

GBT Grupo Biotoscana		LKM		Producto: Fibrinógeno (Pirfenidona 200 mg) - Uruguay Comprimidos recubiertos		P-02	
Material: IPP		Código de Material: 120714-00		Soporte: Según Especificación		Color: Negro	
Medida: 180 x 250 mm		Código Visual: 5 - 25 - 61		Gramaje: Según Especificación		Amarillo	

→ Cotas (no imprimir filete)

Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas
P00	03-01-2023 / RA	Cambio DT
P01	20-1-2023 / DI	Agregado de códigos
P02	31-03-2023 / DI	cambio de DT a Y.S.
P03		
P04		
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		

420 mm

 Medicamento con vigencia adicional

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Infusión Intravenosa

Polvio liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta profesional
Industria Argentina

	Ciclos 2 al 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	Día 23	Días 24-28
Carfilzomib (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	40	-

Carfilzomib en combinación con daratumumab y dexametasona intravenosa
Régimen de 20/56 mg / m² dos veces a la semana mediante perfusión de 30 minutos.
Administre Carfilzomib por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con daratumumab y dexametasona intravenosa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable como se muestra en la Tabla 4. La dosis inicial recomendada de Carfilzomib es de 20 mg / m² en el ciclo 1, días 1 y 2. Si se tolera, aumente la dosis a 56 mg / m² en el ciclo 1, día 8 y en adelante. Administre dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de Carfilzomib y de 1 a 3 horas antes de daratumumab intravenoso.

Tabla 4: Carfilzomib 20/56 mg / m² dos veces por semana (Infusión de 30 minutos) en combinación con daratumumab y dexametasona 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	Día 23	Días 24-28
Carfilzomib (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	-	40	-
Daratumumab (mg/Kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	-	16	-

* Para pacientes >75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana.

Una vez a la semana, régimen de 20/70 mg / m² mediante perfusión de 30 minutos
Administre Carfilzomib por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con daratumumab y dexametasona por vía intravenosa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable como se muestra en la Tabla 5. La dosis inicial recomendada de Carfilzomib es de 20 mg / m² en el ciclo 1, Día 1. Si se tolera, aumente la dosis a 70 mg / m² en el Ciclo 1, Día 8 y posteriormente. Administre dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de Carfilzomib y de 1 a 3 horas antes de daratumumab intravenoso.

Tabla 5: Carfilzomib 20/70 mg / m² una vez por semana (Infusión de 30 minutos) en combinación con daratumumab y dexametasona 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	Día 23	Días 24-28
Carfilzomib (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	-	20	20
Daratumumab (mg/Kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	-	16	-

* Para pacientes > 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana.

Carfilzomib en Monoterapia

Régimen de 20/27 mg/m² - vía infusión de 10 minutos
Para monoterapia usando el régimen de 20/27 mg/m², se debe administrar Carfilzomib por vía intravenosa como infusión de 10 minutos. En los Ciclos 1 a 12, administre Carfilzomib los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días como se muestra en la Tabla 6. Desde el Ciclo 13, administre Carfilzomib los Días 1, 2, 15 y 16 de cada Ciclo de 28 días. Premedique con dexametasona 4 mg por vía oral o intravenosa de 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de Carfilzomib en el ciclo 1, luego según sea necesario para minimizar las reacciones relacionadas con la infusión. La dosis inicial recomendada de Carfilzomib es de 20 mg / m² en el ciclo 1 los días 1 y 2. Si se tolera, aumente la dosis a 27 mg / m² el día 8 del ciclo 1 y posteriormente.

Tabla 6: 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	Día 23	Días 24-28
Carfilzomib (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	-	40	-

LKM

Karfib® Carfilzomib 60 mg

Fórmula cuali-cuantitativa
Cada Frasco-ampolla contiene:
Carfilzomib..... 60,0 mg
Sulfobutilter beta-ciclodextrina.....3000,0 mg
Ácido cítrico anhídrido.....57,7 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antiopiolesivo.

Código ATC: L01XX45.

INDICACIONES.

Mieloma Múltiple Refractorio o recurrente:

- Carfilzomib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractorio que han recibido de una a tres líneas de terapia en combinación con:
 - Lenalidomida y dexametasona
 - Dexametasona
 - Daratumumab y dexametasona.
- Carfilzomib está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple refractorio o recurrente que han recibido una o más líneas previas de tratamiento.

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 Electrolytos

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

Premedicaciones y medicaciones concomitantes

Premedique con la dosis recomendada de dexametasona para monoterapia o dexametasona administrada como parte de la terapia de combinación. Administre dexametasona por vía oral o intravenosa al menos 30 minutos pero no más de 4 horas antes de cada dosis de Carfilzomib durante el ciclo 1 para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Reinstale la premedicación con dexametasona si estos síntomas ocurren durante los ciclos posteriores. Proporcione tromboprofilaxis a los pacientes que estén siendo tratados con Carfilzomib en combinación con otras terapias. Considere la profilaxis antiviral para disminuir el riesgo de reactivación del herpes zóster.

Cálculo de dosis: Para pacientes con un área de superficie corporal (ASC) de 2,2 m² o menos, calcule la dosis de Carfilzomib utilizando el ASC real. No es necesario realizar ajustes de dosis para cambios de peso del 20% o menos. Para pacientes con un BSA superior a 2,2 m², calcule la dosis de Carfilzomib utilizando un BSA de 2,2 m².

Régimen de dosis recomendado

Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona

Administre Carfilzomib por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con lenalidomida y dexametasona hasta el ciclo 12 como se muestra en la Tabla 1. La dosis inicial recomendada de Carfilzomib es de 20 mg / m² en el Ciclo 1, Días 1 y 2. Si se tolera, aumente la dosis a 27 mg / m² en el Ciclo 1, Día 8. A partir del Ciclo 13, administre Carfilzomib los Días 1, 2, 15, 16 hasta el ciclo 18. Suspender Carfilzomib después del ciclo 18. Continuar con lenalidomida y dexametasona hasta que la enfermedad progrese o se produzca una toxicidad inaceptable.

Tabla 1: Carfilzomib 20/27 mg/m² Dos veces por semana (infusión de 10 minutos) 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	Día 23	Días 24-28
Carfilzomib (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg / día en los Días 1-21											

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

Carfilzomib en combinación con dexametasona

Régimen de 20/56 mg / m² dos veces a la semana mediante perfusión de 30 minutos
Administre Carfilzomib por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable como se muestra en la Tabla 2. La dosis inicial recomendada de Carfilzomib es de 20 mg / m² en el Ciclo 1, Días 1 y 2. Si se tolera, aumente la dosis a 56 mg / m² en el Ciclo 1, Día 8. Administre dexametasona 30 minutos a 4 horas antes

Tabla 2: Carfilzomib 20/56 mg / m² dos veces por semana (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 ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	-	20	20

Una vez a la semana, régimen de 20/70 mg / m² mediante perfusión de 30 minutos

Administre Carfilzomib por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable como se muestra en la Tabla 3. La dosis inicial recomendada de Carfilzomib es de 20 mg / m² en el Ciclo 1, Día 1. Si se tolera, aumente la dosis a 70 mg / m² en el Ciclo 1, Día 8. Administre dexametasona 30 minutos a 4 horas antes que carfilzomib.

Tabla 3: Carfilzomib 20/70 mg / m² una vez por semana (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 ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	40	-

Carfilzomib (mg/m ²):	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	Día 23	Días 24-28
	27	27	-	-	-	-	-	27	27	-	-	-

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

Régimen de 20/56 mg/m² - vía infusión de 30 minutos

En los Ciclos 1 a 12, administre Carfilzomib los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días como se muestra en la Tabla 7. Desde el Ciclo 13, administre Carfilzomib los Días 1, 2, 15 y 16 de cada Ciclo de 28 días. Premedique con dexametasona 8 mg por vía oral o intravenosa de 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de Carfilzomib en el ciclo 1, luego según sea necesario para minimizar las reacciones relacionadas con la infusión. La dosis inicial recomendada de Carfilzomib es de 20 mg / m² en el ciclo 1 los días 1 y 2. Si se tolera, aumente la dosis a 56 mg / m² el día 8 del ciclo 1.

Tabla 7: Carfilzomib como monoterapia 20/56 mg/m² dos veces por semana (Infusión de 30 minutos)

Carfilzomib (mg/m ²):	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
	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-

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

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Las acciones recomendadas y las modificaciones de la dosis de carfilzomib se presentan en la Tabla 8. Las reducciones de los niveles de dosis se muestran en la tabla 9.

Tabla 8: Modificaciones de la dosis por Reacciones Adversas

Toxicidad hematológica	Acción recomendada
• Recuento absoluto de neutrófilos < 0,5 x10 ⁹ /L	• Suspender la dosis • Si se recupera hasta ≥ 0,5 x10 ⁹ /L, continuar al mismo nivel de dosis • Para disminuciones posteriores a < 0,5 x10 ⁹ /L, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar una reducción del nivel de la dosis al reiniciar Carfilzomib ^b
• Neutropenia febril RAN menor a 0,5 x 10 ⁹ /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 ⁹ /o signos de sangrado con trombocitopenia	• Suspender la dosis • Si se recupera hasta ≥ 10 x10 ⁹ /L y/o se controla el sangrado, continuar al mismo nivel de dosis • Para disminuciones posteriores a < 10 x10 ⁹ /L, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar una reducción del nivel de la dosis al reiniciar Carfilzomib ^b
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 hemodilísis	• 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 ^c • Si no se atribuye a Carfilzomib, la terapia podrá reanudarse de acuerdo con el criterio del médico. • Para los pacientes sometidos a hemodilísis que reciben Carfilzomib, la dosis se debe administrar después del procedimiento de hemodilísis.
Otra toxicidad no hematológica	Acción recomendada
• Todas las otras toxicidades no hematológicas graves y potencialmente mortales ^d	• Suspender hasta que desaparezca o vuelva a la línea basal. • Considerar reiniciar el siguiente tratamiento programado con 1 reducción del nivel de dosis ^e

^aVer tabla 6 para reducciones de niveles de dosis.

^bCTCAE Grados 3 y 4.

^cANC: Cortejo Absoluto de neutrófilos

Tabla 9: Reducciones del Nivel de Dosis por reacciones adversas

Régimen	Dosis	Reducción de la primera dosis	Reducción de la segunda dosis	Reducción de la tercera dosis
Carfilzomib y Dexametasona y Carfilzomib, Daratumumab y dexametasona una vez por semana	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²
Carfilzomib y Dexametasona y Carfilzomib, Daratumumab y dexametasona Or Carfilzomib monoterapia (dos veces por semana)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ²
Carfilzomib, Lenalidomida y Dexametasona y Carfilzomib monoterapia (dos veces por semana)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ²	-----

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

Si los síntomas persisten, interrumpe el tratamiento con Carfilzomib.

Modificaciones de la dosis para uso en la insuficiencia hepática

Para pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total 1 a 1,5 x LSN y cualquiera AST o bilirrubina total ≤ LSN y AST > LSN) o moderada (bilirrubina total >1.5 a 3 x LSN y cualquier AST), reduzca la dosis de carfilzomib en 25 %

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 hemodilísis

RECONSTITUCIÓN Y PREPARACIÓN PARA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

Los viales de Carfilzomib no contienen conservantes antimicrobianos y están destinados a un único uso. La solución reconstituida contiene Carfilzomib 2 mg/ mL. Lea las instrucciones de preparación completas antes de la reconstitución. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. 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.

Pasos para la reconstitución/preparación:

- Retirar el vial del refrigerador inmediatamente antes de su utilización.
- Calcular la dosis (mg/m²) y cantidad de viales de Carfilzomib necesarios, utilizando el área de superficie corporal del paciente (BSA) al inicio.
- Reconstituya asepticamente cada vial de Carfilzomib solo con agua estéril para inyección, USP, utilizando los volúmenes descritos en la Tabla. Utilice una aguja para reconstituir cada vial inyectando lentamente

hemorragia intracraneal se ha producido sin traumatismo. Se ha informado de hemorragia en pacientes con recuentos de plaquetas normales o bajos. También se han notificado casos de hemorragia en pacientes que no estaban en tratamiento antiplaquetario o anticoagulante.

Evalúe rápidamente los signos y síntomas de la pérdida de sangre. Reduzca o suspenda la dosis según corresponda.

Trombocitopenia

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

Toxicidad hepática e insuficiencia 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.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Según estudios publicados, se notificaron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que puede ser mortal, con Carfilzomib. Además de Carfilzomib, otros posibles factores contribuyentes incluyen la terapia inmunosupresora previa o concurrente que puede causar inmunosupresión.

Considere la leucoencefalopatía multifocal progresiva en cualquier paciente con un nuevo inicio o cambios en los signos o síntomas neurológicos preexistentes. Si se sospecha de leucoencefalopatía multifocal progresiva, suspenda el tratamiento con Carfilzomib e inicie la evaluación de la leucoencefalopatía multifocal progresiva, incluida la consulta de neurología.

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 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.

Toxicidad embriofetal

Según Estudios publicados, Carfilzomib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Carfilzomib y durante los 6 meses siguientes a la dosis final. Aconseje a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Carfilzomib y durante los 3 meses posteriores a la dosis final.

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
- Trombocitopenia
- Toxicidad hepática e insuficiencia hepática
- Microangiopatía trombótica
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva

REACCIONES ADVERSAS ≥ 10% SEGÚN REFERENCIAS PUBLICADAS

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, pirexia, edema periférico y astenia

Infecciones e infestaciones: Infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, neumonía, Infección viral del tracto respiratorio superior

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipopotasemia, hipocalcemia e hiperglucemia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Espasmos musculares, dolor de espalda

Trastornos del sistema nervioso: Neuropatías periféricas

Trastornos Psiquiátricos: Insomnio

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Tos y Disnea.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Erupción

Trastornos vasculares: Eventos embólicos o trombóticos, hipertensión.

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 y del laberinto:** 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:** colitis por clostridium difficile, influenza, 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:** hipostesia, parestesia, hemorragia intracraneal, parästesia.
- Trastornos psiquiátricos:** ansiedad, delirio.
- Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, daño renal.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, embolia pulmonar, edema pulmonar hemorragia pulmonar.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito.
- Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, hemorragia, hipotensión

Las reacciones adversas más comunes (≥ 10%) ocurridas (Régimen de 20/56 mg/m² 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, pirexia, astenia, edema periférico.
- Infecciones e infestaciones:** Infección del tracto respiratorio superior, bronquitis.
- Trastornos muscuesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Espasmos musculares y dolor de espalda.
- Trastornos del sistema Nervioso:** Cefalea y neuropatía periféricas.
- Trastornos psiquiátricos:** Insomnio.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Disnea y tos
- Trastornos vasculares:** Hipertensión.

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:** colitis por clostridium difficile, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, rinitis, sepsis, shock séptico, 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, delirio.
- Trastornos renales y urinarios:** falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Síndrome de distress respiratorio agudo, disfonía epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, embolismo pulmonar, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, sibilancia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Eritema, hiperhidrosis, prurito, sarpullido
- Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, rubefacción, hipotensión.

Las reacciones adversas más comunes (≥ 15%) (en combinación con Daratumumab y Dexametasona) fueron:

- Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración:** Reacción relacionada con la infusión, fatiga y pìrexia.
- Infección:** infección del tracto respiratorio, Neumonía y Bronquitis.
- Desordenes del sistema sanguíneo y linfático:** Trombocitopenia, anemia.
- Trastornos Gastrointestinales:** Diarrea, Náusea.
- Trastornos del sistema Vascular:** Hipertensión
- Desordenes respiratorios, torácicos y mediastínicos:** tos, disnea
- Desordenes Psiquiátricos:** Insomnio.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Dolor de Espalda

Otras reacciones que ocurren con frecuencia en el 15%:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, púrpura trombocitopénica trombótica.
- Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, taquicardia.
- Trastornos oculares:** cataratas.
- Trastornos Gastrointestinales:** dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** dolor de pecho, malestar
- Infecciones:** gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, sepsis, shock séptico, infección del tracto urinario, infección viral.
- Exploraciones complementarias:** aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la proteína C reactiva, disminución de la fracción de eyección
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** deshidratación, hiperglucemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** dolor en las extremidades
- Trastornos del sistema nervioso:** accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal, síndrome de encefalopatía posterior reversible, neuropatía periférica
- Desordenes psiquiátricos:** ansiedad
- Trastornos renales y urinarios:** lesión renal aguda, insuficiencia renal, insuficiencia renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** insuficiencia respiratoria aguda, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción cutánea
- Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, crisis hipertensiva

Las reacciones adversas más comunes (≥ 15%) (en combinación con Daratumumab y Dexametasona) y 20/70 mg/m2 fueron:

- Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración:** Trombocitopenia, Anemia, Neutropenia, Linfocitopenia.
- Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio:** Fatigado, Reacción relacionada con la infusión, Pìrexia
- Infección:** infección del tracto respiratorio, Bronquitis, nasofaringitis, influenza
- Trastornos Gastrointestinales:** Diarrea, Náusea, vómito, constipación
- Trastornos del sistema Vascular:** Hipertensión
- Desordenes respiratorios, torácicos y mediastínicos:** tos, disnea
- Desordenes Psiquiátricos:** Insomnio.
- Trastornos del sistema nervioso:** dolor de cabeza
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Dolor de Espalda, Dolor en una extremidad

Reacciones adversas que ocurren con una frecuencia de <15%:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, trombosis, microangiopatía
- Trastornos cardíacos:** insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica
- Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** disfunción multiorgánica síndrome infecciones: neumonía, sepsis, shock séptico
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** deshidratación, hipercalcemia
- Trastornos renales y urinarios:** lesión renal aguda, insuficiencia renal, insuficiencia renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** embolia pulmonar, hipertensión
- Trastornos vasculares:** hipotensión

Las reacciones adversas más comunes (≥ 20%) con Monoterapia fueron:

- Fatiga
- Disnea (disnea y disnea de esfuerzo)
- Pìrexia
- Trombocitopenia
- Anemia
- Hipertensión (hipertensión, crisis hipertensiva, emergencia hipertensiva)
- Escalofríos
- Cefalea
- Tos (tos seca y tos productiva)
- Edema periférico
- Linfopenia
- Insomnio
- Hipertensión (hipertensión, crisis hipertensiva, emergencia hipertensiva)
- Escalofríos
- Cefalea
- Tos (tos seca y tos productiva)
- Vómitos
- 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, hiperursemia, hipoalbuminemia, hipocalsemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** artalgia, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, mialgia, dolor en extremidad
- Trastornos del sistema nervioso:** hipostesia, 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 o trombóticos, venoso (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), hemorragia, hipotensión.
- Reacciones adversas grado 3 y mayores que se producen con una incidencia de >1%:** neutropenia febril, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor, sepsis, infección del tracto urinario, hiperglucemia, hiperpotacemia, hiperurice-

mia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, edema pulmonar, hipotensión.

Experiencia de postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de carfilzomib. Debido a que estas reacciones se han observado voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco: síndrome urémico hemolítico (SUH), reactivación del virus de la hepatitis B, perforación gastrointestinal, pericarditis y infección por citomegalovirus, que incluye coriorretinitis, neumonitis, enterocolitis, viremia y obstrucción intestinal.

USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS.

Embarazo

Resumen de riesgos

Carfilzomib puede causar daño fetal según los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción. No hay datos disponibles sobre el uso de carfilzomib en mujeres embarazadas para evaluar los riesgos asociados al fármaco. Avise a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo para la población indiana. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de carfilzomib en la leche materna, los efectos en el niño amamantado o los efectos del fármaco en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en el niño amamantado, aconseje a las mujeres que no amamentan durante el tratamiento con Carfilzomib y durante 2 semanas después del tratamiento.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Según su mecanismo de acción y estudios publicados, Carfilzomib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Pruebas de embarazo

Realice pruebas de embarazo en mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Carfilzomib.

Anticoncepción

Hombres

Aconseje a las mujeres en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con carfilzomib y durante al menos 6 meses después de la dosis final.

Hombres

Aconseje a los hombres con parejas sexuales femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con carfilzomib y durante al menos 3 meses después de la dosis final.

Infertilidad

Según el mecanismo de acción, Carfilzomib puede tener un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina. No hay datos sobre el efecto de Carfilzomib sobre la fertilidad humana.

Uso pediátrico

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

Uso Geriátrico

En referencias publicadas la incidencia de reacciones adversas graves fue del 49% en pacientes <65 años, del 58% en pacientes de 65 a 74 años y del 63% en pacientes ≥ 75 años.

No se observaron diferencias generales en la eficacia entre pacientes mayores y más jóvenes. Deterioro hepático

Reducir la dosis de Carfilzomib en un 25% en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total 1 a 1,5 × LSN y cualquier AST o bilirrubina total ≤ LSN y AST> LSN) o moderada (bilirrubina total> 1,5 a 3 × LSN y cualquier AST) .No se ha establecido una dosis recomendada de Carfilzomib para pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total> 3 × LSN y cualquier AST).

SOBREDOSIFICACIÓN

Según bibliografía, se reportaron eventos agudos de escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia y linfopenia después de administrar 200 mg de carfilzomib administrados por un error. Se desconoce el antídoto específico para la sobredosificación con carfilzomib. En caso de sobredosis, vigile a los pacientes para detectar reacciones adversas y proporcione cuidados de apoyo según corresponda.

En caso de intoxicación comunicarse con el C.I.A.T. Tel.1722

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

MECANISMO DE ACCIÓN

Carfilzomib es un tetrapeptido de la pòxipocetina inhibidor del proteosoma que se une irreversiblemente a los sitios activos del proteosoma 20S con tenninl-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 referencias publicadas, 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 quimiotipsina de la proteasoma (CT-L) en sangre 1 hora después de la primera dosis. Las dosis de Carfilzomib ≥ 15 mg/m² con o sin lenalidomida y dexametasona indujeron una inhibición del ≥ 80% de la actividad CT-L del proteosoma. Adicionalmente, la administración intravenosa de Carfilzomib 20 mg/m² como agente único, resultó en la inhibición promedio de las subunidades de polipeptidos de baja masa molecular 2 (LMP2) y del complejo multicitatólico de endopeptidasa tipo-1 (MEUCL) del proteosoma en el rango del 26% al 32% y del 41% al 49%, respectivamente. La inhibición del proteosoma se mantuvo durante ≥ 48 horas luego de la primera dosis de Carfilzomib de cada semana de dosificación.

FARMACOCINÉTICA

Carfilzomib es un fármaco de dosis entre 20 mg / m² y 70 mg / m² administrados como una infusión de 30 minutos dio como resultado aumentos dependientes de la dosis en las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) y el área bajo la curva a lo largo del tiempo hasta el infinito (AUCo-INF) en pacientes con mieloma múltiple. También se observó un aumento dependiente de la dosis en la Cmax y el AUCo-INF entre carfilzomib 20 mg / m² y 56 mg / m² como perfusión de 2 a 10 minutos en pacientes con mieloma múltiple en recalda o refractario. Una infusión de 30 minutos resultó en un AUCo-INF similar, pero una Cmax de 2 a 3 veces menor que la observada con una infusión de 2 a 10 minutos a la misma dosis. No hubo evidencia de acumulación de carfilzomib después de la administración repetida de carfilzomib. 70 mg / m² como perfusión de 30 minutos una vez por semana o 15 y 20 mg / m² como perfusión de 2 a 10 minutos dos veces por semana. La Tabla 21 enumera el área promedio diaria promedio estimada bajo la curva en el primer ciclo (AUC(1, promedio)), el área diaria promedio debajo de la curva en estado estacionario (AUCss) y la Cmax a la dosis más alta en el primer ciclo (Cmax, C1) para los diferentes regímenes de dosificación.

TABLA 21: Parámetros de exposición a carfilzomib para diferentes regímenes de dosificación

Parámetros estimados (% CV)	20/27 mg / m2 dos veces por semana con infusión de 2 a 10 minutos	20/56 mg / m2 dos veces por semana con perfusión de 30 minutos	20/70 mg / m2 una vez a la semana con perfusión de 30 minutos
AUC _{0-∞} (ng.hr/mL)	95 (40)	170 (35)	114 (36)
AUC _{0-t} (ng.hr/mL)	111 (34)	228 (28)	150 (35)
C _{max,ss} (ng.hr/mL)	1282 (17)	1166 (29)	1595 (36)

Distribución: el volumen de distribución promedio en condiciones estables de una dosis de Carfilzomib de 20 mg/m2 fue de 28 L. Tras un análisis in vitro, la unión de Carfilzomib a las proteínas plasmáticas humanas promedio el 97% a lo largo de un rango de concentraciones de 0,4 a 4 µM.

Metabolismo: El carfilzomib se metaboliza rápidamente por escisión de la peptidasa y la hidrólisis del epóxido fueron las principales vías de metabolismo. Los mecanismos mediados por el citocromo P450 (CYP) contribuyen a un papel menor en el metabolismo general de carfilzomib.

Eliminación: Carfilzomib tiene una vida media de ≤ 1 hora el día 1 del ciclo 1 después de las dosis intravenosas. ≥ 15 mg / m2. La vida media fue similar cuando se administró como una infusión de 30 minutos o una infusión de 2 a 10 minutos. El aclaramiento sistémico osciló entre 151 y 263 L / hora.

Excreción

Aproximadamente el 25% de la dosis administrada de carfilzomib se excretó en orina como metabolitos en 24 horas. La excreción urinaria y fecal del compuesto original fue insignificante (0,3% de la dosis total).

POBLACIONES ESPECIFICAS

Edad, Género y Raza: No se observaron diferencias significativas clínicamente, en la farmacocinética de Carfilzomib en función de la edad (35 a 89 años), género y raza.

Insuficiencia hepática: Según bibliografía, en comparación pacientes con función hepática normal y otros leves (bilirrubina total 1 a 1,5 × LSN y cualquier AST o bilirrubina total ≤ LSN y AST> LSN) y la insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total> 1,5 a 3 × LSN y cualquier AST) tenían aproximadamente un 50% más de AUC de carfilzomib. No se ha evaluado la farmacocinética de carfilzomib en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total> 3 × LSN y cualquier AST).

Insuficiencia renal: Según bibliografía, En comparación con los pacientes con función renal normal, los pacientes con ESRD en hemodilísis mostraron un AUC de carfilzomib un 33% mayor. Dado que no hay estudios publicados sobre el aclaramiento por hemodilísis de las concentraciones de Carfilzomib, el fármaco debe administrarse después del procedimiento de hemodilísis. No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal basal.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de carfilzomib sobre el sustrato sensible de CYP3A: La farmacocinética de midazolam (un sustrato sensible de CYP3A) no se vio afectada por la administración concomitante de carfilzomib.

En estudios in vitro publicados el efecto de carfilzomib sobre las enzimas