

<b>GBT</b> Grupo Biotoscana		Producto: Karfib - Carfilzomib 60mg - polvo liof		V-03
Materia: Prospecto	Código materia: 000000-R	Soporte: Papel Obra	Colores: Pantone Black C (80%)	
Medida: 210 x 297 mm	Código Visual: xx - xx - xx	Gramaje: 50 gr.	Pantone 322 C	

**GBT** Grupo Biotoscana

# Karfib®

## Carfilzomib 60 mg

### Fórmula cuali-cuantitativa

#### Cada vial contiene:

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

### Acción terapéutica

Agente antineoplásico. Código ATC: L01XX45.

### Indicaciones.

Mieloma Múltiple Refractario o recurrente:

- Carfilzomib en combinación con dexametasona o con lenalidomida más Dexametasona esta indicando para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple refractario o recurrente que han recibido una a tres líneas previas de tratamiento.
- Carfilzomib está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple refractario o recurrente que han recibido una o más líneas previas de tratamiento.

### Características farmacológicas

#### Mecanismo de acción

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

#### Farmacodinamia

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

Las dosis de Carfilzomib  $\geq 15$  mg/m<sup>2</sup> con o sin lenalidomida y dexametasona indujeron una inhibición del  $\geq 80\%$  de la actividad CTL del proteosoma. Adicionalmente, la administración intravenosa de Carfilzomib 20 mg/m<sup>2</sup> como agente único, resultó en la inhibición promedio de las subunidades de polipéptidos de baja masa molecular 2 (LMP2) y del complejo multicatalítico de endopeptidasa tipo- 1 (MECL1) del proteosoma en el rango del 26% al 32% y del 41% al 49%, respectivamente.

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

#### Farmacocinética

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

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

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

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

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

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

#### Poblaciones Específicas

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

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

Comparado a pacientes con función hepática normal, pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada tuvieron aproximadamente un ABC de Carfilzomib 50% más alto. La farmacocinética de Carfilzomib no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 x ULN y cualquier AST).

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

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

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

Los mecanismos logrados a partir del citocromo P450 desempeñan un papel menor en el metabolismo general del Carfilzomib. Un ensayo clínico de 17 pacientes que utilizaban Midazolam por vía oral como una sonda CYP3A demostró que la farmacocinética de Midazolam no se veía afectada por la administración concomitante de Carfilzomib. Carfilzomib no debería inhibir las actividades de CYP3A4/5 y/o afectar la exposición a los sustratos CYP3A4/5.

**P-gp:** Carfilzomib es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) Según estudios *In vitro*, Carfilzomib inhibió el transporte de flujo de la digoxina sustrato de la P-gp en 25% en un sistema monocapa Caco-2.

Pero, debido que Carfilzomib se administra por vía intravenosa y se metaboliza ampliamente, es poco probable que la farmacocinética del Carfilzomib se vea afectado por los inhibidores o inductores P-gp.

### Sólo para uso intravenoso

Polvio liofilizado para inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**Interacciones Medicamentosas:** Carfilzomib es metabolizado primariamente a través de las actividades de las peptidasas y epóxido hidrolasas y, como resultado, es poco probable que el perfil farmacocinético de Carfilzomib se vea afectado por la administración concomitante de inhibidores e inductores de citocromo P450. No se espera que Carfilzomib influya la exposición de otros fármacos.

### Toxicología no Clínica

#### Carcinogénesis, mutagénesis y falta de fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogénesis con Carfilzomib.

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

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

#### Toxicología y/o farmacología animal

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

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

### POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

#### Precauciones en la administración

##### Hidratación

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

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

##### Monitoreo de Electrolitos

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

##### Premedicaciones

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

##### Administración

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

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

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

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

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

##### Pacientes con hemodiálisis

Se debe administrar Carfilzomib luego del tratamiento de hemodiálisis.

### Régimen de dosis recomendado

#### Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona

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

Tabla 1: Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona

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



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

\* Carfilzomib se administra hasta el Ciclo 18; lenalidomida y dexametasona se continúan de ahí en adelante. Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o que la toxicidad sea inaceptable. Consulte la información para prescribir lenalidomida y dexametasona para otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios con esos agentes, tales como el uso de anticoagulantes y profilaxis de antiácidos.

#### Carfilzomib en combinación con dexametasona

Para el régimen de combinación con dexametasona, se debe administrar Carfilzomib por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas seguidas por un periodo de reposo de 12 días como se muestra en la Tabla 2. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Se debe administrar Carfilzomib por vía de infusión 30 minutos a una dosis inicial de 20 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 2 del ciclo. Si se tolera, se debe aumentar la dosis a una dosis de 56 mg/m<sup>2</sup> el día 8 del Ciclo 1.

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

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

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

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

#### Carfilzomib en Monoterapia

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

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

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

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

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

\* Se requiere premedicación con dexametasona para cada dosis de Carfilzomib en el ciclo 1.

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

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

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

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
Carfilzomib (mg/m <sup>2</sup> ):	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	
	Ciclos 2 al 12											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
Carfilzomib (mg/m <sup>2</sup> ):	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	
	Ciclos 13 y en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
Carfilzomib (mg/m <sup>2</sup> ):	56	56	-	-	-	-	56	56	-	-	-	

\* Se requiere premedicación con dexametasona para cada dosis de Carfilzomib en el ciclo 1.

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

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

Tabla 5: Modificaciones de la dosis en base a la toxicidad\* durante el tratamiento con Carfilzomib

Toxicidad hematológica	Acción recomendada
• Recuento absoluto de neutrófilos < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	• Suspender la dosis • Si se recupera hasta ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L, continuar al mismo nivel de dosis • Para disminuciones posteriores a < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar una reducción del nivel de la dosis al reiniciar Carfilzomib <sup>b</sup>
• Neutropenia febril RAN menor a 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L y una temperatura oral mas de 38,5°C o dos lecturas consecutivas de mas de 38,0°C por dos horas.	• Suspender la dosis • Si el RAN regresa al valor basal y se resuelve la fiebre, reiniciar al mismo nivel de dosis.
• Recuento plaquetario <10x10 <sup>9</sup> /l o signos de sangrado con trombocitopenia	• Suspender la dosis • Si se recupera hasta ≥ 10 x10 <sup>9</sup> /l y/o se controla el sangrado, continuar al mismo nivel de dosis • Para disminuciones posteriores a < 10 x10 <sup>9</sup> /l, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar una reducción del nivel de la dosis al reiniciar Carfilzomib <sup>b</sup>
Toxicidad renal	Acción recomendada
• Creatinina sérica ≥ 2 x basal, o • Clearance de creatinina < 15 ml/min, o Clearance de creatinina a ≤ 50% del nivel basal) o necesidad de hemodiálisis	• Suspender la dosis y continuar controlando la función renal (creatinina sérica o clearance de creatinina) • Si se atribuye a Carfilzomib, reanudar la terapia cuando la función renal se haya recuperado dentro de un 25% de la línea basal; considerar reanudar con la reducción de 1 nivel de dosis <sup>a</sup> • Si no se atribuye a Carfilzomib, la terapia podrá reanudarse de acuerdo con el criterio del médico. • Para los pacientes sometidos a hemodiálisis que reciben Carfilzomib, la dosis se debe administrar después del procedimiento de hemodiálisis.
Otra toxicidad no hematológica	Acción recomendada
• Todas las otras toxicidades no hematológicas graves y potencialmente mortales <sup>b</sup>	• Suspender hasta que desaparezca o vuelva a la línea basal. • Considerar reiniciar el siguiente tratamiento programado con 1 reducción del nivel de dosis <sup>a</sup>

\* Ver tabla 6 para reducciones de niveles de dosis.

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

Tabla 6: Reducciones del nivel de Dosis para Carfilzomib

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

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

Si los síntomas persisten, interrumpa el tratamiento con Carfilzomib.

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

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

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

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

#### Reconstitución y preparación para administración intravenosa

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

#### Pasos para la reconstitución/preparación:

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



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



**Tabla 7: Estabilidad del reconstituido**

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

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

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

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.  
Mujeres en periodo de lactancia

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Carfilzomib se administra en combinación con otros medicamentos, por lo que se debe consultar los prospectos de aquellos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Carfilzomib.  
Lenalidomida se utiliza en combinación con Carfilzomib, por lo que se debe prestar especial atención a los requisitos de lenalidomida sobre pruebas y prevención del embarazo.

#### Trastornos Cardíacos

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

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

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

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

#### Cambios en el Electrocardiograma

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

#### Insuficiencia Renal Aguda

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

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

#### Síndrome de Lisis Tumoral

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

#### Toxicidad Pulmonar

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

#### Hipertensión Pulmonar

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

#### Disnea

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

#### Hipertensión

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

#### Trombosis Venosa

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

#### Reacciones a la Perfusión

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

zomib. Se debe administrar dexametasona antes de Carfilzomib para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones.

#### Hemorragia y Trombocitopenia

Se han notificados casos de Hemorragia (Por ejemplo, hemorragia gastrointestinal, pulmonar e intracraneal) en pacientes tratados con Carfilzomib, asociados con mayor frecuencia a trombocitopenia, algunos han sido mortales. Carfilzomib produce trombocitopenia con nadir plaquetario observado en el día 8 o el día 15 de cada ciclo de 28 días, con recuperación del recuento plaquetario basal al iniciar el nuevo ciclo. Se debe controlar con frecuencia los recuentos plaquetarios durante el tratamiento con Carfilzomib, y reducir o suspender la dosis según corresponda.

#### Toxicidad hepática

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

#### Microangiopatía trombótica

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

Si se excluye el diagnóstico de PTT/SUH, se puede reiniciar Carfilzomib.

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

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible

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

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

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

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

#### Anticoncepción

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

#### Contenido en Sodio

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

#### USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

##### Embarazo

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

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

##### Lactancia

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

##### Fertilidad

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

##### Uso pediátrico

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

##### Uso geriátrico

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

##### Insuficiencia renal

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

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

##### Insuficiencia hepática

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

Según estudios publicados, la incidencia de eventos adversos graves fue mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave que en los pacientes con función hepática normal.

Se deben monitorear las enzimas hepáticas regularmente, independientemente de los valores basales y se debe modificar la dosis basándose en la toxicidad.

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

Carfilzomib influye en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

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

#### REACCIONES ADVERSAS

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

- Trastornos cardíacos
- Fallo Renal Agudo
- Síndrome de lisis tumoral
- Toxicidad Pulmonar
- Hipertensión pulmonar
- Disnea







- Hipertensión
- Trombosis venosa
- Reacción de infusión
- Hemorragia
- Toxicidad hepática e insuficiencia hepática
- Microangiopatía trombótica
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Aumento de las toxicidades fatales y graves en combinación con el melfalan y la prednisona en pacientes No elegibles para trasplante recién diagnosticados.

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

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

Las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de  $< 10\%$  fueron:

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, linfopenia
- **Trastornos cardíacos:** paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, derrame pericárdico.
- **Trastornos del oído:** Sordera, tinnitus
- **Trastornos oculares:** Cataratas, visión borrosa
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, odontalgia.
- **Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración:** escalofríos, reacción en el lugar de infusión, falla multiorgánica, dolor
- **Infecciones e infestaciones:** gripe, infección pulmonar, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario, infección viral.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** deshidratación, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** debilidad muscular, mialgia
- **Trastornos del sistema nervioso:** hipoestesia, parestesia, hemorragia intracraneal, parestesia.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad, delirio.
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, daño renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, embolia pulmonar, edema pulmonar hemorragia pulmonar.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito.
- **Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, hemorragia, hipertensión

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

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

Reacciones Adversas a una frecuencia de  $< 10\%$

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica.
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular, paro cardíaco, falla cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, taquicardia.
- **Trastornos del oído:** tinnitus
- **Trastornos oculares:** cataratas, visión borrosa
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, odontalgia.
- **Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración:** dolor torácico, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, reacciones en el lugar de la infusión (incluida inflamación, dolor y eritema), dolor, malestar.
- **Trastornos hepatobiliares:** colestasia, falla hepática, hiperbilirrubinemia
- **Trastornos del sistema inmunológico:** hipersensibilidad al medicamento
- **Infecciones e infestaciones:** bronconeumonía, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, neumonía, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario, infección viral.
- **Trastornos metabólicos y nutricionales:** disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** debilidad muscular, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** accidente cerebrovascular, mareo, hipostesia, parestesia, síndrome de encefalopatía reversible posterior.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad
- **Trastornos renales y urinarios:** falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Síndrome de distress respiratorio agudo, disfonía epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, embolismo pulmonar, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, sibilancia.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Eritema, hiperhidrosis, prurito, sarpullido
- **Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, rubefacción, hipertensión.

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

- Fatiga
- Disnea (disnea y disnea de esfuerzo)
- Piroxia
- Trombocitopenia
- Náuseas
- Anemia
- Hipertensión (hipertensión, crisis hipertensiva, emergencia hipertensiva)
- Escalofríos
- Cefalea
- Tos (tos seca y tos productiva)
- Vómitos

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°: 58989

Elaborado por Laboratorio LKM S.A.  
General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As. Argentina.  
Director Técnico: Farm. Eduardo P. Bruzzone.

- Linfopenia
- Insomnio
- Mareo
- Diarrea
- Aumento de la creatinina en la sangre
- Edema periférico
- Dolores de espalda
- Infección del tracto respiratorio superior
- Disminución del apetito
- Espasmos musculares
- Dolor torácico

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

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

Reacciones adversas grado 3 y mayores que se producen con una incidencia de  $> 1\%$ : neutropenia febril, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor, sepsis, infección del tracto urinario, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipercalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, edema pulmonar, hipertensión.

Sobredosificación

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

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

Recomendaciones para el paciente

Con anterioridad al tratamiento, analice e informe a los pacientes los siguientes aspectos:  
**Trastornos cardíacos:** se debe aconsejar a los pacientes sobre los riesgos y síntomas de la insuficiencia cardíaca e isquemia (ver advertencias y precauciones).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No se lo recomienda a otras personas."**

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

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

Fecha última revisión 01/07/19

000000-R

