

Filzocar

Carfilzomib 60 mg

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN
Vía de administración endovenosa

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN
Cada frasco ampolla de **FILZOACAR** contiene: Carfilzomib 60 mg. Excipientes: Ciclodextrina, ácido cítrico.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros Agentes antineoplásicos
Código ATC: L01X045

INDICACIONES

FILZOACAR está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple recidivante o refractario que han recibido una o más líneas de terapia.
FILZOACAR está indicado en combinación con dexametasona, o lenalidomida y dexametasona, o daratumumab y dexametasona para el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple recidivante o refractario, que han recibido de una a tres líneas de terapia.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción
Carfilzomib es un tetrapeptídico de la epoxizotrina inhibidor del proteasoma que se une de forma irreversible a los sitios activos del proteasoma 20S con terminal -NH² que contienen treonina, la partícula del núcleo proteolítico central del proteasoma 20S.
Carfilzomib presentó actividades antiproliferativas y proapoptóticas *in vitro* en células de tumores sólidos y hematológicos. En animales, Carfilzomib inhibió la actividad del proteasoma en sangre y tejidos, y retrasó el crecimiento de los tumores de Mieloma Múltiple (MM), de tumores sólidos y hematológicos. IC₅₀ 95%: Carfilzomib presentó una neurotoxicidad mínima y una reacción infrecuente a las proteasas no proteosómicas.

Propiedades farmacodinámicas

La administración de Carfilzomib por vía intravenosa (IV) resultó en la supresión de la actividad tipo quimiotripsina (CT-L) del proteasoma cuando se midió en sangre 1 hora después de la primera dosis. Las dosis de Carfilzomib >15 mg/m² indujeron a una inhibición >80 % de la actividad CT-L del proteasoma. Además, la administración IV de 20 mg/m² Carfilzomib como monoterapia 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 proteasoma en el rango del 26 al 32 % y del 41 al 49 %, respectivamente. La inhibición del proteasoma se mantuvo durante >48 horas luego de la primera dosis de Carfilzomib para cada semana de dosificación.
Carfilzomib, en una dosis alta de 56 mg/m², no sólo se observó un incremento en la inhibición de las subunidades CT-L (>90 %) comparado con la dosis de 15 a 20 mg/m², sino también una mayor inhibición de otras subunidades del proteasoma (LMP7, MECL1, y LMP2). Hubo un incremento en la inhibición de las subunidades LMP7, MECL1 y LMP2 en pacientes con enfermedad refractaria a la dosis de 56 mg/m², comparado con dosis de 15 a 20 mg/m². Se alcanzó una inhibición similar del proteasoma con perfusiones de Carfilzomib de 2 a 10 minutos y de 30 minutos en los dos niveles de dosis (20 y 36 mg/m²) en los que se analizó.

Eficacia clínica
En combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple en recaída (Estudio 1)

La seguridad y la eficacia de Carfilzomib se evaluó en un estudio aleatorizado, multicéntrico y abierto de 792 pacientes con mieloma múltiple en recaída, en el que se evaluó la combinación de Carfilzomib con lenalidomida y dexametasona frente a lenalidomida y dexametasona, aleatorizados con una distribución 1:1. Este estudio evaluó Carfilzomib a una dosis inicial de 20 mg/m², que fue incrementada a 27 mg/m² en el día 8, administrado dos veces a la semana en 3 de cada 4 semanas como perfusión durante 10 minutos. El tratamiento con Carfilzomib se administró durante un máximo de 18 ciclos a menos que se retrasara de forma previsible debido a la progresión de la enfermedad o a una toxicidad inaceptable. La administración de Carfilzomib se continuó hasta la progresión o una toxicidad inaceptable.
Los pacientes con las siguientes características fueron excluidos del estudio: tasas de aclaramiento de creatinina <50 mL/min, insuficiencia cardíaca congestiva de clase III a IV de la NYHA (New York Heart Association), infarto de miocardio en los últimos 4 meses, progresión o recurrencia de la enfermedad con cualquier régimen conteniendo bortezomib, o progresión durante los 3 primeros meses al iniciar el tratamiento con lenalidomida y dexametasona, o progresión durante cualquier período del tratamiento si lenalidomida y dexametasona fueron la línea de tratamiento más reciente del sujeto. Los criterios de selección permitieron la inclusión en el estudio de un subgrupo pequeño de pacientes con mieloma refractario a bortezomib (n = 118) o lenalidomida (n = 57). Los pacientes incluidos en el estudio se consideraron refractarios a un tratamiento si cumplían cualquiera de los siguientes 3 criterios: no respondían a respuesta mínima a ningún régimen, progresión durante cualquier tratamiento, o progresión dentro de los 60 días tras finalizar cualquier régimen. Este estudio no incluyó la relación beneficio/riesgo en la población refractaria más amplia.

El estatus de la enfermedad y las otras características basales estuvieron equilibrados entre los dos grupos, incluyendo la edad (64 años, rango de 31-91), el género (56 % varones), el estado funcional ECOG (48 % con estado funcional 1), las mutaciones genéticas de alto riesgo, consistente en subtipos genéticos t(4;14), t(14;16) o delección de TP53 en >60 % de las células plasmáticas (13 %), mutaciones genéticas de riesgo desconocido, que incluyeron sujetos con resultados que no se recogieron o no se analizaron (47 %), y la enfermedad en estadio III del ISS basal (20 %). Los sujetos habían recibido de 1 a 3 líneas de tratamiento previas (mediana de 2), que incluyó tratamiento previo con bortezomib (66 %), talidomida (44 %) o lenalidomida (20 %).

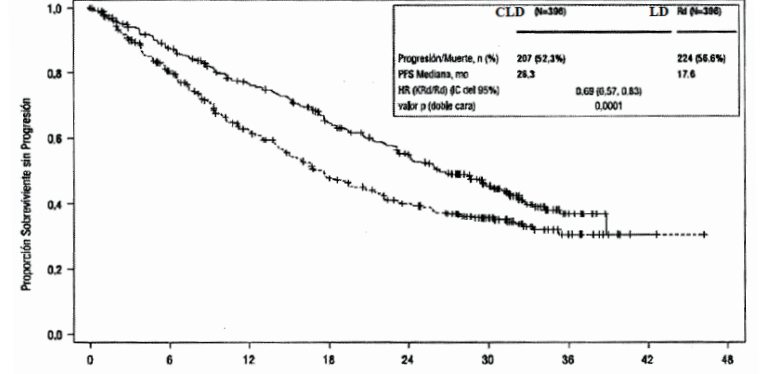
Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 1** y en la **Figura 1** y 2.

Tabla 1: Resumen del análisis de eficacia del estudio 1 sobre mieloma múltiple en recaída			
Características	Terapia de Combinación		
	Brazo de CD (N=396)	Brazo de LD (N=396)	
Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	18.3 (16.3, 20.3)	17.6 (15.6, 19.6)	
HR (IC del 95%); valor p unilateral ^a	0.69 (0.57, 0.83); <0.0001		
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	48.3 (42.4, 54.2)	40.4 (33.5, 44.4)	
HR (IC del 95%); valor p unilateral ^a	0.59 (0.50, 0.69); <0.0001		
TRG, n (%)	345 (87.1)	264 (66.7)	
≥ R ^b	58 (14.9)	71 (17.8)	
≥ R ^b PM ^c	70 (17.7)	20 (5.1)	
PM ^c	151 (38.1)	123 (31.1)	
PM ^c o R ^b	68 (17.3)	10 (2.5)	
IC del 95% de la TRG	83.4 (65.0, 95.9)	61.8 (47.3, 78.3)	
Valor p unilateral ^a	<0.0001		

CD: Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona; LD = lenalidomida y dexametasona; SLP = supervivencia libre de progresión; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; SG = supervivencia global; TRG = tasa de respuesta global; R^b = respuesta completa extendida; RC = respuesta completa; R^bPM = respuesta parcial muy buena; RP = respuesta parcial; IMWG = International Myeloma Working Group; EMT = European society for blood and marrow transplantation.
^aSegún lo determinado por un Comité de Revisión Independiente con el uso de los criterios de respuesta objetiva estándar de IMWG/EBMT.
^bEstadísticamente significativo.

Los pacientes del grupo de CD mostraron una mejor supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con los del grupo de LD (HR = 0.69, con un valor p unilateral <0.0001), que representa una mejora del 45 % en la SLP o una reducción del 31 % en el riesgo de acontecimientos determinados por parte de un Comité de Revisión Independiente (CRI) mediante el uso de criterios de respuesta objetiva estándar del *International Myeloma Working Group* (IMWG) y *European Transplantation* (EBMT). El beneficio de SLP de CD se observó sistemáticamente en todos los subgrupos, incluyendo los pacientes >75 años (n = 99), pacientes con mutaciones genéticas de alto riesgo (n = 100) o desconocido (n = 375) y pacientes con un aclaramiento de creatinina basal de 30 - <50 mL/min (n = 56).

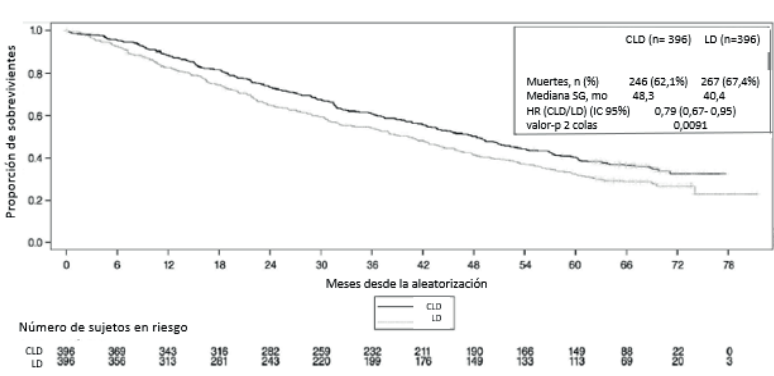
Figura 1: Curva de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier en el Estudio 1



IC: intervalo de confianza; EBMT = Sociedad Europea de Trasplante de sangre y Médula Ósea; HR = tasa de riesgo; IMWG = Working Group of the International Myeloma Working Group; EMT = European society for blood and marrow transplantation.
Nota: La respuesta y los resultados de PD fueron determinados usando los criterios de respuesta objetiva estándar de IMWG/EBMT.

Se realizó un análisis previsto inicialmente de la supervivencia global (SG) después de 246 muertes en el grupo de CD y 267 muertes en el grupo de LD. La mediana de seguimiento fue de aproximadamente 67 meses. Se observó una ventaja estadísticamente significativa en la SG en pacientes incluidos en el grupo de CD en comparación con los pacientes del grupo LD. Los pacientes en el grupo de CD presentaron una reducción del riesgo de muerte en un 21 %, comparado con los pacientes del grupo LD (HR = 0.78; IC del 95 % 0.67, 0.95; valor p = 0.0045). La mediana de SG mejoró 7.9 meses en pacientes del grupo CD respecto a los pacientes del grupo LD.

Figura 2: Curva de supervivencia global de Kaplan-Meier en el Estudio 1



CD: Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona; HR = tasa de riesgo; IC = intervalo de confianza; LD = brazo de lenalidomida y dexametasona; mo = meses; SG = supervivencia global.

En combinación con dexametasona para el tratamiento de pacientes con MMRR (Estudio 2)
La seguridad y la eficacia de Carfilzomib se evaluó en un estudio de fase 3 aleatorizado, abierto, multicéntrico de Carfilzomib más dexametasona (CD) comparado con bortezomib más dexametasona (BD). Fueron incluidos y aleatorizados un total de 929 pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido previamente de 1 a 3 líneas de tratamiento (464 en el grupo CD, 465 en el grupo BD). Este estudio evaluó Carfilzomib a una dosis inicial de 20 mg/m², que fue incrementada a 27 mg/m² en el día 8, administrado dos veces a la semana en 3 de cada 4 semanas como perfusión durante 30 minutos hasta la progresión o toxicidad inaceptable.

Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo CD podían recibir bortezomib por vía intravenosa (n = 108) o por vía subcutánea (n = 357). Los pacientes con las siguientes características se excluyeron del estudio: tasas de aclaramiento de creatinina <15 mL/min, insuficiencia cardíaca congestiva de clase III a IV de la NYHA, infarto de miocardio en los últimos 4 meses o aquellos con fracturas de eyección del verticilo izquierdo (FEV) >40 %. Los criterios de inclusión del estudio permitieron incluir pacientes previamente tratados con Carfilzomib (n = 3) o bortezomib (n = 502), siempre y cuando los pacientes tuvieran una buena respuesta parcial (RP) al tratamiento con el inhibidor del proteasoma previo, no fueran retirados del tratamiento con el inhibidor del proteasoma debido a la toxicidad, y hubieran tenido al menos un intervalo libre de tratamiento con el inhibidor del proteasoma de 6 meses desde la última dosis.
Los datos demográficos y las características basales del Estudio 2 estuvieron equilibrados entre los dos grupos, incluidos el tratamiento previo con bortezomib (54 %), el tratamiento previo con lenalidomida (38 %), refractario a lenalidomida (25 %), la edad (65 años, rango 30-89), el sexo (51 % de varones), el estado funcional ECOG (45 % con estado funcional 1), las mutaciones genéticas de alto riesgo, consistente en subtipos genéticos t(4;14) o t(14;16) en el 10 % o más de las células plasmáticas cribadas, o delección TP53 en >20 % de células plasmáticas (23 %), las mutaciones genéticas de riesgo desconocido, que incluyeron sujetos con resultados que no se recogieron o no se analizaron (9 %), y la enfermedad en estadio III del ISS basal (24 %).

L. Los resultados se resumen en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Resumen del análisis de eficacia en mieloma múltiple en recaída en el Estudio 2

Características	Brazo de CD (N=464)		Brazo de BD (N=465)	
	Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	HR (IC del 95%); valor p unilateral ^a	Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	HR (IC del 95%); valor p unilateral ^a
Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	18.7 (15.6, NE)	0.533 (0.44, 0.65); <0.0001	9.4 (8.4, 10.4)	
Mediana de supervivencia global en meses (IC del 95%)	47.6 (42.5, NE)		40.0 (32.6, 42.3)	
TRG, n (%)	357 (76.9)		291 (62.6)	
≥ R ^b	58 (12.5)		29 (6.2)	
≥ R ^b PM ^c	252 (54.3)		133 (28.6)	
IC del 95 % de la TRG	72.8; 80.7		58.0; 67.0	
Valor p unilateral ^a	<0.0001			

CD: Carfilzomib y dexametasona; BD: bortezomib y dexametasona
IC = intervalo de confianza; NE = no evaluable; HR = hazard ratio; TRG = tasa de respuesta global; R^b = respuesta completa; R^bPM = respuesta parcial muy buena. Estas variables fueron determinadas por un Comité de Revisión Independiente.
^aEstadísticamente significativo. ^bLa respuesta global está definida como el alcance de una mejor respuesta global de RP, R^bPM, RC, o R^bCD.
^cEstadísticamente significativo. Valor p unilateral = 0.0005. ^dEstadísticamente significativo. Valor p unilateral = 0.001.

El estudio mostró una mejora significativa en la SLP en pacientes del grupo CD, respecto a los pacientes del grupo BD (HR: 0.53; IC del 95 % 0.44, 0.65 [valor p <0.0001] (ver Figura 3). Se observaron resultados similares en la SLP, en pacientes que habían recibido previamente tratamiento con bortezomib (HR: 0.56; IC del 95 % 0.44, 0.78) y pacientes que no habían recibido previamente tratamiento con bortezomib (HR: 0.48; IC del 95 % 0.36, 0.66).

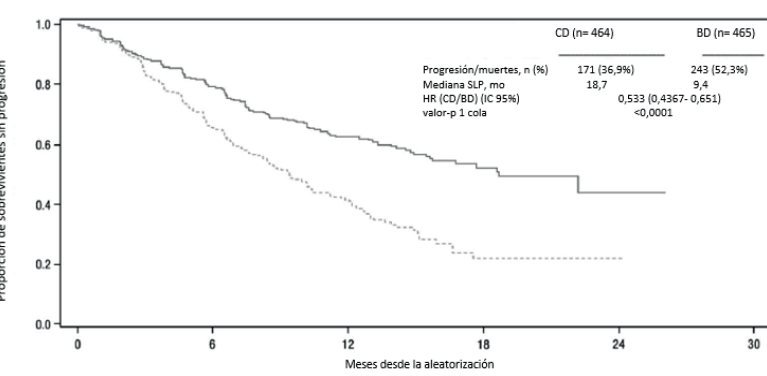
El beneficio de SLP de CD fue consistentemente observado en todos los subgrupos, incluidos pacientes >75 años (n = 143), pacientes con mutaciones genéticas de alto riesgo (n = 210), y pacientes con un aclaramiento de creatinina basal de 30 - <50 mL/min (n = 128). En pacientes que recibieron previamente bortezomib (54 %), la mediana de SLP fue 15.6 meses en el grupo CD, frente a 8.1 meses en el grupo de BD (HR = 0.56; IC del 95%: 0.44; 0.73), la TRG fue 71.2 % frente a 60.3 %, el criterio de inclusión del estudio permitieron incluir pacientes previamente tratados con Carfilzomib (n = 3) o bortezomib (n = 502), siempre y cuando los pacientes tuvieran una buena respuesta parcial (RP) al tratamiento con el inhibidor del proteasoma previo, no fueran retirados del tratamiento con el inhibidor del proteasoma debido a la toxicidad, y hubieran tenido al menos un intervalo libre de tratamiento con el inhibidor del proteasoma de 6 meses desde la última dosis.
Los datos demográficos y las características basales del Estudio 2 estuvieron equilibrados entre los dos grupos, incluidos el tratamiento previo con bortezomib (54 %), el tratamiento previo con lenalidomida (38 %), refractario a lenalidomida (25 %), la edad (65 años, rango 30-89), el sexo (51 % de varones), el estado funcional ECOG (45 % con estado funcional 1), las mutaciones genéticas de alto riesgo, consistente en subtipos genéticos t(4;14) o t(14;16) en el 10 % o más de las células plasmáticas cribadas, o delección TP53 en >20 % de células plasmáticas (23 %), las mutaciones genéticas de riesgo desconocido, que incluyeron sujetos con resultados que no se recogieron o no se analizaron (9 %) de enfermedad en estadio III del ISS basal (24 %).

L. Los resultados se resumen en la **Tabla 2**.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en el estudio 3



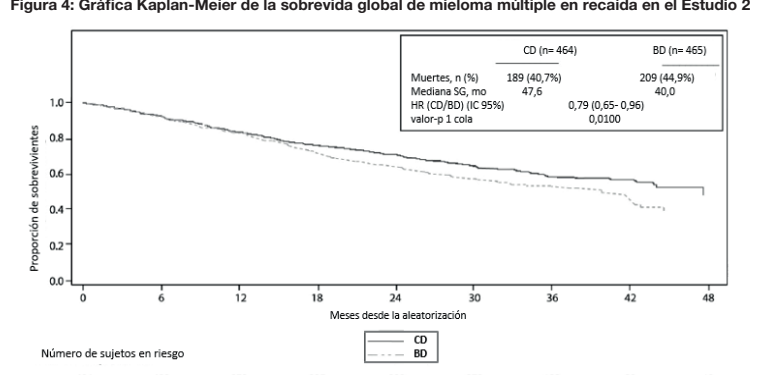
Figura 3: Gráfica Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión determinado por el CRI (población por intención a tratar) en el Estudio 2



HR = tasa de riesgo; CD = Carfilzomib y dexametasona; SLP = supervivencia libre de progresión; BD = bortezomib y dexametasona; mo = meses.

Se realizó un segundo análisis intermedio previsto inicialmente de SG después de 189 muertes en el grupo CD y 209 muertes en el grupo BD. En el momento del análisis, se registraron el 30 % de los eventos especificados. La mediana de seguimiento fue de aproximadamente 37 meses. Se observó una SG significativamente más prolongada en los pacientes del grupo de CD en comparación con los del grupo de BD (HR= 0.79; IC 95 %: 0.65-0.96; valor de p=0.01) (ver **Figura 4**).

Figura 4: Gráfica Kaplan-Meier de la supervivencia global de mieloma múltiple en recaída en el Estudio 2



BD= bortezomib y dexametasona; CD= Carfilzomib y dexametasona; HR= tasa de riesgo; IC= intervalo de confianza; mo= meses; SG= supervivencia global.

En combinación con daratumumab IV y dexametasona para el tratamiento de pacientes con MMRR (Estudio 3)
La seguridad y la eficacia de Carfilzomib se evaluó en un ensayo de superioridad de fase 3 aleatorizado, abierto y multicéntrico de Carfilzomib más daratumumab y dexametasona (CD) comparado con Carfilzomib más dexametasona (CD). Fueron incluidos y aleatorizados en una relación de 2:1 un total de 466 pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido previamente de 1 a 3 líneas de tratamiento (312 en el grupo de CD y 154 en el grupo de CD).

En los grupos de CD y CD, se evaluó Carfilzomib a una dosis inicial de 20 mg/m², que se aumentó a 56 mg/m² en el día 8 del ciclo 1, administrado dos veces a la semana en 3 de cada 4 semanas como perfusión durante 30 minutos.
Los pacientes con alguna de las siguientes condiciones fueron excluidos del ensayo: diagnóstico de asma crónico moderado o grave en los 2 últimos años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un VEM1 <50 % del valor predictivo normal o insuficiencia cardíaca congestiva activa.
Por lo general, los datos demográficos y las características basales eran similares en los dos grupos, incluidos el sexo (57.5 % de varones); la raza (78.5 % de raza blanca); la edad (64 años, rango 29-84); el tratamiento previo con bortezomib (80 %); refractario a bortezomib (29 %); las mutaciones genéticas de alto riesgo, que consistieron en subtipos genéticos t(4;14), t(14;16) o delección de TP53 (16 %) y mutaciones genéticas de riesgo desconocido, que incluyeron sujetos con resultados que no se recogieron o con resultados incorrectos o inconsistentes (51 %). En el grupo de CD, la proporción de sujetos con >75 años (8 %) era inferior a la del grupo de CD (14.3 %). La mediana (rango) de líneas de tratamiento previas de los sujetos era de 2 (1 a 6). En el grupo de CD, la proporción de sujetos que había recibido un trasplante (82.5 %) era superior a la del grupo de CD (48.7 %). Solo 1 paciente del grupo de CD había recibido tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD38 anteriormente.

Los resultados del Estudio 3 se resumen en la **Tabla 4**, **Figura 5**

Tabla 3: Resumen del análisis de eficacia del estudio 3			
Características	CDD (N=312)		CD (N=154)
	Mediana de SLP en meses (IC del 95 %)	NE (NE, NE)	15.8 (12.1; NE)
HR (IC del 95 %); valor p unilateral ^a	0.530 (0.464; 0.604); <0.0001		
TRG (IC del 95 %)	84.3 (79.8, 88.1)		74.7 (67.8, 81.3)
Categoría de respuesta, n (%)			
N con respuesta	263		115
RC	89 (28.5)		16 (10.4)
EMR [1] RC	43 (13.8)		5 (3.2)
RP/PM	127 (40.7)		59 (38.3)
RP	47 (15.1)		40 (26.0)
Valor p unilateral ^a	1.925 (1.184; 3.129)		
Odds ratio ^b	0.0040		
EMR [1] RC a los 12 meses	12.5 (8.0; 16.7)		1.3 (0.2; 4.8)
Odds ratio	11.529 (2.703; 47.476)		
Valor p unilateral ^a	<0.0001		

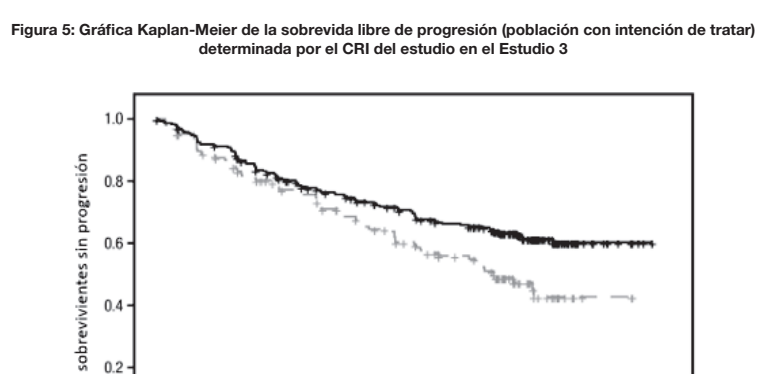
CD: Carfilzomib y dexametasona; CDD: Carfilzomib, daratumumab y dexametasona; IC = intervalo de confianza; NE = no evaluable; HR = hazard ratio; TRG = tasa de respuesta global; RC = respuesta completa; RP/PM = respuesta parcial muy buena; EMR [1] RC = respuesta completa con enfermedad mínima residual negativa.
^aEstas variables fueron determinadas por un Comité de Revisión Independiente con el uso de los criterios de respuesta de IMWG.
^bEstadísticamente significativo.
^cLa respuesta global está definida como el alcance de una mejor respuesta global de RP, RP/PM, RC o mejor.

Con el ensayo se demostró una mejora en la SLP en el grupo de CD en comparación con el grupo de CD (hazard ratio [HR] = 0.53; IC del 95 % 0.464, 0.604), que representa un 37 % de reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en los pacientes tratados con CDD. En el momento del análisis de la SLP principal, la mediana de SLP fue más estable en el grupo de CD y fue de 15.8 meses en el grupo de CD.

En pacientes que habían recibido previamente lenalidomida (42.3 %), la mediana de SLP fue NE en el grupo de CD, frente a 12.1 meses en el grupo de CD (HR = 0.52; IC del 95 % 0.34, 0.80), la TRG fue 78.9 % frente a 74.3 % (OR = 1.29; IC del 95%: 0.65, 2.54) y la EMR [1] RC a los 12 meses fue 11.4 % frente a 0 % (OR = NE). Se observó una ventaja estadísticamente significativa en la SG en pacientes incluidos en el grupo de CD en comparación con los pacientes del grupo LD. Los pacientes en el grupo de CD presentaron una reducción del riesgo de muerte en un 21 %, comparado con los pacientes del grupo LD (HR = 0.78; IC del 95 % 0.67, 0.95; valor p = 0.0045). La mediana de SG mejoró 7.9 meses en pacientes del grupo CD respecto a los pacientes del grupo LD.

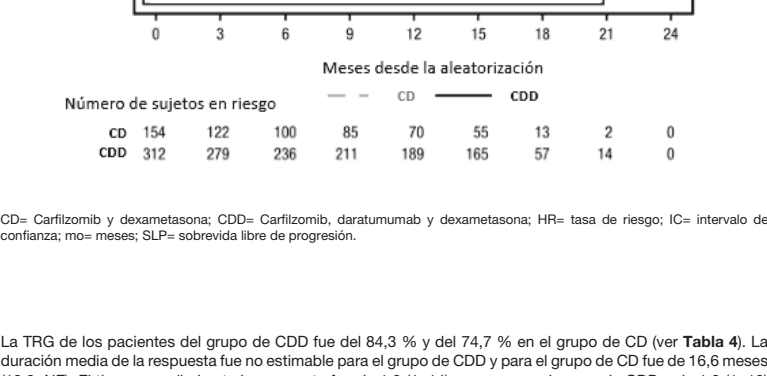
Se realizó un análisis intermedio previsto inicialmente de SG después de aproximadamente 36 meses desde el reclutamiento del primer paciente. La mediana de seguimiento fue de 28 meses, aproximadamente. Los datos de supervivencia global (ver **Figura 6**) no eran definitivos en el momento del análisis; sin embargo, había una tendencia hacia una SG más prolongada en el grupo de CDD en comparación con el grupo de CD.

Figura 5: Gráfica Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (población con intención de tratar) determinada por el CRI del estudio en el Estudio 3



CD: Carfilzomib y dexametasona; CDD: Carfilzomib, daratumumab y dexametasona; HR= tasa de riesgo; IC= intervalo de confianza; mo= meses; SLP= supervivencia libre de progresión.

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en el estudio 3



CD: Carfilzomib y dexametasona; CDD: Carfilzomib, daratumumab y dexametasona; HR= tasa de riesgo; IC= intervalo de confianza; mo= meses; SLP= supervivencia libre de progresión.

La TRG de los pacientes del grupo de CDD fue del 84.3 % y del 74.7 % en el grupo de CD (ver **Tabla 4**). La duración media de la respuesta fue no estadísticamente para el grupo de CDD y para el grupo de CD fue de 16.0 meses (13.8 NE). El tiempo medio hasta la respuesta fue de 1.0 (1; 14) meses para el grupo de CDD y de 1.0 (1; 11) meses para el grupo de CD.

Se realizó un análisis intermedio previsto inicialmente de SG después de aproximadamente 36 meses desde el reclutamiento del primer paciente. La mediana de seguimiento fue de 28 meses, aproximadamente. Los datos de supervivencia global (ver **Figura 6**) no eran definitivos en el momento del análisis; sin embargo, había una tendencia hacia una SG más prolongada en el grupo de CDD en comparación con el grupo de CD.

Monoterapia para el tratamiento de pacientes con MMRR (Estudio 4, Estudio 5 y Estudio 6)

Se ha generado experiencia clínica adicional con Carfilzomib en monoterapia en pacientes con mieloma múltiple refractario y en recaída. El estudio 4 fue un estudio de fase 3 aleatorizado, abierto (n = 315; requiera exposición a ≥3 tratamientos previos). Los pacientes incluidos en el estudio 4 recibieron un tratamiento previo más fuerte con una función orgánica y medular inferior en comparación con los del estudio 5. El estudio 4 evaluó Carfilzomib en monoterapia frente a un grupo control (corticoesteroides y ciclofosfámid). El estudio no cumplió su variable primaria de eficacia de demostrar superioridad en supervivencia global de Carfilzomib en monoterapia frente al grupo control activo (HR = 0.975 [IC del 95 %: 0.765, 1.248]). El estudio 5 fue un estudio de fase 2 de un solo grupo (n = 266; requiera exposición a ≥2 tratamientos previos), que cumplió su variable primaria de eficacia de la TRG evaluada por el CRI (22.9 %).

Electrofisiología cardíaca

Se realizó una evaluación de los posibles efectos adversos de Carfilzomib sobre la función cardíaca analizando, por la lectura central a ciegas, un triplicado de ECG en 154 sujetos con neoplasias avanzadas, incluyendo mieloma múltiple. El efecto de Carfilzomib en la repolarización cardíaca usando el intervalo QT con la corrección de Fridericia (intervalo QTcF) y el análisis de las relaciones de la concentración con el QTc, no muestra señales claras de ningún efecto farmacológico sobre los datos.

Pasos para la reconstitución/preparación:

- Retirar el frasco ampolla del refrigerador inmediatamente antes de su empleo.
- Calcular la dosis (mg/ml) y el número de frascos ampolla de **FILZOCAR** requeridos empleando el ASC al inicio.
- Usar una aguja de calibre 21 G o mayor (diámetro externo de la aguja de 0,8 mm o menor) para reconstituir específicamente cada frasco ampolla por inyección lenta de 29 ml (para un frasco ampolla con 60 mg) de agua estéril para inyección FNA, a través del tapon y dirigendo la solución hacia la CABA INTERNA DEL FRASCO AMPOLLA para minimizar la formación de espuma. No hay datos que respalden el uso de dispositivos de transferencia de sistema cerrado.
- Agitar o invertir el frasco ampolla lenta y cuidadosamente durante 1 minuto, o hasta que se disuelva por completo. NO AGITAR para evitar la formación de espuma. Ante la formación de espuma, dejar que la solución se asiente en el frasco ampolla hasta que desaparezca (alrededor de 5 minutos) y la solución sea transparente.
- Previo a su administración, inspeccionar visualmente para determinar la presencia de partículas y cambios de color. El producto reconstituido debe ser una solución transparente e incolora y no debe ser administrado si se observa algún tipo de cambio de color o material particulado.
- Descartar cualquier porción restante en el frasco ampolla. NO juntar porciones no utilizadas de otros frascos ampollas. NO aplicar más de una dosis por vial.
- Administrar **FILZOCAR** directamente por infusión IV, o en una bolsa intravenosa de 50 a 100 ml que contenga dextrosa inyectable FNA al 5 %. No administrar como un bolo IV.
- Cuando se administre en una bolsa intravenosa, usar una aguja de calibre 21 G o mayor (diámetro externo de la aguja de 0,8 mm o menor) para extraer la dosis calculada del frasco ampolla y diluir en una bolsa intravenosa de 50 ml o 100 ml conteniendo dextrosa inyectable FNA al 5% (basado en la dosis calculada y el tiempo de infusión).
- Enjuagar la vía de administración IV con solución salina normal o dextrosa inyectable al 5% inmediatamente antes y después de la administración de **FILZOCAR**.
- No mezcle ni administre **FILZOCAR** como infusión con otros medicamentos.



La estabilidad de **FILZOCAR** reconstituido a diferentes temperaturas y condiciones de almacenamiento, se muestran en la **Tabla 11**.

Tabla 11: Estabilidad de FILZOCAR reconstituido			
Condiciones de almacenamiento de FILZOCAR reconstituido	Estabilidad ¹ según envase		
	Frasco ampolla	Bolsa intravenosa (Dextrosa 5% FNA)	
Refrigerado (2°C a 8°C)	24 horas	24 horas	
Temperatura ambiente (15°C a 30°C)	4 horas	4 horas	

¹ El tiempo total entre la reconstitución y la administración no debe exceder las 24 horas.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.
- Mujeres en periodo de lactancia.

ADVERTENCIAS

FILZOCAR se administra en combinación con otros medicamentos, por lo que se deben consultar sus prospectos antes de iniciar el tratamiento con **FILZOCAR**. Dado que lenalidomida se puede utilizar en combinación con **FILZOCAR**, se debe prestar especial atención a los requisitos de lenalidomida sobre las pruebas y prevención del embrazo.

Toxicidad cardíaca

Luego de la administración de Carfilzomib ha ocurrido la aparición o el empeoramiento de insuficiencia cardíaca preexistente (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, disminución de la fracción de eyección, arritmias cardíacas, isquemia e infarto de miocardio, incluyendo muertes. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con una función ventricular inicial normal. Estos eventos se produjeron durante el curso del tratamiento en los ensayos clínicos con Carfilzomib. La muerte debida a paro cardíaco ha ocurrido dentro de un día de la administración de Carfilzomib. En los ensayos aleatorizados, abiertos y multicéntricos para terapias combinadas, la incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 8 % y la de arritmias del 8 % (la mayoría de los cuales fueron fibrilación auricular y taquicardia sinusal).

Monitorear a los pacientes en busca de signos o síntomas clínicos de insuficiencia o lequemia cardíaca. Evaluar inmediatamente si se sospecha toxicidad cardíaca. Suspender Carfilzomib ante eventos adversos cardíacos de grado 3 o 4 hasta la recuperación, y considerar reiniciar el tratamiento con una dosis de Carfilzomib reducido en 1 nivel acorde a la evaluación riesgo/beneficio.

Dado que se requiere una hidratación adecuada antes de administrar cada dosis durante el ciclo 1, todos los pacientes deben ser monitoreados para detectar sobrecarga de volumen, especialmente en los con riesgo de insuficiencia cardíaca. Ajustar la ingesta total de líquidos en pacientes con insuficiencia cardíaca basal, o con riesgo de insuficiencia cardíaca.

En pacientes >75 años, el riesgo de insuficiencia cardíaca es mayor comparado con aquellos <75 años. En los estudios clínicos no eran elegibles los pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV de la NYHA, infarto de miocardio reciente, anomalías en la conducción, anginas o con arritmias no controladas por la medicación. Estos pacientes pueden tener mayor riesgo de complicaciones cardíacas por lo que se deben someter a una evaluación médica completa (incluido el control de la tensión arterial y manejo de fluidos) antes de empezar el tratamiento con Carfilzomib y permanecer bajo estricto seguimiento.

Insuficiencia renal aguda

Han ocurrido casos de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con Carfilzomib, algunos con desenlace fatal. Se ha producido insuficiencia renal en aproximadamente el 9 % de los pacientes que recibieron Carfilzomib. Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con MMRR avanzado que recibieron Carfilzomib como monoterapia. El riesgo de insuficiencia renal fatal fue mayor en pacientes con un CIO¹ basal reducido (calculado con la ecuación Cockcroft-Gault²). Se debe controlar la función renal con dosaje regular de creatinina sérica y/o CIO¹ estimado. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda.

Cambios en el electrocardiograma

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT en ensayos clínicos. No se puede excluir el efecto de Carfilzomib sobre el intervalo QT.

Síndrome de lais tumoral

Se han reportado casos de SLT, incluyendo resultados fatales, en pacientes tratados con Carfilzomib. Los pacientes con MM y una carga tumoral alta deben ser considerados con mayor riesgo de SLT. Administrar líquidos por vía oral e IV antes de la administración de Carfilzomib en el ciclo 1 y en los posteriores según sea necesario. Considerar los medicamentos que disminuyen el ácido úrico en pacientes con un riesgo elevado de SLT. Se debe monitoriar los parámetros de laboratorio que sugieran la presencia de SLT durante el tratamiento, incluida la determinación de electrolitos séricos, y en caso de presentarse, manejar inmediatamente, incluyendo la interrupción de Carfilzomib hasta la resolución del SLT.

Toxicidad pulmonar

Se han reportado casos de síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), insuficiencia respiratoria aguda y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en alrededor del 2 % que recibieron Carfilzomib. Algunos eventos han sido fatales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por fármacos, suspender Carfilzomib.

Hipertensión pulmonar

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar en alrededor del 2 % de los pacientes tratados con Carfilzomib, de grado >3 en menos del 1 %. Algunos de estos eventos han sido mortales. Se debe discontinuar Carfilzomib hasta la resolución o retorno al nivel basal de la hipertensión pulmonar, y considerar el reinicio del tratamiento acorde a la evaluación riesgo/beneficio.

Disnea

Se ha notificado disnea en el 25 % de los pacientes tratados con Carfilzomib, de grado >3 en el 4 %. Se debe evaluar la disnea para excluir patologías cardiopulmonares como insuficiencia cardíaca y síndromes pulmonares. En caso de disnea grado 3 o 4 interrumpir Carfilzomib hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de la terapia con Carfilzomib acorde a la evaluación riesgo/beneficio.

Hipertensión

Se ha observado hipertensión, incluyendo crisis y emergencia hipertensiva con Carfilzomib. En el Estudio 1, la incidencia de eventos de hipertensión fue del 17 % en el grupo de CLD frente al 9 % en el de LD. En el Estudio 2, la incidencia de episodios de hipertensión fue del 34% en el grupo de CD frente al 11% en el de BD. En el Estudio 4, la incidencia de eventos de hipertensión fue del 31 % en el brazo de CDD versus 27% en el de CD. Algunos de estos eventos han sido fatales.

Optimizar el control de la tensión arterial antes de comenzar Carfilzomib. Monitorear la tensión arterial en forma regular en todos los pacientes tratados con Carfilzomib. Si la hipertensión no puede ser controlada adecuadamente, se debe interrumpir Carfilzomib y evaluar. Considerar el reinicio de la terapia con Carfilzomib acorde a la evaluación riesgo/beneficio.

Trombosis venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con desenlaces mortales en pacientes que recibieron Carfilzomib. En el Estudio 1, con tromboprofilaxis utilizada en ambos brazos, la incidencia de episodios tromboembólicos venosos en los primeros 12 ciclos fue del 13 % en el brazo de CD frente al 6 % en el de LD. En el Estudio 2, la incidencia de episodios tromboembólicos a 1 año fue del 9 % en el grupo de CD frente al 2 % en el de BD. Con Carfilzomib en monoterapia, la incidencia de episodios tromboembólicos venosos fue del 2 %. Indicar tromboprofilaxis a los pacientes tratados con Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona; con dexametasona; o con daratumumab IV y dexametasona. Seleccione el régimen de tromboprofilaxis según los riesgos subyacentes del paciente. Los pacientes que estén empleando métodos anticonceptivos orales u hormonales asociados con riesgo de trombosis deben considerar un método alternativo eficaz durante el tratamiento con Carfilzomib en combinación.

Reacciones relacionadas con la infusión

Han ocurrido reacciones relacionadas con la infusión, incluidas reacciones con riesgo de vida, en pacientes tratados con Carfilzomib. Las reacciones incluyen bradicardia, fiebre, temblores, artralgia, mialgia, rubor facial, edema facial, edema laríngeo, vómitos, debilidad, dificultad para respirar, hipotensión, síncope, opresión tórácica o angina de pecho. Estos eventos pueden ocurrir inmediatamente o dentro de las 24 horas luego de la administración de Carfilzomib. Administrar dexametasona antes de Carfilzomib para reducir la incidencia y severidad de las reacciones relacionadas con la infusión.

Hemorragia

Se han notificado casos serios o fatales de hemorragia (por ejemplo, hemorragia gastrointestinal, pulmonar e intracerebral, y epistaxis) en pacientes tratados con Carfilzomib. El sangrado puede ser espontáneo y se ha visto hemorragia intracranial sin traumatismo. Se han notificado casos de hemorragia en pacientes con recuentos de plaquetas normales o bajos. También se han informado casos de hemorragia en paciente que no estaban recibiendo tratamiento antiplaquetario o anticoagulante. Evaluar los signos y síntomas de la pérdida de sangre. Reducir o suspender la dosis según corresponda.

Trombocitopenia

Carfilzomib causa trombocitopenia, observándose el nadir de plaquetas entre los días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días, con una recuperación al recuento plaquetario basal en general al inicio del siguiente ciclo. Se ha informado trombocitopenia en alrededor del 32 % de los pacientes en los ensayos clínicos con Carfilzomib. Pueden ocurrir hemorragias. Monitorear el recuento de plaquetas con frecuencia durante el tratamiento con Carfilzomib. Reducir o suspender la dosis de Carfilzomib según corresponda.

Toxicidad hepática e insuficiencia cardíaca

Se han notificado casos de toxicidad hepática (2 %), incluyendo algunos mortales durante el tratamiento con Carfilzomib. Carfilzomib puede causar elevaciones de las transaminasas séricas. Se deben controlar las enzimas hepáticas y la bilirrubina de manera regular durante el tratamiento con Carfilzomib, independientemente de los valores basales. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda.

Microangiopatía trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico (PTT/SUH), en pacientes que recibieron Carfilzomib. Algunos de estos eventos han sido fatales. Monitorear los signos y síntomas de PTT/ SUH. Si se sospecha el diagnóstico, suspender Carfilzomib y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/ SUH, se podrá reiniciar el tratamiento con Carfilzomib. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Carfilzomib en pacientes con experiencias previas de PTT/ SUH.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibieron Carfilzomib. El SEPR, anteriormente llamado síndrome de toxicidad reversible (SLR), es un desorden neurológico que puede presentar convulsiones, cefalea, letargo, confusión, ceguera, alteración de la conciencia, y otros trastornos visuales y neurológicos, junto con hipertensión, cuyo diagnóstico es confirmado por imágenes de resonancia magnética (RM). Discontinuar Carfilzomib si se sospecha de SEPR y evaluar. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con Carfilzomib en pacientes con experiencias previas de SEPR.

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 pueda causar inmunosupresión. Se debe considerar la LMP en cualquier paciente con signos o síntomas neurológicos nuevos o cambios en los preexistentes. Si se sospecha de LMP, discontinuar Carfilzomib e iniciar la evaluación de LMP, incluida la consulta de neurología.

Aumento de las toxicidades fatales y graves en combinación con metilán y prednisona en pacientes recién diagnosticados no elegibles para trasplante

En un ensayo clínico 855 pacientes con MM recién diagnosticado no elegibles para trasplante fueron aleatorizados para recibir Carfilzomib (20/38 mg/m² en infusión de 30 minutos 2 veces por semana durante 4 de cada ciclo de 6 semanas), metilán y prednisona (CMP) o bortezomib, metilán y prednisona (BMP). Se observó una mayor incidencia de reacciones adversas graves (7% frente a 4 %) y reacciones adversas graves (50 % frente a 42 %) en el brazo de CMP en comparación con BMP. Los pacientes del grupo de CMP tenían una mayor incidencia de reacciones adversas de cualquier grado que incluían insuficiencia cardíaca (11 % frente a 7 %), hipertensión (25 % frente a 8 %), insuficiencia renal aguda (14 % frente a 6 %) y disnea (16 % versus 9 %). Este estudio no cumplió con el objetivo primario de superioridad en la SLP para el brazo de CMP. Carfilzomib en combinación con metilán y prednisona no está indicado para pacientes con MM recién diagnosticado no elegibles para trasplante.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que recibieron Carfilzomib.

Se debe someter a todos los pacientes a un cribado para la detección del VHB antes de iniciar el tratamiento con Carfilzomib. En el caso de los positivos con serología positiva para el VHB, se debe considerar la profilaxis antiviral. Se debe controlar a estos pacientes para detectar los signos clínicos y de laboratorio de la reactivación del VHB durante el tratamiento y tras la finalización de este. Cuando sea necesario, se debe continuar con especialistas en el tratamiento de la infección por VHB. Se desconoce si es seguro reiniciar el tratamiento con Carfilzomib después de controlarse de manera adecuada la reactivación del VHB. Por lo tanto, la reanudación del tratamiento debe tratarse con expertos en el tratamiento del VHB.

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos

Carfilzomib es metabolizado principalmente a través de las actividades de las peptidasas y epóxido hidroxilasas 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 medicamentos.

Uso en Poblaciones Especiales

Pacientes de edad avanzada

De los 2387 pacientes de los estudios clínicos de Carfilzomib, el 51 % tenía 65 o más años, mientras que el 14 % 75 o más. La incidencia de los eventos adversos serios fue del 49 % en los pacientes <65 años, 58 % en los de 65 a 74 años y 63 % en los >75 años. De los 308 pacientes del Estudio 4 que recibieron CDD, el 47 % tenía 65 años o más, y el 9 % 75 años o más. Se observaron reacciones adversas fatales en la rama CDD en 6 % de los pacientes menores de 65 años, 14 % en los de 65 a 74 años y 14 % de los de 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre pacientes de edad avanzada y más jóvenes.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Carfilzomib en pacientes pediátricos aún no ha sido establecida.

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. La incidencia de eventos adversos graves fue mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave combinados (22/35 o 63 %) que en los con función hepática normal (3/11 o 27 %).

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Carfilzomib puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas en base a su mecanismo de acción y los hallazgos en animales. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas tratadas con Carfilzomib. Carfilzomib provocó pérdidas por implantación y disminución del peso fetal en conejas preñadas a la que se administró una dosis de alrededor del 40 % de la dosis clínica de 27 mg/m² basada en ASC. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas y a los hombres en edad fértil que eviten la paternidad durante el tratamiento con Carfilzomib. Advertir del potencial riesgo para el feto a las mujeres que están siendo tratadas con Carfilzomib. Si se administra Carfilzomib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está utilizando el medicamento, notificar a la paciente del potencial riesgo del feto.

Se debe realizar una prueba de embarazo en las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con Carfilzomib.

Advertir a las mujeres en edad fértil de utilizar métodos anticonceptivos efectivos o abstenerse de la actividad sexual para prevenir el embarazo durante el tratamiento con Carfilzomib y por al menos 6 meses luego de terminar con la terapia. Carfilzomib puede reducir la eficacia de anticonceptivos orales. Advertir a las mujeres en edad fértil de utilizar métodos anticonceptivos efectivos o abstenerse de la actividad sexual durante el tratamiento con Carfilzomib y por al menos 3 meses luego de terminar con la terapia.

Lactancia

No hay información respecto a la presencia de Carfilzomib o sus metabolitos en leche materna, los efectos sobre el lactante y si afecta la producción de leche. Basándose en sus propiedades farmacológicas no se puede excluir el riesgo en el lactante. Consecuentemente, como medida de precaución, la lactancia está contraindicada durante y por 2 semanas tras finalizar el tratamiento con Carfilzomib.

Fertilidad

Basado en el mecanismo de acción, Carfilzomib podría afectar la fertilidad femenina y masculina. No hay datos sobre el efecto sobre la fertilidad en humanos. Las pacientes en edad fértil (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 mes tras finalizar el tratamiento. Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento, si su pareja está embarazada o en edad fértil o utiliza métodos anticonceptivos efectivos. Carfilzomib puede reducir la eficacia de anticonceptivos orales.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

Carfilzomib tiene poco influencia en la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas. En los estudios clínicos se han observado efectos como fatiga, mareos, desorientación, visión borrosa, somnolencia y/o caída de la presión arterial que podrían alterar la capacidad para conducir máquinas. Se les debe aconsejar a los pacientes tratados con Carfilzomib que no conduzcan vehículos y no utilicen maquinaria en el momento que ellos experimenten alguno de estos síntomas.

Datos preclínicos de seguridad

Carfilzomib administrado por vía IV en ratas y conejas embarazadas durante el período de organogénesis no fue teratogénico a dosis hasta 2 mg/kg/día en ratas y 0,8 mg/kg/día en conejas. Carfilzomib no fue teratogénico en ninguna de las dosis ensayadas. En conejos, hubo un aumento en las pérdidas preimplantación a dosis >0,4 mg/kg/día, un aumento en las reacciones tempranas y en las pérdidas posimplantación, y una disminución del peso fetal a la dosis de 0,8 mg/kg/día. Las dosis de 0,4 y 0,8 mg/kg/día en conejos son aproximadamente 20 % y 40 %, respectivamente, de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m², basada en el ASC.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con Carfilzomib. Carfilzomib fue clastogénico en la prueba de aberración cromosómica in vitro en linfocitos sanguíneos periféricos. Carfilzomib fue mutagénico en la prueba de mutación bacteriana inversa in vitro (Ames) y fue no clastogénico en la prueba de micronúcleos de médula ósea de ratón in vivo.

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

Los monos a los cuales se les administró una dosis única por bolo intravenoso IV de Carfilzomib de 3 mg/kg aproximadamente 1,3 veces la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² en base al ASC presentaron hipotensión, frecuencia cardíaca elevada y niveles séricos de tropoina-T elevados.

La administración repetida de Carfilzomib por bolo IV de >2 mg/kg/dosis en ratas y 2 mg/kg/dosis en monos utilizando los cronogramas 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 (glomerulonefropatía, necrosis tubular, distensión) 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/m² en base al ASC. La dosis de 2 mg/kg/dosis en monos es aproximadamente equivalente a la dosis recomendada en humanos en base al ASC.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves que pueden ocurrir durante el tratamiento con Carfilzomib son:

Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, paro cardíaco, isquemia de miocardio, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, síndrome de sufrimiento respiratorio agudo, insuficiencia respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, disnea, hipertensión que incluye crisis hipertensivas, lesión renal aguda, síndrome de lais tumoral, reacción asociada a la infusión, hemorragia intracranial, hemorragia pulmonar, trombocitopenia, insuficiencia hepática, reactivación del virus de la hepatitis B, SEPR, microangiopatía trombótica y PTT/SUH. En ensayos clínicos con Carfilzomib, la toxicidad cardíaca y la disnea generalmente ocurrieron en una fase temprana en el transcurso del tratamiento con Carfilzomib. Las reacciones adversas más frecuentes (que aparecen en >20 % de los sujetos) fueron: anemia, fatiga, trombocitopenia, náuseas, diarrea, pirexia, disnea, infección del tracto respiratorio, tos y neutropenia.

Después de la dosis inicial de Carfilzomib de 20 mg/m², la dosis se incrementó a 27 mg/m² en el Estudio 5 y a 38 mg/m² en el Estudio 6. Una comparación de las reacciones adversas en los grupos de Carfilzomib de dexametasona (CD) del Estudio 2 frente al grupo Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (CLD) del Estudio 5 sugiere que puede haber una potencial relación entre la dosis y las siguientes reacciones adversas: insuficiencia cardíaca (CD 8,2 %; CLD 6,4 %), disnea (CD 30,9 %; CLD 22,7 %), hipertensión (CD 25,9 %; CLD 15,8 %) e hipertensión pulmonar (CD 1,3 %; CLD 0,8 %).

En el estudio 3, en el que se comparó la administración de Carfilzomib en combinación con daratumumab y dexametasona (CDD) frente al tratamiento con Carfilzomib en combinación con dexametasona (CD), los casos de fallecimiento por acontecimientos adversos ocurridos en los 30 días siguientes a la administración de la última dosis del representante del estudio representaron el 10 % de los pacientes del grupo de CDD frente al 5% de los pacientes del grupo de CD. La causa de muerte más común entre los pacientes de los dos grupos (CDD frente a CD) fueron las infecciones (5 % frente al 3 %). El riesgo de presentar acontecimientos adversos con desenlace mortal durante el tratamiento fue mayor entre los sujetos de > 65 años. Se han notificado acontecimientos adversos graves más frecuentes en el grupo de CDD y en un 48 % de los pacientes en el grupo de CD. Los acontecimientos adversos graves más frecuentes notificados en el grupo de CDD en comparación con el grupo de CD fueron anemia (2 % frente al 1 %), diarrea (2 % frente a 0 %), pirexia (4 % frente a 2 %), neumonía (12 % frente al 9 %), gripe (4 % frente al 1 %), sepsis (4 % frente al 1 %) y bronquitis (2 % frente al 0 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan a continuación según el sistema de clasificación de órganos y la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencias se determinaron a partir de la tasa bruta de incidencia notificada para cada reacción adversa en el conjunto de datos de un grupo de estudios clínicos (n = 3878). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro del sistema de clasificación de órganos y de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10 000 a < 1/10000)
Infecciones e infestaciones	Neumonía Infección del tracto respiratorio	Sepsis Infección pulmonar Gripe Herpes zóster* Infección del tracto urinario Bronquitis Gastroenteritis Infección vírica Neocitringitis Rinitis	Colitis por <i>Clostridium difficile</i> Infección por citomegalovirus Reactivación del virus de la hepatitis B	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al medicamento	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Neutropenia Anemia Linfopenia Leucopenia	Neutropenia febril	SUH PTT	Microangiopatía trombótica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipotasemia Apetito disminuido	Deshidratación Hipotasemia Hiponatremia Hipercalcemia Hipocalcemia Hipofosfatemia Hipercalcemia Hipoalbuminemia Hiperlipcemia		Síndrome de lais tumoral
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad Estado confusional		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Neurpatía periférica Cefalea	Parestesia Hipoestesia	Hemorragia intracranial Hemorragia cerebrovascular SEPR	
Trastornos oculares		Cataratas Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos		
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca Infarto de miocardio Fibrilación atrial Taquicardia Fración de eyección disminuida Palpitaciones	Paro cardíaco Cardiomiopatía Isquemia miocárdica Pacemaker Derrame pericárdico Taquicardia ventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Hipertensión Rubefacción	Crisis hipertensiva Hemorragia	Emergencia hipertensiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Embolia pulmonar Edema pulmonar Epistaxis Dolor orofaríngeo Difteria Sibilancias Hipertensión pulmonar	SDRA Insuficiencia respiratoria aguda Hemorragia pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial Neumonitis	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Diarrea Dolor abdominal Náuseas	Hemorragia gastrointestinal Dispepsia Dolor dental	Perforación gastrointestinal Pancreatitis aguda	
Trastornos hepatobiliares		Pirexia Astenia periférica Fatiga Escalofríos	Dolor torácico Dolor Reacciones en la zona de perfusión Enfermedad de tipo gipral Malestar general	Síndrome de distensión multigangliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Prurito Eritema Hiperhidrosis		Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda Dolor torácico Dolor en una extremidad Espasmos musculares	Dolor musculoesquelético Dolor torácico musculoesquelético Dolor óseo Mialgia Debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios	Creatinina elevada en sangre	Lesión renal aguda Insuficiencia renal Alteración de la función Disminución del aclaramiento renal de creatinina		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Edema periférico Astenia Fatiga Escalofríos	Dolor torácico Dolor Reacciones en la zona de perfusión Enfermedad de tipo gipral Malestar general	Síndrome de distensión multigangliar	
Exploraciones complementarias		Proteína C reactiva elevada Acido úrico elevado en sangre		
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Reacción asociada a una perfusión		

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio e isquemia miocárdica

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

En un Estudio 3, la incidencia general de trastornos cardíacos (de cualquier tipo y grado) en el subgrupo de pacientes con trastornos vasculares previos o hipertensión previa fue del 29,9 % frente al 19,8 % (CDD en comparación con CD) y del 30,6 % frente al 18,1 %, respectivamente. En lo que respecta a los eventos cardíacos mortales, la incidencia fue del 1,9 % frente al 0 % (CDD en comparación con CD) y del 1,5 % frente al 0 %, respectivamente. Ningún tipo de acontecimiento cardíaco explica la diferencia notificada entre los grupos CDD y CD en el subgrupo de pacientes con trastornos vasculares previos o hipertensión previa.

Disnea

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

Hipertensión incluyendo crisis hipertensivas

Han ocurrido casos de crisis hipertensivas (urgencia o emergencia hipertensiva) después de la administración de Carfilzomib. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. En los estudios clínicos, los aconte