de quimioterapia.

Posología

La dosis de Carfilzomib se calcula a partir del área de superficie corporal basal del paciente (ASC). Los pacientes con un ASC superior a 2,2 m² deben recibir una dosis basada en una superficie corporal de 2,2 m². No es necesario efectuar ajustes de la dosis para variaciones en el peso inferiores o equivalentes al 20%.

• **Zelev en combinación con lenalidomida y dexametasona**

Cuando se combina con lenalidomida y dexametasona, Zelev se administra por vía intravenosa como perfusión durante 10 minutos, en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas (días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguidas de un período de descanso de 12 días (días 17 a 28) tal y como se muestra en la tabla 1. Cada Zelev se administra a una dosis inicial de 20 mg/m² (dosis máxima 44 mg) en el ciclo 1, en los días 1 y 2. Si se tolera, el día 8 del ciclo 1 la dosis se debe aumentar a 27 mg/m² (dosis máxima 60 mg). Desde el ciclo 13, las dosis de los días 8 y 9 de Zelev se omiten.

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

El tratamiento con Zelev combinado con lenalidomida y dexametasona durante más de 8 ciclos se debe basar en la evaluación individual del balance beneficio/riesgo, puesto que los datos de la tolerabilidad y la toxicidad de carfilzomib durante más de 8 ciclos son limitados.

Lenalidomida en combinación con Zelev, se administra a una dosis de 25 mg por vía oral en los días 1-21 y dexametasona se administra en una dosis de 40 mg por vía oral o intravenosa en los días 1, 8, 15 y 22 de los ciclos de 28 días. Se debe considerar una reducción adecuada de la dosis inicial de lenalidomida en pacientes con las recomendaciones del prospecto vigente de lenalidomida, por ejemplo, para pacientes con insuficiencia renal previa. Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que Zelev.

Consultar la información para prescribir de lenalidomida y dexametasona para otros medicamentos concomitantes que pueden ser necesarios con esos agentes, tales como el uso de anticoagulantes y profármicos con antiácidos.

Tabla 1. Zelev en combinación con lenalidomida y dexametasona*

	Ciclo 1														
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4					
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23	Días 24-28			
Zelev (mg/m ²)	20	20	-	20	20	-	27	27	-	27	27	-	40	-	40
Dexametasona (mg)	20	20	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	-	-
Lenalidomida (mg)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	25 mg diariamente los días 1 a 21														
	Ciclo 2-12														
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4					
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23	Días 24-28			
Zelev (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	-	-
Lenalidomida (mg)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	25 mg diariamente los días 1 a 21														
	Ciclo 13 y en adelante														
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4					
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23	Días 24-28			
Zelev (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	-	-
Lenalidomida (mg)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	25 mg diariamente los días 1 a 21														

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

• Zelev en combinación con dexametasona

Esquema 20/56 mg/m² dos veces por semana

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

Zelev se administra a una dosis inicial de 20 mg/m² (dosis máxima 44 mg) en el ciclo 1, en los días 1 y 2. Si se tolera, la dosis se debe aumentar el día 8 del ciclo 1 a 56 mg/m² (dosis máxima 123 mg). La dexametasona se administra en una dosis de 20 mg por vía oral o intravenosa en los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de los ciclos de 28 días. Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que Zelev.

El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Consulte la información para prescribir de dexametasona para otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios.

Tabla 2. Zelev 20/56 mg/m² dos veces por semana en combinación con dexametasona sola

	Ciclo 1														
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4					
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23	Días 24-28			
Zelev (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	56	56	-	20	-	20
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ciclo 2 y todos los siguientes ciclos														
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4					
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23	Días 24-28			
Zelev (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

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

• **Esquema de 20/70 mg/m² una vez por semana mediante infusión de 30 minutos**

Carfilzomib debe administrarse por vía intravenosa como perfusión durante 30 minutos, en los días 1,8 y 15 de cada ciclo, seguidas de un periodo de descanso de 13 días (días 16 a 28).

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

Carfilzomib se administra en infusión durante 30 minutos a una dosis de 20 mg/m² (dosis máxima de 44 mg) en el ciclo 1, en el día 1. Si se tolera, la dosis se debe aumentar a 70 mg/m² el día 8 del ciclo 1.

La dexametasona se administra en una dosis de 40 mg por vía oral o intravenosa en los días 1, 8 y 15 y 22 de cada ciclo de 28 días hasta el ciclo 9 y a partir del ciclo 10 en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de Carfilzomib.

El tratamiento podría continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Consulte la información para prescribir de la dexametasona para otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios.

Tabla 3. Zelev 20/70 mg/m² en combinación con dexametasona

	Ciclo 1														
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4					
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23	Días 24-28			
Zelev (mg/m ²)	20	-	-	70	-	70	-	70	-	70	-	70	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	-	-
	Ciclo 2-9														
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4					
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23	Días 24-28			
Zelev (mg/m ²)	70	-	-	70	-	70	-	70	-	70	-	70	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	-	-
	Ciclo 10 y todos los siguientes ciclos														
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4					
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23	Días 24-28			
Zelev (mg/m ²)	70	70	-	70	-	70	-	70	-	70	-	70	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	-	-

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

• **Carfilzomib en combinación con dexametasona y daratumumab por vía intravenosa**

Esquema de 20/56 mg/m² dos veces por semana mediante infusión de 30 minutos

Administrar Carfilzomib en los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con dexametasona y daratumumab por vía intravenosa hasta progresión de la enfermedad o que se manifieste toxicidad inaceptable, tal como se observa en la tabla 4. La dosis de inicio recomendada de Carfilzomib es de 20 mg/m² (dosis máxima 44 mg) en el ciclo 1, días 1 y 2. Si fuera tolerada, aumentar la dosis a 56 mg/m² (dosis máxima 123 mg) en el ciclo 1 día 8 y posteriormente. La dexametasona se administra a una dosis de 20 mg por vía oral o intravenosa en el días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 y a una dosis de 40 mg por vía oral o intravenosa en el día 22 de cada ciclo de 28 días.

En el caso de pacientes de > 75 años, administrar 20 mg de dexametasona después de la primera semana. Daratumumab se administra por vía intravenosa a una dosis de 16 mg / kg de peso, con una dosis dividida de 8 mg/kg de peso en el ciclo 1 en los días 1 y 2. A continuación, daratumumab se administra a una dosis de 16 mg/kg de peso una vez a la semana en los días 8,15 y 22 del ciclo 1y los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2, después, cada 2 semanas durante 4 ciclos (ciclos del 3 al 6) y, a continuación, cada 4 semanas en los ciclos restantes o hasta la progresión de la enfermedad.

En los días en los que se administra más de uno de estos medicamentos, se recomienda hacerlo en el siguiente orden: dexametasona, medicación previa a la perfusión de daratumumab, carfilzomib, daratumumab y medicación posterior a la perfusión de daratumumab. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de carfilzomib y entre 1 y 3 horas antes del daratumumab por vía intravenosa, tomando en consideración las dosis especificadas en la Tabla 4. Debe referirse la información del prospecto para dexametasona y daratumumab por vía intravenosa a fin de obtener la información sobre dosificación adicional.

• **Carfilzomib 20/56 mg/m² dos veces por semana (infusión de 30 minutos) en combinación con dexametasona y daratumumab por vía intravenosa.**

	Ciclo 1														
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4					
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23	Días 24-28			
Zelev (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	40
Daratumumab mg/kg	8	8	-	16	-	16	-	16	-	16	-	16	-	-	16
	Ciclo 2														
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4					
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23	Días 24-28			
Zelev (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	40
Daratumumab mg/kg	16	-	-	16	-	16	-	16	-	16	-	16	-	-	16

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.

Aumento de toxicidades fatales o intensas en combinación con Melfalan y prednisona en pacientes no aptos para trasplantes recientemente diagnosticados
En un estudio clínico en pacientes no aptos para trasplante con mieloma múltiple recientemente diagnosticado, aleatorizados a carfilzomib, melfalan y prednisona o bortezomib, melfalan y prednisona, se observó una mayor incidencia de reacciones adversas mortales (7% frente a 4%) y reacciones adversas graves (50% frente a 42%) en el grupo que incluía carfilzomib en el esquema terapéutico en comparación con pacientes en el grupo que recibía bortezomib. Se observó que los pacientes en el primer grupo tenían una incidencia más alta de todos los grados de reacciones adversas que abarcaban insuficiencia cardíaca (11% frente al 4%), hipertensión (25% frente 8%), insuficiencia renal aguda (14% frente 6%) y diñea (18% frente 9%).

Carfilzomib en combinación con melfalan y prednisona no está indicado para pacientes no aptos para trasplante con mieloma múltiple recientemente diagnosticado.

Contenido en sodio

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

Contenido en cicloclotrina

Este medicamento contiene 3000 mg de cicloclotrina (sulfobutileter beta ciclodextrina) en cada vial de 60 mg equivalente a 88 mg/kg para un adulto de 70 kg.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Carfilzomib se metaboliza principalmente por la vía de la peptidasa y 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 estudio 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 y también consultar el prospecto actualizado de lenalidomida), se debe utilizar un método alternativo para anticoncepción efectiva, en caso de que el paciente use anticonceptivos orales. Carfilzomib no inhibe CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2D6 *in vitro*, por lo que no se espera que influya la exposición de medicamentos que son sustratos de estas enzimas como resultado de la inhibición.

Carfilzomib es sustrato de la 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, en un 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.

INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Carfilzomib en polvo liofilizado para inyectable no debe mezclarse con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para inyectable.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad y de la reproducción y otros datos preclínicos sobre seguridad

No se han efectuado estudios de carcinogenicidad con carfilzomib. Carfilzomib fue clastogénico en la prueba *in vitro* de aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica. Carfilzomib no fue mutagénico en la prueba *in vitro* de mutación inversa de bacterias (Ames) y no fue clastogénico en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de ratones.

Los monos a los que se administró una única dosis en bolo por vía intravenosa de carfilzomib 3 mg/kg (que corresponde a 36 3 mg/m²) y es similar a la dosis recomendada en humanos de (27 3 mg/m² según el ASC) presentaron hipotensión, aumento de la frecuencia cardíaca y un aumento de los niveles séricos de troponina T. La administración intravenosa repetida en bolo de carfilzomib a ≥ 2 mg/kg dosis en rata y 2mg/kg/dosis en monos con el uso de pautas posológicas similares a las utilizadas clínicamente, produjeron mortalidad causada por toxicidades en los sistemas cardiovascular (insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, acumulación de líquido pericárdico, hemorragia/degeneración cardíaca) gastrointestinal (necrosis/hemorragia renal (glomerulonefropatía, necrosis tubular, distensión) y pulmonar (hemorragia/inflamación). La dosis de 2 mg/kg/dosis en ratas es aproximadamente la mitad de la dosis recomendada en humanos, de 27 mg/m² basada en el ASC. La dosis más alta no gravemente tóxica de 0,5 mg/kg en monos, dio lugar a una inflamación intersticial en el riñón junto con glomerulopatía leve y ligera inflamación del corazón. Estos hallazgos se notificaron a 6 3 mg/m² que están por debajo de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m².

No se han realizados estudios de fertilidad con Carfilzomib. No se observaron efectos sobre los tejidos reproductivos durante los estudios de toxicidad en ratas y monos a dosis repetidas durante 28 días o en estudios de toxicad crónica de 6 meses en ratas y 9 meses en monos. Carfilzomib causó toxicidad embriofetal (aumento en las pérdidas pre-implantación, resorciones tempranas y pérdidas post-implantación y disminución en el peso fetal) en conejos gestantes a dosis inferiores a las de los pacientes que recibieron la dosis recomendada.

Carfilzomib administrado en ratas gestantes durante el periodo 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.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las pacientes en edad fértil (y/o sus parejas) tratadas con Carfilzomib 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.

Antes de iniciar el tratamiento con Carfilzomib, las pacientes mujeres con potencial reproductivo deben realizarse pruebas para descartar embarazo.

Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 3 meses posteriores a su finalización, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos. Sobre la base del mecanismo de acción, carfilzomib puede ejercer un efecto sobre la fertilidad ya sea masculina o femenina.

Embarazo

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 en humanos. Las condiciones del programa de prevención del embarazo para lenalidomida se deben cumplir sin excepciones a menos que existan indicios fehacientes de que la paciente no sea fétil. Consultar el prospecto aprobado 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Carfilzomib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

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

Poblaciones especiales

Empleo en población pediátrica

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

Población de edad avanzada (≥ 75 años)

No se observaron diferencias en la efectividad del tratamiento con Carfilzomib entre los pacientes mayores y los más jóvenes. En conjunto, la incidencia de algunos efectos adversos (incluidas arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca), disnea, leucopenia y trombocitopenia) en estudios clínicos fue superior en pacientes de ≥ 75 años que en pacientes de < 75 años.

Empleo en insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis inicial de Carfilzomib en los pacientes con insuficiencia renal previa leve, moderada o grave o en los pacientes en diálisis crónica. No se ha estudiado el aclaramiento de las concentraciones de carfilzomib de diálisis. En estudios clínicos, 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. La función renal se debe controlar al inicio del tratamiento y luego por lo menos mensualmente o de acuerdo con las guías aceptadas en la práctica clínica, especialmente en pacientes con menor aclaramiento de creatinina basal. En función de la toxicidad, se deben realizar modificaciones adecuadas de las dosis (ver tabla 8). Hay datos limitados de eficacia y seguridad en pacientes con aclaramiento de creatinina basal de <30ml/min.

Empleo en insuficiencia hepática

Para los pacientes con disfunción hepática leve (bilirrubina total entre 1 y 1,5 x LSN y cualquier valor de AST aspartato aminotransferasa o bilirrubina total ≤L5N y AST> L5N) o moderada (bilirrubina total > 1,5 a 3 x LSN y cualquier valor de AST) reactividad de los tests de la bilirrubina se debe controlar al inicio del tratamiento y mensualmente durante el tratamiento con Carfilzomib, independientemente de los valores basales, se deben realizar modificaciones apropiadas en las dosis, basadas en la toxicidad. Se debe prestar una atención especial a pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, en vista de los datos muy limitados de eficacia y seguridad de esta población.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves que pueden ocurrir durante el tratamiento con Carfilzomib son: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, paro cardíaco, isquemia de miocardio, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, síndrome de sufrimiento respiratorio agudo, insuficiencia hipertensiva aguda, hipertensión pulmonar, disnea, hipertensión que incluye crisis hipertensivas, insuficiencia renal aguda, síndrome de Isis tumoral, reacción asociada a una perfusión, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracranial, hemorragia pulmonar, trombocitopenia, insuficiencia hepática, SEPR, reactivación del virus de la hepatitis B, 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. Puede haber una potencial relación entre la dosis y las siguientes reacciones

adversas: insuficiencia cardíaca, disneas, hipertensión e hipertensión pulmonar.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan a continuación según el sistema de clasificación de órganos y la categoría de frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro del sistema de clasificación de órganos y de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Infecciones e infecciones	Neumonía Infección del tracto respiratorio	Sepsis Infección pulmonar Gripe Herpes zoster* Infección del tracto urinario Guitarrilla Gastroenteritis Infección de la nariz Neofungitis Rinitis	Colitis por Clostridium difficile Infección por citomegalovirus Reactivación del virus hepatitis B	
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Neutropenia Anemia Linfopenia Leucopenia	Neutropenia febril		PTT Microangiopatía trombótica SUH
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia Hipercalcemia Apetito disminuido	Deshidratación Hipopotasemia Hipomagnesemia Hiponatremia Hipercalcemia Hipofosfatemia Hipopotasemia Hipocalcemia		Síndrome de Isis tumoral
Trastornos musculares	Insomnio	Ansiedad		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Neutropenia Ataxia Cefalea	Parestesia Hiposensia		SEPR Hemorragia intracraneal e accidente cerebrovascular
Trastornos oculares		Cataratas Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laboratorio		Acúfenos		
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca Infarto de miocardio Fibrilación atrial Fracción de eyección disminuida Palpitaciones	Paro cardíaco Isquemia miocárdica Pericarditis Derrame pericárdico Taquicardia ventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa Profundis Hipotensión Rabdolesis	Crisis hipertensiva Hemorragia	Emergencia hipertensiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disonos Tos	Fatiga pulmonar Edema pulmonar Hipercalcemia Dolor osteoarticular Síbilancias Hipertensión Pulmonar sistólica Hipertensión	Síndrome respiratorio agudo Hemorragia pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial Neumonitis	
Trastornos gastro-intestinales	Vómitos Dureza Diarrea Eructamiento Dolor abdominal Náuseas	Hemorragia gastrointestinal Diarrea Dolor dental	Perforación gastrointestinal	
Trastornos hepatobilares		Aumento de la aminotransferasa Alanina (ALT) aumento de la aspartato aminotransferasa Gamma-glutamilttransferasa incrementada Hipofosfatéribilia	Insuficiencia hepática Colestasis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eripiación cutánea Prurito Alopecia Hipofosfatéribilia		Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda Artralgia Dolor en una extremidad Espasmos musculares	Dolor Dolor musculoesquelético Dolor torácico Dolor articular Dolor óseo Migraña Debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios	Creatinina elevada en sangre	Lesión renal aguda Insuficiencia renal Aguda Disfunción de la eliminación del aclaramiento renal de creatinina		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Edema periférico Fatiga Escalofríos	Dolor torácico Dolor Reacciones en el lugar de perfusión Fatiga Escalofríos Malestar general	Síndrome de disfunción multifactorial sublinguística	
Eripiaciones complementarias		Prurito C reactiva elevada. Activación elevada en sangre		
Lesiones, infecciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Reacción asociada a una perfusión		

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Disnea

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

Hipertensión incluyendo crisis hipertensivas

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

Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia en aproximadamente el 33% de los sujetos de los estudios clínicos con Carfilzomib y aproximadamente el 20% de los sujetos experimentaron acontecimientos de grado ≥ 3. Carfilzomib causa trombocitopenia mediante la inhibición de la gemación plaquetaria de los megacariocitos, lo que produce una trombocitopenia clásica con nadir plaquetario en el día 8 o 15 de cada ciclo de 28 días y normalmente está asociado con una recuperación hasta el valor basal al iniciar el siguiente ciclo.

Anteocimientos tromboembólicos venosos

En pacientes que han recibido Carfilzomib se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar con desenlace mortal. La incidencia global de acontecimientos tromboembólicos venosos fue mayor en los grupos tratados con Carfilzomib en estudios clínicos pivotaes, incluyendo eventos de grado ≥3.

Insuficiencia hepática

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales, en el < 1% de los sujetos de los ensayos clínicos con Carfilzomib.

Neuropatía periférica

En un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado, en pacientes que recibieron 20/56 mg/m² de Carfilzomib como perfusión durante 30 minutos en combinación con dexametasona frente a bortezomib más dexametasona, se han notificado acontecimientos de neuropatía periférica de grado 2 y superior en un 7% de los pacientes con mieloma múltiple en recaída en el grupo tratado con carfilzomib, comparado con un 35% en el grupo tratado con bortezomib, en el momento del análisis de sobrevida global previsto.

En otro estudio, se han notificado casos de grado 2 y superior de neuropatía periférica en el 10,1% de los pacientes con mieloma múltiple en recaída en el grupo de carfilzomib /dexametasona /daratumumab en comparación con el 3,9 % del grupo carfilzomib /dexametasona.

Reacciones a la perfusión

En estudios clínicos, del riesgo de reacción a la perfusión fue mayor cuando se administró carfilzomib en combinación con daratumumab.

Infecciones del tracto respiratorio

En estudios clínicos en combinación con daratumumab, las infecciones del tracto respiratorio se notificaron como reacciones adversas graves, siendo eventos mortales en el 1,3% de los pacientes en el grupo carfilzomib /dexametasona /daratumumab.

Neoplasias primarias secundarias

En estudios clínicos en combinación con dexametasona y daratumumab, se notificaron neoplasias primarias secundarias en ambos grupos de tratamiento (1,9% en el grupo carfilzomib /dexametasona /daratumumab, 1,3 % en el grupo carfilzomib /dexametasona).

Infecciones oportunistas

En estudios clínicos en combinación con daratumumab y dexametasona, se notificaron infecciones oportunistas en ambos grupos de tratamiento (9,4% en el grupo de carfilzomib /dexametasona /daratumumab y 3,9 % carfilzomib /dexametasona). Entre las infecciones oportunistas que experimentaron ≥ 1% de los sujetos del grupo de carfilzomib /dexametasona /daratumumab se encuentran el herpes zóster, la candidiasis oral, el herpes oral y el herpes simple.

Reactivación de la hepatitis B

En estudios clínicos la incidencia de reactivación de la hepatitis B fue del 0,6% en el grupo de carfilzomib /dexametasona /daratumumab y de un 0% en el grupo carfilzomib /dexametasona.

Otras poblaciones especiales

Población de edad avanzada (≥ 75 años)

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

En estudios clínicos en combinación con daratumumab y dexametasona, en el grupo de carfilzomib /dexametasona /daratumumab se presentaron acontecimientos adversos con desenlace mortal durante el tratamiento en el 6% de los pacientes de < 65 años y en el 14% de los pacientes de ≥ 65 años. En el grupo de carfilzomib /dexametasona, estos acontecimientos se presentaron en el 8% de los pacientes de ≥ 65 años y en el 3% de los pacientes de ≥ 65 años.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado reacciones adversas durante el uso de carfilzomib posterior a la aprobación. Debido a que dichas reacciones se informaron en forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no es siempre posible establecer confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco: síndrome urémico hemolítico, reactivación del virus de la hepatitis B, perforación gastrointestinal, pericarditis e infección por citomegalovirus, que incluye coriorreinitis, neumonitis, enterocolitis, viremia y obstrucción intestinal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN

Debido a su mecanismo de acción, este medicamento puede perjudicar el desarrollo fetal, por consiguiente, las mujeres embarazadas o que pudieran estarlo no deben manipularlo, ni su preparación, o.e.j., guantes. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Este medicamento puede presentar un peligro para el medioambiente acuático.

Sobredosificación

Actualmente no se dispone de suficiente información para concluir sobre la seguridad de dosis más elevadas que las evaluadas en los estudios clínicos. Se ha notificado la aparición repentina de escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia y linfopenia después de una dosis de 200 mg de Carfilzomib administrados de forma errónea. No existe ningún antídoto específico conocido para la sobredosis de carfilzomib. En caso de sobredosis, se debe controlar al paciente para detectar específicamente las reacciones adversas debidas a Carfilzomib descritas en la sección correspondiente.

Presentación

1 frasco ampolla.

Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°Cy 8°C. En su envase original protegido de la luz. No congelar. Solución reconstituída

La estabilidad química y física en uso de las soluciones reconstituídas/diluidas ha

sido demostrada durante 24 horas entre 2°C y 8°C o durante 4 horas a 25°C. El tiempo transcurrido desde la reconstitución hasta la administración no debe exceder las 24 horas si es conservado entre 2°C y 8°C, cuando se realice en condiciones asepticas controladas y validadas. De lo contrario, administrar inmediatamente.

TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

Laboratorio Kemex S.A.

Nazarre 3446/54 C.A.B.A. Argentina

Directora Técnica: Farm. Natalia Alonso

NÚMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

Medicamento Autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 59.929

FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2023

Información para el paciente
ZELEV
CARFILZOMIB 60 mg
Poivo Liofilizado para Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto
- Usted puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera tener.
- En este prospecto encontrará los datos para la comunicación de cualquier inconveniente que tuviera con el producto.

Contenido del prospecto

- Qué es Zelev y para qué se utiliza
- Qué necesita saber antes de empezar a usar Zelev
- Cómo usar Zelev
- Posibles efectos adversos
- Conservación de Zelev
- Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zelev y para qué se utiliza

Zelev es un medicamento que contiene el principio activo carfilzomib. Carfilzomib funciona bloqueando el proteosoma. El proteosoma es un sistema dentro de las células que descompone las proteínas cuando están dañadas o ya no son necesarias. Previeniendo la descomposición de las proteínas en las células cancerosas, que son más probables que contengan una cantidad superior de proteínas anómalas, Zelev causa la muerte de las células cancerosas. Zelev es utilizado para tratar a pacientes adultos con mieloma múltiple que han tenido como mínimo un tratamiento previo para esta enfermedad. El mieloma múltiple es un cáncer de células plasmáticas (un tipo de glóbulos blancos, encargadas de fabricar las inmunoglobulinas o proteínas de defensa). Zelev puede ser administrado solo o combinado con otros medicamentos para tratar el mieloma múltiple.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zelev

Su médico lo examinará y revisará su historia clínica completa. Será sometido a un seguimiento estricto durante el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con Zelev, y durante el tratamiento, se le efectuarán análisis de sangre. De este modo, se podrá verificar que dispone de suficientes glóbulos sanguíneos y que su hígado y riñones funcionan correctamente. Su médico o enfermero controlará que usted reciba suficiente cantidad de líquidos. Debe leer el prospecto de todos los medicamentos que utiliza en combinación con Zelev, de modo que pueda comprender la información relacionada con estos medicamentos.