

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

	Ciclos 10 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	Día 23	Días 24-28
Carfilzomib (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	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	-

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

	Ciclos 3 - 6											
	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)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	-	40	-
Daratumumab (mg/Kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-

	Ciclos 7 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 ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	-	40	-
Daratumumab (mg/Kg)	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	-

	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
Carfilzomib (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	-	20	20
Daratumumab (mg/Kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	-	16	-

	Ciclos 3 - 6											
	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)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	-	20	20
Daratumumab (mg/Kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	-	16	-

	Ciclos 7 y posteriormente											
	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)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	-	20	20
Daratumumab (mg/Kg)	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	-	-	27	27	-	27	27	-	-	-	-

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

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada Frasco-ampolla contiene:	
Carfilzomib.....	60,0 mg
Sulfobutilter 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 está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario 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 refractario 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											

	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	Día 23	Días 24-28
Carfilzomib (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	40	-

	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	Día 23	Días 24-28
Carfilzomib (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	40	-

	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	Día 23	Días 24-28
Carfilzomib (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	40	-

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

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

Se han notificado 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 cardiacos
- 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 nauseas.

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 musculoqueléticos 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 cardiacos:** paro cardiaco, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca 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 musculoqueléticos 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 muscuqueléticos 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 cardiacos:** fibrilación auricular, paro cardiaco, falla cardiaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, taquicardia.
- Trastornos del oído:** tinnitus
- Trastornos oculares:** cataratas, visión borrosa
- Trastornos vasculares:** 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 musculoqueléticos 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 muscuqueléticos 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 cardiacos:** fibrilación auricular, paro cardiaco, falla cardiaca 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 hepato biliares:** 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 musculoqueléticos y del tejido conjuntivo:** debilidad muscular, dolor musculoquelético en el pecho, dolor musculoquelético, 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 pirexia.
- 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 musculoqueléticos 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 cardiacos:** fibrilación auricular, paro cardiaco, insuficiencia cardiaca, 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 musculoqueléticos 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, Pirexia
- 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 musculoqueléticos 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 cardiacos:** insuficiencia cardiaca, 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)
- Pirexia
- Trombocitopenia
- Anemia
- Hipertensión (hipertensión, crisis hipertensiva, emergencia hipertensiva)
- Escalofríos
- Cefalea
- Tos (tos seca y tos productiva)
- Edema periférico
- 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 cardiacos:** paro cardiaco, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca 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 hepato biliares:** 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 musculoqueléticos y del tejido conjuntivo:** artalgia, dolor musculoquelético, dolor torácico musculoquelético, 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 cardiaco, insuficiencia cardiaca 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 coriorreinitis, 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 indígena. 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 amamenten 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.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo
Aconseje a los hombres en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con carfilzomib y durante al menos 3 meses después de la dosis final.

Pruebas de embarazo

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

Anticoncepción

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.

Mecanismo de acción

Carfilzomib es un tetrapeptido de la popoxetina inhibidor del proteosoma que se une irreversiblemente a los sitios activos del proteosoma 20S con tenninai-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.

REACCIONES ADVERSAS

REACCIONES ADVERSAS ≥ 10% SEGÚN REFERENCIAS PUBLICADAS

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia, neutropenia, trombocitopenia.
Trastornos gastrointestinales: Diarrea, constipación y nauseas.

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 musculoqueléticos 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, neutropenia, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica.

Trastornos cardiacos: fibrilación auricular, paro cardiaco, falla cardiaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, taquicardia.

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 e infestaciones: Infección del tracto respiratorio superior, bronquitis.

Trastornos muscuqueléticos y del tejido conjuntivo: Espasmos musculares y dolor de espalda.

Trastornos del sistema Nervioso: Cefalea y neuropatía periféricas.

Trastornos psiquiátricos: Insomnio.