

# Alcaf® Carfilzomib 60 mg

## Polvo liofilitizado para inyectable

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

### Composición:

Cada vial contiene: Carfilzomib 60 mg de polvo liofilitizado para inyectable.

Excipientes: dióxido cítrico anhídrico, sulfobutileter betá ciclodextrina sódica, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio. **Este medicamento es Libre de Gluten.**

### Acción terapéutica:

Agente antineoplásico. Código ATC: L01XX45.

### Indicaciones:

Alcaf® en combinación con lenalidomida y dexametasona o con dexametasona sola, está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o resistente, que hayan recibido de 1 a 3 líneas previas de tratamiento.

Alcaf® como agente único está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente que han recibido una o más líneas de terapia previa.

### Características Farmacológicas:

Alcaf® es un agente antineoplásico disponible únicamente para uso intravenoso. Es un polvo liofilitizado estéril de color blanco a blancuzco y se encuentra disponible en viales. Después de reconstituido, 1 mL de solución contiene 2 mg de Carfilzomib y 7 mg de sodio.

Carfilzomib es un tetrapéptido epóxido modificado, aislado como base libre cristalina. El nombre químico para Carfilzomib es (2S)-N-(S3)-(S4)-methyl-1-(R)-2-metiloxo-2-yl)-1-oxapentano-2-ylcarbamoyl)-2-feniletil)-2-(S)-2-(2-morfolinocetamido)-4-fenilbutanamido)-4- methilpentanamida.

Carfilzomib es una sustancia cristalina con un peso molecular de 719.9. La fórmula molecular es C40H-57N5O7. Carfilzomib es prácticamente insoluble en agua y muy poco soluble en condiciones ácidas.

### Mecanismo de acción

Carfilzomib es un tetrapéptido de la epoxicetona inhibidor del proteosoma que se une irreversiblemente a sitios activos del proteosoma 20S que contienen treonina N terminal, partícula del núcleo proteolítico dentro del proteosoma 26S. Presenta poca o ninguna actividad contra otras clases de proteasas.

Carfilzomib presenta actividades antiproliferativas y proapoptóticas *in vitro* en células cancerosas sólidas o hematológicas. En animales, Carfilzomib inhibió la actividad del proteosoma en sangre y tejidos y retrasó el desarrollo de los tumores en modelos de mieloma múltiple, hematológicos y tumores sólidos. *In vitro*, presentó mínima neurotoxicidad y mínima reacción a proteasas no proteosómicas.

### Farmacodinamia

La administración intravenosa de Carfilzomib resultó en la supresión de la actividad tipo quimiotripsina (CT-L) del proteosoma cuando se midió en sangre 1 hora después de la primera dosis. Las dosis de Carfilzomib ≥ 15 mg/m² con o sin lenalidomida y dexametasona indujeron una inhibición >80% de la actividad CT-L del proteosoma medida dentro de la primera hora de la administración. Adicionalmente, la administración intravenosa de Carfilzomib 20 mg/m² como agente único resultó en la inhibición promedio de las subunidades de polipeptídos de baja masa molecular (LMP2) y del complejo multicatáltico de endopeptidasa tipo-1 (MECL) del proteosoma en el rango del 26% al 41% al 49%, respectivamente. La inhibición del proteosoma se mantuvo durante un período mayor o igual a 48 horas luego de la dosis de Carfilzomib en cada semana de administración. Con dosis de 56 mg/m² se observó mayor inhibición de las unidades CT-L (>90%) comparada con las dosis de 15 a 20 mg/m², observándose asimismo inhibición de otras subunidades proteosómicas (LMP7, MECL1 y LMP2). Se observó una acción similar con las infusiones de 2, 10 y 30 minutos con dosis de 20 y 36 mg/m².

### Farmacocinética

Absorción: Los valores de Cmax y ABC luego de una dosis única por vía intravenosa de 27 mg/m² fue de 4232 ng/mL y 379 ng·hr/mL, respectivamente. Luego de dosis repetidas de Carfilzomib a 15 y 20 mg/m², el área bajo la curva (ABC) y la vida media fueron similares en los Días 1 a 15 o 16 del Ciclo 1, lo que sugiere que no hubo acumulación sistémica de Carfilzomib. Con dosis entre 20 y 36 mg/m², hubo un incremento dosis-dependiente en el ABC.

Después de una infusión de 30 minutos de una dosis de 56 mg/m², el ABC (CV%) media fue de 948 ng/mL (34%), el doble de lo observado después de una infusión de 2 a 10 minutos a una dosis de 27 mg/m² con una media (CV%) de 379 ng·hr/mL. La Cmax media fue de 2079 ng/mL.

A dosis entre 20 y 66 mg/m² hubo un incremento dependiente de la dosis en la exposición a cualquiera de las duraciones de infusión.

Distribución: El volumen de distribución promedio en condiciones estableas de una dosis de 20 mg/m² de Carfilzomib fue de 28 L. Cuando se analizó *in vitro*, la unión de Carfilzomib a las proteínas plasmáticas humanas promedió el 97% en el rango de concentración de 0,4 a 4 μM.

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

Eliminación: Luego de la administración por vía intravenosa de las dosis ≥15 mg/m², Carfilzomib fue rápidamente eliminado de la circulación sistémica con una vida media ≤ 1 hora el Día 1 del Ciclo 1. El clearance sistémico se encontró dentro del rango de 151 a 263 L/hora y excedió al flujo de sangre hepática, lo que sugiere que Carfilzomib fue eliminado, en su mayoría, por vía extrahepática. En 24 horas, aproximadamente 25% de la dosis administrada de Carfilzomib fue excretada en la orina como metabolitos. La excreción urinaria y fecal del compuesto original fue insignificante (0,3% de la dosis total).

### Poblaciones especiales

Edad y género: Se realizaron estudios que incluyeron pacientes hombres y mujeres de 35 a 87,6 años de edad, indicando que la farmacocinética de Carfilzomib no está influenciada por la edad ni el género.

Insuficiencia hepática: Un estudio farmacocinético evaluó 33 pacientes con neoplasias avanzadas en reciencia o en progresión (tumores sólidos; n = 31) o neoplasias hematológicas; n = 2), que tenían función hepática normal (bilirrubina < del límite superior normal [LSN]; aspartato aminotransferasa [AST] ≤ LSN, n = 10), insuficiencia hepática leve (bilirrubina > 1-5 x LSN o AST > LSN, pero bilirrubina ≤ LSN, n = 14), o insuficiencia hepática moderada (bilirrubina > 1-5 x LSN, cualquiera AST, n = 9). La farmacocinética de Carfilzomib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 x LSN y cualquiera AST). Carfilzomib, como agente único, se administró por vía intravenosa durante 30 minutos a 20 mg/m² los días 1 y 2 y a 27 mg/m² los días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1. Si era tolerado, los pacientes recibían 56 mg/m² al inicio del ciclo 2. El efecto de la función hepática basal no tuvo ningún efecto señalado en la exposición total sistémica (ABC final) de Carfilzomib tras la administración única o de dosis repetidas (la relación de la media geométrica en AUC final de una dosis de 27 mg/m² en el ciclo 1, día 16 para dosis insuficiencias leves y moderadas frente a la función hepática normal fue 144,4% y 126,1%, respectivamente; y a la dosis de 56 mg/m² en el ciclo 2, día 1 fue 144,7% y 121,1%). Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática basal leve o moderada, que presentaban tumores sólidos, hubo una mayor incidencia de acontecimientos adversos ≥ grado 3 o graves, comparado con sujetos con una función hepática normal.

Insuficiencia renal: Se realizó un estudio de farmacocinética en 50 pacientes con mieloma múltiple que habían presentado diversos grados de insuficiencia renal. Se clasificaron según su clearance de creatinina (ClCr) en los siguientes grupos: función normal (ClCr > 80 mL/min, n = 12), insuficiencia leve (ClCr 50-80 mL/min, n = 2); insuficiencia moderada (ClCr 30-49 mL/min, n = 10); insuficiencia grave (ClCr < 30 mL/min, n = 8); diálisis crónica (n = 8).

Se administró Carfilzomib como agente único por vía intravenosa durante 2 a 10 minutos, en dos días consecutivos por semana durante tres semanas (Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguido de un período de reposo de 12 días cada 28 días.

Los pacientes recibieron una dosis inicial de 15 mg/m², que se podría aumentar a 20 mg/m² al iniciar el Ciclo 2 si los 15 mg/m² hubieran sido tolerados correctamente en el Ciclo 1. En este estudio, el estado de la función renal no tuvo ningún efecto en el clearance o exposición de Carfilzomib luego de la administración de una dosis única o repetida.

Citocromo P450: En un estudio *in vitro* que utilizó microsomas de hígado humano, Carfilzomib mostró inhibición directa (Ki = 1,7 micromolar) y dependiente del tiempo (Ki = 11 micromolar) del citocromo humano CYP3A4/5. Los estudios *in vitro* indicaron que Carfilzomib no inducía los CYP1A2 y CYP3A4 humanos en los hepatocitos humanos recientemente cultivados. Los mecanismos logrados a partir del citocromo P450 desempeñaron un papel menor en el metabolismo general del Carfilzomib. Un ensayo clínico de 17 pacientes que utilizaban Midazolam por vía oral como una sonata CYP3A4 demostró que la farmacocinética de midazolam no se veía afectada por la administración concomitante de Carfilzomib. No se espera que Carfilzomib inhiba las actividades de CYP3A4/5 y/o afecte la exposición a los sustratos CYP3A4/5.

P-gp: Carfilzomib es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp). *In vitro*, Carfilzomib inhibió el transporte de flujo de la digoxina sustrato de la P-gp en 25% en un sistema monocapa Caco-2. Dado que Carfilzomib se administra por vía intravenosa y se metaboliza ampliamente, es poco probable que la farmacocinética de Carfilzomib se vea afectada por los inhibidores o inducidores P-gp.

### Datos preclínicos de seguridad

Carcinogénesis, mutagenesis y falta de fertilidad: No se realizaron estudios de carcinogénesis con Carfilzomib. Carfilzomib fue clastogénico en la prueba de aberración cromosómica *in vitro* de los linfocitos sanguíneos periféricos. Carfilzomib no fue mutagénico en la prueba de mutación bacteriana inversa (Ames) y no fue clastogénico en la prueba de micronúcleo de médula ósea de ratón en vivo.

No se realizaron estudios de fertilidad con Carfilzomib. No se observó efecto alguno en los tejidos reproductivos durante los estudios de toxicidad de 28 días de dosis repetidas realizados en ratas y monos o durante los estudios de toxicidad crónica de 6 meses para ratas y 9 meses para monos. Carfilzomib causó toxicidad embrionaria en conejos gestantes a dosis inferiores a las de los pacientes que recibieron la dosis recomendada. Carfilzomib administrado en ratas gestantes durante el período de organogénesis no fue teratogénico a dosis de hasta 2 mg/kg/día que es aproximadamente la mitad de la dosis recomendada de 27 mg/m² en humanos, basándose en el ASC.

Toxicología y/o farmacología animal: Los monos a los cuales se les administró una dosis única por bolo intravenoso de Carfilzomib de 3 mg/kg (aproximadamente 1,3 veces la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² en base a la superficie corporal) presentaron hipotensión, frecuencia cardíaca elevada y niveles séricos de troponina-T elevados. La administración repetida de Carfilzomib por bolo intravenoso de 2 mg/kg/dosis en ratas y 2 mg/kg/dosis en monos utilizando los cronogramas de dosificación similares a aquellos utilizados clínicamente resultó en la muerte a causa de toxicidad en el sistema cardiovascular (insuficiencia cardíaca, fibrrosis cardíaca, acumulación de líquido pericárdico, hemorragia/degeneración cardíaca), gastrointestinal (necrosis/hemorragia), renal (glomerulonefropatía, necrosis tubular, disfunción) y pulmonar (hemorragia inflamación).

La dosis de 2 mg/kg/dosis en ratas representa aproximadamente la mitad de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² en base a la superficie corporal. La dosis de 2 mg/kg/dosis en monos es aproximadamente equivalente a la dosis recomendada en humanos en base a la superficie corporal.

### Posología y modo de administración

Precauciones de la administración:

La administración de Carfilzomib debe realizarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de quimioterapia. Tener en cuenta esquema de administración si es como terapia combinada o si es monoterapia.

### Hidratación y control de fluidos y electrolitos.

Especialmente en los pacientes con mayor riesgo de lesión renal o de toxicidad renal, se debe mantener buena hidratación antes de comenzar con la primera dosificación. Controlar individualmente si hay sobrecarga de volumen o necesidad de hidratación en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca previa o con riesgo de insuficiencia cardíaca.

Es conveniente controlar la potesemia y electrolitos mensualmente o con más frecuencia durante la administración de Carfilzomib, según el tratamiento concomitante y la asociación de comorbilidades.

### Premedicación:

De **dexametasona**: administrar la dosis recomendada (según esquema de tratamiento) oral o intravenosa por los menos 30 minutos (pero no más de 4 horas) antes de la infusión de cada dosis de Alcaf® durante el ciclo 1, para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Vuelva a administrar la premedicación con dexametasona si estos síntomas suceden en los ciclos subsiguientes.

**Cálculo de dosis:** La dosificación se determina de acuerdo a la superficie corporal basal (ASC) hasta un valor de 2,2 m², sin ajustar valores superiores a esta superficie. No realizar ajustes de dosis por peso corporal mayor o menor al 20%.

**Administración:**

Alcaf® se administra por vía endovenosa, como perfusión durante 10 o 30 minutos en dos días consecutivos (según el régimen de dosis de Carfilzomib). No administrar en forma de bolo. Se recomienda enjuagar la vía de administración intravenosa con solución salina normal o dextroso al 5% inmediatamente antes y después de la administración de Alcaf®. No mezclar Alcaf® con otros productos medicinales ni administrarlo por medio de infusión con otros productos medicinales. Se deberá enjuagar la línea de administración intravenosa con una solución salina normal o con solución de dextrosa inyectable al 5% inmediatamente antes y después de la administración de Carfilzomib.

### Dosificación recomendada

#### \*Alcaf® como terapia combinada:

Esquema de administración de Carfilzomib+dexametasona+lenalidomida (2 veces a la semana 20/27 mg/m² en infusión de 10 minutos).

Administrar Alcaf® intravenoso como infusión de 10 minutos, en dos días consecutivos cada semana, durante 3 semanas seguidas al mes, con un período de reposo de 12 días.

La dosis inicial de Alcaf® es de 20 mg/m², (dosis máxima 44 mg) en los días 1 y 2 del primer ciclo. Si fue bien tolerado, a partir de la segunda semana del ciclo 1 se administran dosis de 27 mg/m² (27 mg en el día 8 y 27 mg en el día 9, con un máximo de 60 mg por dosis).

Se continúa con la administración semanal de dos días seguidos cada semana, durante 3 semanas al mes (días N° 1 y 2; 8 y 9; 15 y 16) descansando luego durante 12 días (días 17 a 28). Se considera que cada ciclo de 28 días corresponde a un ciclo de tratamiento.

Premedicar con 8 mg de dexametasona oral o intravenosa 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de Alcaf® en el ciclo 1, luego cuando se considere necesario para prevenir reacciones a la infusión.

El tratamiento puede continuar hasta que ocurra progresión o toxicidad inaceptable.

#### Table 4: Esquema de administración de Carfilzomib como monoterapia 20/27 mg/m²

Ciclo:	Ciclo 1											
	Semana	1	2	3-7	8	9	10-14	15	16	17-21	22	23-28
Días	1	2	3-7	8	9	10-14	15	16	17-21	22	23	28
Alcaf® (Carfilzomib) mg/m²	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-	-
Dexametasona mg	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
Lenalidomida mg diarios	25	25	25	25	25	25	25	25	25	-	-	-

#### Ciclo: Ciclo 2-12

Ciclo:	Ciclo 1											
	Semana	1	2	3-7	8	9	10-14	15	16	17-21	22	23-28
Días	1	2	3-7	8	9	10-14						

filizomib. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se recomienda controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento. Todos los pacientes deben ser evaluados de forma rutinaria para detectar hipertensión mientras se les administra Carfilzomib y deben ser tratados según sea necesario. Si la hipertensión no se puede controlar, la dosis de Carfilzomib se debe reducir. En el caso de crisis hipertensivas, suspender Carfilzomib hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar si se debe reincorporar Carfilzomib en función de la evaluación del beneficio/riesgo.

**Insuficiencia renal aguda:** Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que recibieron Carfilzomib. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se notificaron casos de insuficiencia renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple en recidiva avanzada y refractorio que recibieron Carfilzomib en monoterapia. En estudios clínicos de fase 3, la incidencia de efectos adversos de insuficiencia renal aguda fue mayor en sujetos con un aclaramiento de creatinina basal menor, que entre sujetos con un aclaramiento de creatinina basal mayor. El aclaramiento de creatinina fue estable con el tiempo para la mayoría de los pacientes. Se debe controlar la función renal por lo menos mensualmente o de acuerdo con las guías aceptadas de la práctica clínica, especialmente en pacientes con menor aclaramiento de creatinina basal. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda.

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

**Reacciones a la infusión:** Se han notificado casos de reacciones a la infusión, entre ellas reacciones potencialmente mortales, en pacientes que recibieron Carfilzomib. Los síntomas pueden incluir fiebre, escalofríos, artralgia, migraña, congestión facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad para respirar, hipotensión, síncope, opresión en el pecho o angina de pecho. Estas reacciones pueden aparecer inmediatamente o hasta 24 horas después de la administración de Carfilzomib. Se debe administrar dexametasona antes de Carfilzomib para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones.

**Hemorragia y trombocitopenia:** Se han notificado casos de hemorragia (p. ej., hemorragia gastrointestinal, pulmonar e intracranial) en pacientes tratados con Carfilzomib, asociados con frecuencia a trombocitopenia. Algunos de ellos han sido mortales.

Carfilzomib produce trombocitopenia con nadir plaquetario observado en el día 8 o el día 15 de cada ciclo de 28 días, con recuperación del recuento plaquetario basal al iniciar el nuevo ciclo. Se debe controlar con frecuencia los recuentos plaquetarios durante el tratamiento con Carfilzomib. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda.

**Tránsito venoso:** Se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar con desenlaces mortales en pacientes que recibieron Carfilzomib. Se debe hacer un seguimiento estrecho en aquellos pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluidas trombosis previas. Se debe actuar para intentar reducir todos los factores de riesgo modificables (p. ej., tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se debe prestar atención a la administración concomitante de otros agentes que puedan incrementar el riesgo de trombosis (p. ej., agentes antitrombóticos o terapia hormonal sustitutiva). Se advierte a pacientes y médicos que presten especial atención a la aparición de signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe instruir a los pacientes sobre cómo solicitar ayuda médica si desarrollan síntomas como dificultad respiratoria, dolor torácico, hemoptisis, dolor o hinchazón en piernas o brazos.

Se deben considerar medidas profilácticas antitrombóticas en base a una evaluación individual del balance beneficio/riesgo.

**Toxicidad hepática:** Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales. Carfilzomib puede causar elevaciones de las transaminasas séricas. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda. Se deben controlar con regularidad los enzimas hepáticos y la bilirrubina al inicio del tratamiento y mensualmente durante el tratamiento con Carfilzomib, independientemente de los valores iniciales.

**Púrpura trombocitopénica trombótica/ Síndrome urémico hemolítico (PTT/SUH):** Se han notificado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico (PTT/SUH) en pacientes que recibieron Carfilzomib. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se debe controlar los signos y síntomas de PTT/SUH. Si se sospecha el diagnóstico, se debe suspender Carfilzomib y evaluar los pacientes con posible PTT/SUH. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SUH, se puede reincorporar Carfilzomib. Se desconoce la seguridad del reinicio del tratamiento con Carfilzomib en pacientes que anteriormente padecieron PTT/SUH.

**Síndrome de encelalopatía posterior reversible:** Se han notificado casos de síndrome de encelalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibían Carfilzomib. SEPR, anteriormente denominado síndrome de leucoescleropatía posterior reversible (SLPR), es un trastorno neurológico raro, que puede producir convulsiones, cefaleas, letargos, 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 SEPR. Se desconoce la seguridad del reinicio del tratamiento con Carfilzomib en pacientes que anteriormente padecieron SEPR.

**Anticoncepción:** Las pacientes en edad fértil (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento. Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento. Si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos, Carfilzomib puede reducir la eficacia de anticonceptivos orales. **Contenido en sodio:** Este medicamento contiene 0,3 mmol (7 mg) de sodio por ml de solución reconstituida, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Carfilzomib se metaboliza principalmente por la vía de la peptidasa y de la epóxido hidrolasa y, en consecuencia, es poco probable que el perfil farmacocinético de Carfilzomib se vea afectado por la administración concomitante de inhibidores e inducidores del citocromo P450.

Según estudios *in vitro*, Carfilzomib no provoca la inducción de CYP3A4 en hepatocitos humanos cultivados. En un ensayo clínico en el que se utilizó midazolam oral como sonido de la CYP3A, realizado con Carfilzomib a una dosis de 27 mg/m<sup>2</sup> (perfusión de 2-10 minutos), se demostró que la farmacocinética de midazolam no se vio afectada por la administración concomitante de Carfilzomib, indicando que no se espera que Carfilzomib inhiba el metabolismo del sustrato de CYP3A4 y no sea inductor de CYP3A4 en seres humanos. No se realizó ningún ensayo clínico con dosis de 56 mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, se desconoce si Carfilzomib induce CYP1A2, C28, C29, C219 y 2B6 en concentraciones terapéuticas. Se debe observar con precaución cuando Carfilzomib se combina con medicamentos que son sustrato de estas enzimas, como anticonceptivos orales. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo (también consultar la ficha técnica actual de lenalidomida), se debe utilizar un método alternativo para anticoncepción efectiva, en caso de que el paciente use anticonceptivos orales.

Carfilzomib no inhibe CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2D6 *in vitro*, por lo que no se espera que influya la exposición de medicamentos que son sustratos de estas enzimas como resultado de la inhibición.

Carfilzomib es una glicoproteína P (P-gp) pero no un sustrato del BCRP. No obstante, Carfilzomib se administra por vía intravenosa y se metaboliza ampliamente, por lo que es poco probable que el perfil farmacocinético de Carfilzomib se vea afectado por los inhibidores o inducidores de la P-gp o BCRP. *In vitro*, en concentraciones (3 μM) más bajas que las esperadas a dosis terapéuticas, Carfilzomib inhibe el transporte de flujo de la digoxina, un sustrato de P-gp, por 25%. Se debe observar con precaución cuando Carfilzomib se combina con sustratos de P-gp (por ejemplo, digoxina, colchicina).

Carfilzomib inhibe la OATP1B1 *in vitro* con un IC<sub>50</sub> de 2.01 μM, mientras que se desconoce si Carfilzomib puede o no inhibir a nivel sistémico otros transportadores OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 y BSEP. Carfilzomib no inhibe la UGT2B7 humana pero inhibe la UGT1A1 humana con un IC<sub>50</sub> de 5.5 μM. No obstante, tomando en consideración la eliminación rápida notada en la concentración sistémica, el riesgo de tener interacciones clínicamente relevantes con sustratos de OATP1B1 y UGT1A1 es probablemente bajo.

**Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres:** Las pacientes en edad fértil tratadas con Carfilzomib (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta el mes posterior al finalizado.

No se puede excluir que la eficacia de los anticonceptivos orales se pueda reducir durante el tratamiento con Carfilzomib. Además, debido a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos asociados a Carfilzomib, las mujeres deben evitar el uso de anticonceptivos hormonales asociados con riesgo de trombosis durante el tratamiento con Carfilzomib. Si algún paciente actualmente está utilizando anticonceptivos orales o algún método de anticoncepción hormonal asociado con riesgo de trombosis, el paciente debe cambiar a un método alternativo de anticoncepción efectiva.

**Embarazo:** Categoría D: No hay datos relativos al uso de Carfilzomib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Carfilzomib puede producir efectos perjudiciales en el feto si se administra a una mujer embarazada. No se debe usar Carfilzomib durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere claramente el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza Carfilzomib durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras utiliza este medicamento, se le debe advertir de los riesgos potenciales para el feto.

**Presentaciones:** 1 vial de un solo uso de Alcaf®, polvo liofilitizado para inyectable.

**Condiciones de conservación y almacenamiento:** Conservar en heladera, entre 2°C y 8°C.

Conervación de la forma reconstituida: La solución reconstituida en vial o bolsa intravenosa es estable desde el punto fisiológico: 24 horas a temperatura 2-8°C y 4 horas a temperatura 25°C, realizada en condiciones ósepticas. De lo contrario administrar inmediatamente.

**Lactancia:** Se desconoce si Carfilzomib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Basándose en

sus propiedades farmacológicas, no se puede excluir el riesgo en el lactante. Consecuentemente, como medida de precaución, la lactancia está contraindicada durante y por lo menos 2 días tras finalizar el tratamiento con Carfilzomib.

**Fertilidad:** No se han realizado estudios de fertilidad en animales.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Alcaf® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

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

#### Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad: Las reacciones adversas graves que pueden ocurrir durante el tratamiento con Carfilzomib son: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, parada cardíaca, 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 lisis tumoral, reacción asociada a una perfusión, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracranal, hemorragia pulmonar, trombocitopenia, insuficiencia hepática, SEPR, microangiopatía trombótica y PTTSUH.

En ensayos clínicos con Carfilzomib, la toxicidad cardíaca y la disnea generalmente ocurrieron en una fase temprana en el transcurso del tratamiento con Carfilzomib. Las reacciones adversas más frecuentes (que aparecieron en > 20% de los sujetos) fueron: anemia, fatiga, trombocitopenia, náuseas, diarrea, pirexia, disnea, infeción del tracto respiratorio, los y neutropenia.

Después de la dosis inicial de Carfilzomib de 20 mg/m<sup>2</sup>, la dosis se incrementó a 27 mg/m<sup>2</sup> y a 56 mg/m<sup>2</sup> en estudios clínicos. Una comparación de las reacciones adversas ocurridas en el grupo de Carfilzomib y dexametasona (Cd) frente al grupo Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (CLD) 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 (CD25.9%; CLD15.8%) e hipertensión pulmonar (CD1.3%; CLD 0.8%).

Las reacciones adversas se presentan a continuación según el sistema de clasificación de órganos y la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se determinaron a partir de la tasa bruta de incidencia notificada para cada reacción en el conjunto de datos de un grupo de estudios clínicos (n = 2.944). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro del sistema de clasificación de órganos y de frecuencia:

**Infecciones e infestaciones:** Muy frecuentes: Neumonía e Infección del tracto respiratorio. Frecuentes: Sepsis, Infección pulmonar, Gripe, Herpes zóster\*, Infección del tracto urinario, Bronquitis, Gastroenteritis, Infección vírica, Nasofaringitis, Rinitis. Poco frecuentes: Colitis por Clostridium difficile.

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

**Trastornos del sistema inmunológico:** Poco frecuentes: Hipersensibilidad al medicamento

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Muy frecuentes: Trombocitopenia, Neutropenia, Anemia, Linopenia, Leucopenia. Frecuentes: Neutropenia febril. Poco frecuentes: Síndrome urémico hemolítico. Raras: PT, microangiopatía trombótica.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Muy frecuentes: Hipopotasemia, Hiperglucemia, Apetito disminuido. Frecuentes: Deshidratación, Hipopotasemia, Hipomagnesemia, Hipofluidremia, Hipercalcemia, Hipofosfatemia, Hipercalcemia, Hipocalcemia, Hipofosfatemia. Poco frecuentes: Síndrome de lisis tumoral.

**Trastornos psiquiátricos:** Muy frecuentes: Insomnio. Frecuentes: Ansiedad, Estado Confusional.

**Trastornos del sistema nervioso:** Muy frecuentes: Mareos, Neuropatía periférica, Cefalea. Frecuentes: Paroxismo, Hipocinesia. Poco frecuentes: Hemorragia intracranal, Accidente cerebrovascular. Raras: SEPR (Síndrome de Encelalopatía posterior reversible).

**Trastornos oculares:** Frecuentes: Cataratas, Visión borrosa

**Trastornos del oído y del laberinto:** Frecuentes: Acúfenos.

**Trastornos cardíacos:** Frecuentes: Insuficiencia cardíaca, Infarto de miocardio, Fibrilación atrial, Taquicardia, Fracción de eyeción disminuida, Palpitaciones. Poco frecuentes: Paro cardíaco, Isquemia miocárdica, Pericarditis, Derrame pericárdico.

**Trastornos gastrointestinales:** Muy frecuentes: Vómitos, Diarrea, Estreñimiento, Dolor abdominal, Náuseas. Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal, Dispepsia, Dolor dental. Poco frecuentes: Perforación gastrointestinal.

**Trastornos hepáticos:** Frecuentes: Aumento de la oalana aminotransferasa, Aumento de la aspartato aminotransferasa, Gamma-glutamilitransferasa incrementada, Hiperbilirrubinemia. Poco frecuentes: Insuficiencia hepática, Colestasis.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Frecuentes: Eritema, Prurito, Eritema, Hiperhidrosis.

**Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo:** Muy frecuentes: Dolor de espalda, Artralgia, Dolor en una extremidad, Espasmos musculares. Frecuentes: Dolor musculosquelético, Dolor torácico musculosquelético, Dolor óseo, Mialgia, Dolor muscular.

**Trastornos renales y urinarios:** Muy frecuentes: Creatinina elevada en sangre. Frecuentes: Lesión renal aguda, Insuficiencia renal, Alteración renal, Disminución del aclaramiento renal de creatinina.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Muy frecuentes: Pirexia, Edema periférico, Astenia, Fatiga, Escalofríos. Frecuentes: Dolor torácico, Dolor, Reacciones en la zona de perfusión, Enfermedad de tipo gripal, Malestar general. Poco frecuentes: Síndrome de disfunción multorgánica.

**Exploraciones complementarias:** Frecuentes: Proteína C reactiva elevada, Ácido úrico elevado en sangre. Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Frecuentes: Reacción asociada a una perfusión.

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

**Reacciones adversas seleccionadas:**

**Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio e isquemia miocárdica.** La insuficiencia cardíaca se notificó en aproximadamente el 7% (grado de grado 3). Infarto de miocardio en 2% de los pacientes (1,5% grado ≥3). Isquemia miocárdica 1% (1% ≥3 grado 3).

La mayoría de los eventos se produjeron dentro de los primeros 5 ciclos.

**Disnea:** Se comunicó disnea en 30% de los pacientes (< 5% de los sujetos presentaron grado ≥ 3), la mayoría durante los primeros 3 ciclos de tratamiento.

**Hipertensión incluyendo crisis hipertensivas:** Se informó hipertensión en un 20% de los pacientes, (7,5% grado 3), con crisis >0,5%.

**Trombocitopenia:** Se notificó trombocitopenia en un 34% de los pacientes en estudios clínicos. 20% grado ≥3. Se atribuye al efecto de Carfilzomib inhibiendo la formación de plaquetas de los megacaríocitos, teniendo un nadir hasta el día 8 a 15 de cada ciclo recuperándose normalmente hacia el próximo ciclo.

**Eventos tromboembólicos venosos:** Se han notificado casos de eventos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar con desenlace mortal. En los estudios clínicos se reportaron 15,6% de casos en el grupo CLD y en el 9% del grupo LD. Los episodios de grado 3 y mayores fueron del 5,6% y 3,9% respectivamente. En otro estudio se comparó Carfilzomib con dexametasona (CD) versus Bortezomib con dexametasona (BD) resultando incidencia de 12,5% vs. 3,3% y grado 3 o mayor en 3,5% vs. 1,8% respectivamente.

Carfilzomib es una glicoproteína P (P-gp) pero no un sustrato del BCRP. No obstante, Carfilzomib se administra por vía intravenosa y se metaboliza ampliamente, por lo que es poco probable que el perfil farmacocinético de Carfilzomib se vea afectado por los inhibidores o inducidores de la P-gp o BCRP. *In vitro*, en concentraciones (3 μM) más bajas que las esperadas a dosis terapéuticas, Carfilzomib inhibe el transporte de flujo de la digoxina, un sustrato de P-gp, por 25%. Se debe observar con precaución cuando Carfilzomib se combina con sustratos de P-gp (por ejemplo, digoxina, colchicina).

Carfilzomib inhibe la OATP1B1 *in vitro* con un IC<sub>50</sub> de 2.01 μM, mientras que se desconoce si Carfilzomib puede o no inhibir a nivel sistémico otros transportadores OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 y BSEP. Carfilzomib no inhibe la UGT2B7 humana pero inhibe la UGT1A1 humana con un IC<sub>50</sub> de 5.5 μM. No obstante, tomando en consideración la eliminación rápida notada en la concentración sistémica, el riesgo de tener interacciones clínicamente relevantes con sustratos de OATP1B1 y UGT1A1 es probablemente bajo.

**Anticoncepción:** Las pacientes en edad fértil tratadas con Carfilzomib (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta el mes posterior al finalizado.

No se puede excluir que la eficacia de los anticonceptivos orales se pueda reducir durante el tratamiento con Carfilzomib. Además, debido a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos asociados a Carfilzomib, las mujeres deben evitar el uso de ant