



Los últimos 4 meses) o signos o síntomas de insuficiencia cardiaca de clase III o IV de la NYHA, antecedentes recientes de infarto de miocardio (en los últimos 30 días) y en pacientes con angina o arritmia no controlada, se debe someter a una evaluación médica completa, antes de empezar el tratamiento con Carfilzomib. Esta evaluación debe optimizar el estatus del paciente, con atención particular en el control de la presión arterial y la gestión de los líquidos. Posteriormente, los pacientes se deben tratar con precaución y permanecer bajo estrecho seguimiento.

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

**Toxicidad pulmonar:** pacientes que recibían Carfilzomib, presentaron síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), insuficiencia respiratoria aguda y neumopatía infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se debe evaluar y suspender Carfilzomib hasta que estos acontecimientos se hayan resuelto y considerar si es conveniente reiniciar Carfilzomib en función de la evaluación del balance beneficio/riesgo.

**Hipertensión pulmonar:** se ha notificado hipertensión pulmonar en pacientes tratados con Carfilzomib. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se debe evaluar según corresponda. Suspender Carfilzomib en caso de hipertensión pulmonar hasta la resolución o la recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar Carfilzomib en función de la evaluación del balance beneficio/riesgo.

**Disnea:** frecuentemente se ha notificado disnea en pacientes tratados con Carfilzomib. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo insuficiencia cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender Carfilzomib en caso de disnea de grado 3 y 4 hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar Carfilzomib en función de la evaluación del beneficio/riesgo.

**Hipertensión:** se ha observado hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con Carfilzomib. 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 reiniciar 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 recaída avanzado y refractario 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 día 1 y en los días 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, mialgia, congestión facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad para respirar, hipotensión, síncope, opresión en el pecho o angina de pecho. Estas reacciones pueden aparecer inmediatamente o hasta 24 horas después de la administración de 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 (por ej. hemorragia gastrointestinal, pulmonar e intracraeal) 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.

**Tromboembolia venosa:** 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 (por ej. tabagismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se debe prestar atención a la administración concomitante de otros agentes que puedan incrementar el riesgo de trombosis (por ej, agentes eritropoéticos 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 las enzimas hepáticas y la bilirrubina al inicio del tratamiento y mensualmente durante el tratamiento con Carfilzomib, independientemente de los valores iniciales.

**Microangiopatía trombótica:** 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 deben 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 reiniciar Carfilzomib. Se desconoce la seguridad del reinicio del tratamiento con Carfilzomib en pacientes que anteriormente padecieron PTT/SUH.

**Aumento de toxicidades fatales y grave en combinación con melfalan y prednisona en pacientes no elegibles para trasplante recién diagnosticados:** se observó mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% vs 4%) y reacciones adversas graves (50% vs 42%) en pacientes que recibieron Carfilzomib, melfalan y prednisona (Cmp) que en pacientes aleatorizados a recibir bortezomib, melfalan y prednisona (Bmp) en un estudio clínico llevado a cabo en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico no elegibles para trasplante. La dosis administrada de Carfilzomib fue de 20/36mg/m<sup>2</sup> en infusión de 30 minutos, 2 veces por semana, durante 4 semanas de c/ciclo de 5 semanas). Se observó que los pacientes que recibieron Cmp tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas de cualquier grado que incluyeron insuficiencia cardiaca (11% vs 4%), hipertensión (25% vs 8%), insuficiencia renal aguda(14% vs 6%) y disnea(18% vs 9%). Dicho estudio no demostró superioridad en SLP para la rama Cmp. Carfilzomib (en el mencionado esquema) no está indicado para pacientes con mieloma de reciente diagnóstico no elegibles para trasplante.

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

**Reactivación del Virus de la Hepatitis B (VHB):** se han reportado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que reciben 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 pacientes con serología positiva para el VHB, se debe considerar la profilaxis antiviral. Se debe supervisar a estos pacientes para detectar los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento y tras su finalización. Cuando sea necesario, se debe consultar con especialistas en el tratamiento de la infección por VHB. Se desconoce si es seguro reanudar el tratamiento con Carfilzomib después de controlar de manera adecuada la reactivación del VHB. Por lo tanto, la reanudación del tratamiento debe ser analizada por expertos en el tratamiento del VHB.

**Leuco encefalopatía Multifocal Progresiva:** se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que reciben Carfilzomib y que habían recibido tratamiento inmunosupresor previamente o de forma concomitante. Como parte del diagnóstico diferencial de los trastornos del sistema nervioso central, se debe controlar a los pacientes que reciben Carfilzomib para detectar cualquier signo y síntoma neurológico, cognitivo o conductual, ya sea nuevo o que haya empeorado, que pueda ser indicativo de LMP.

Si se sospecha de LMP, se debe suspender de forma temporal la administración del tratamiento hasta que un especialista descarte la LMP con la prueba diagnóstica que corresponda. Si se confirma la LMP, se debe discontinuar de manera definitiva el tratamiento con Carfilzomib.

**Anticoncepción:** 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, y 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 inductores 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 sonda 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 CYP3A4/5 y no sea inductor de CYP3A4 en seres humanos. Se no realizó ningún ensayo clínico con dosis de 36 mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, se desconoce si Carfilzomib induce CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 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 inductores de la P-gp o BCRP. *In vitro*, en concentraciones (3 µM) más bajas que las usadas 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 50 = 2,01 µM, mientras 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 50 de 5,5 µM. No obstante, tomando en consideración la eliminación rápida de Carfilzomib, que 5 minutos tras la finalización de la perfusión presenta una disminución rápida notable en la concentración sistémica, el riesgo de tener interacciones clínicamente relevantes con sustratos de OATP1B1 y UGT1A1 es probablemente bajo.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

Se sugiere realizar prueba de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con Carfilzomib.

**Anticoncepción**

*Mujeres en edad fértil:* las pacientes en edad fértil tratadas con AlcaF<sup>®</sup> deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta el mes posterior a finalizarlo.

*Hombres:* recomiendo a los hombres con parejas sexuales femeninas con potencial reproductivo, que utilicen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con AlcaF<sup>®</sup> y durante al menos 3 meses después de completar la última dosis.

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 realmente 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 eficaz.

Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a su finalización, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos.

**Embarzo:** *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 AlcaF<sup>®</sup> durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere claramente al riesgo potencial para el feto. Si se utiliza AlcaF<sup>®</sup> 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.

Lenalidomida es estructuralmente similar a talidomida. Talidomida es una sustancia activa conocida por la teratogénesis en humanos, que causa graves defectos potencialmente mortales en recién nacidos. Si se usa lenalidomida durante el embarazo, es de esperar un efecto teratogénico de lenalidomida en humanos. Las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo para lenalidomida se deben cumplir sin excepciones a menos que existan indicios fiables de que la paciente no sea fértil. Por favor, consulte la ficha técnica actual de lenalidomida.

**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 AlcaF<sup>®</sup>.

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

Basado en su mecanismo de acción, podría tener efectos en la fertilidad masculina o femenina. No hay datos sobre su efecto en la fertilidad humana.

**Uso pediátrico:** no se ha determinado la seguridad y eficacia de Carfilzomib en pacientes pediátricos.

**Uso pacientes de edad avanzada:** en general, en los estudios clínicos con Carfilzomib la incidencia de determinados acontecimientos adversos (incluidas arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca disnea, leucopenia y trombocitopenia) fue superior en pacientes de >75 años que en pacientes de <75 años.

De los 2387 pacientes en estudios clínicos de Carfilzomib 51% tenían 65 años o más, mientras que el 14% tenían 75 años o más. La incidencia de reacciones adversas fue del 49% en los pacientes menores de 65 años, del 58% en pacientes de 65 a 74 años, y del 63% en pacientes de 75 años o más. De los 308 pacientes en el estudio que Carfilzomib fue combinado con daratumumab y dexametazona de quienes recibieron CDd, el 47% tenía 65 años o más, mientras que el 9% tenía 75 años o más. Se produjeron reacciones adversas fatales en la rama dCd en el 6% de los pacientes de menos de 65 años, en el 14% de los pacientes entre 65 y 74 años, y en el 14% de los pacientes de 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre los pacientes mayores y jóvenes.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** reduzca la dosis de AlcaF<sup>®</sup> un 25% en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total de 1 a 1,5 LSN y cualquier AST o bilirrubina total ≤LSN y AST>LSN) o moderada (bilirrubina total >1,5 a 3 LSN y cualquier AST). No hay dato recomendada en pacientes con insuficiencia hepática severa. La incidencia de eventos adversos serios fue mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave combinados que en los pacientes con función hepática normal.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** AlcaF<sup>®</sup> tiene poca influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se ha observado fatiga, mareo, desvanecimiento, visión borrosa, somnolencia y/o disminución 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 padezcan cualquiera de estos síntomas.

**REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen del perfil de seguridad:** las reacciones adversas clínicamente significativas que pueden ocurrir durante el tratamiento con Carfilzomib (que se detallan en la sección advertencias) son: insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, paro cardíaco, isquemia de miocardio, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, síndrome de distrés respiratorio agudo, insuficiencia respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, disnea, hipertensión que incluye crisis hipertensivas, lesión renal aguda, síndrome de lisis tumoral, reacción aguda a la infusión, hemorragias, trombocitopenia, eventos tromboíticos venosos, insuficiencia hepática, SEPR, microangiopatía trombótica y PTT/SUH.

En ensayos clínicos con Carfilzomib, la toxicidad cardiaca 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, infección del tracto respiratorio, tos 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 cardiaca (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 clínico 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 tratamiento del estudio representaron un 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 en un 56% de los pacientes en el grupo de Cd y en un 46% de los pacientes en el grupo de Cd. Los acontecimientos adversos graves más frecuentes notificados en el grupo de Cd en comparación con el grupo de Cd fueron anemia (2% frente al 1%), diarrea (2% frente al 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 a 0%).

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 = 3.878). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro del sistema de clasificación de órganos y de frecuencia (my frequencies: >1/100 ; frecuentes: ≥1/100 a <1/10; poco frecuentes: ≥1/1.000 a <1/100.000 a <1/1.000).

**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 viral, nasofaringitis, rinitis. *Poco frecuentes:* colitis por *Clostridium difficile*, infección por citomegalovirus, reactivación del virus de la hepatitis B.

*\*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, linfopenia, leucopenia. *Frecuentes:* neutropenia febril. *Poco frecuentes:* síndrome urémico hemolítico, PTT. *Raras:* microangiopatía trombótica.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** *Muy frecuentes:* hipopotasemia, hiperglucemia, apetito disminuido. *Frecuentes:* deshidratación, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipercalcemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hiperuricemia, hipocalcemia. *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:* parestesia, hipostesia. *Poco frecuentes:* hemorragia intracraeal, accidente cerebrovascular. *Raras:* SEPR (Síndrome de Encefalopatía posterior reversible).

**Trastornos oculares:** *Frecuentes:* cataratas, visión borrosa

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

**Trastornos cardíacos:** *Frecuentes:* insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, fibrilación atrial, taquicardia, fracción de eyección disminuida, palpitaciones. *Poco frecuentes:* paro cardíaco, cardiomiopatía, isquemia miocárdica, pericarditis, derrame pericárdico, taquicardia ventricular.

**Trastornos vasculares:** *Muy frecuentes:* hipertensión. *Frecuentes:* trombosis venosa profunda, hipotensión, rubefacción. *Poco frecuentes:* crisis hipertensiva, hemorragia. *Raras:* emergencia hipertensiva.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** *Muy frecuentes:* disnea, tos. *Frecuentes:* embolia pulmonar, edema pulmonar, epistaxis, dolor orofaríngeo, disfonía, sibilancias, hipertensión pulmonar. *Poco frecuentes:* SDRA, insuficiencia respiratoria aguda, hemorragia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

**Trastornos gastrointestinales:** *Muy frecuentes:* vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas. *Frecuentes:* hemorragia gastrointestinal, dispepsia, dolor dental. *Poco frecuentes:* perforación gastrointestinal, pancreatitis aguda.

**Trastornos hepatobiliares:** *Frecuentes:* aumento de la alamina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, gamma-glutamilttransferasa incrementada, hiperbilirrubinemia. *Poco frecuentes:* insuficiencia hepática, colestasis.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** *Frecuentes:* erupción cutánea, prurito, eritema, hiperhidrosis. *Raras:* angioedema. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** *Muy frecuentes:* dolor de espalda, artralgia, dolor en una extremidad, espasmos musculares. *Frecuentes:* dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor óseo, mialgia, debilidad 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. *Frecuentes:* síndrome de disfunción multiorgánica.

**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.

**Reacciones adversas seleccionadas:**

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

La mayoría de los eventos se produjeron en una fase temprana del tratamiento con Carfilzomib, generalmente dentro de los primeros 5 ciclos. En el estudio que comparó el esquema combinado de Carfilzomib con daratumumab y dexametasona con el monodonal y el corticoide, 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 0,0% (CdD en comparación con Cd) y del 1,5% frente al 0,0%, respectivamente. Ningún tipo de acontecimiento cardíaco explica la diferencia notificada entre los grupos (Cd) y Cd en el subgrupo de pacientes con trastornos vasculares previos o hipertensión previa.

*Disnea:* se comunicó disnea en aproximadamente 24% de los pacientes (<5% de los sujetos presentaron grado ≥ 3), la mayoría durante los primeros 3 ciclos de tratamiento. Se resolvió, y en raras ocasiones produjeron interrupción del tratamiento.

**Hipertensión incluyendo crisis hipertensivas:** ocurrieron crisis hipertensivas (urgencia hipertensiva o emergencia hipertensiva) luego de la administración de Carfilzomib, algunos de los acontecimientos fueron mortales. Se informó hipertensión en un 21% de los pacientes, (8% grado ≥3), con crisis hipertensivas en <0,5%. La incidencia de acontecimientos adversos de hipertensión fue similar entre aquellos que tenían o no antecedentes de hipertensión previa.

**Trombocitopenia:** se notifico trombocitopenia en un 33% de los pacientes en estudios clínicos (20% grado ≥3).

En el estudio de Carfilzomib con daratumumab, la incidencia de trombocitopenia de grado ≥3 fue de un 24,4% en el grupo de (Cd) y de un 16,3% en el grupo de Cd.

Se atribuye al efecto de Carfilzomib sobre la inhibición de la gemación plaquetaria de los megacariocitos, que produce trombocitopenia cíclica clásica teniendo un nadir el día 8 a 15 de cada ciclo de 28 días 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 registraron 15,6% de casos en el grupo Cd) 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. En el estudio de Carfilzomib con daratumumab y dexametasona la incidencia de acontecimientos tromboembólicos venosos fue en un 6,2% en el grupo de CdD) y de un 11,1% en el grupo de Cd. Se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de grado ≥3 en un 1,9% de los pacientes en el grupo de Cd) y en un 6,5% de los pacientes en el grupo de Cd.

**Insuficiencia hepática:** se reportó insuficiencia hepática en menos del 1% de los pacientes en estudios clínicos. Hubo casos mortales.

**Neuropatía periférica:** en un estudio abierto, en pacientes que recibieron de 20/56 mg/m<sup>2</sup> de Carfilzomib con dexametasona (Cd n = 464) comparado con bortezomib con dexametasona (Bd n = 465) se observó neuropatía periférica de grado 2 y superior en un 7% en el grupo Cd) comparado con 35% en el grupo Bd. En el estudio con daratumumab, se han notificado casos de grado 2 superior de neuropatía periférica en el 10,1% de los pacientes con mieloma múltiple en recaída en el grupo de CdD en comparación con el 3,9% del grupo de Cd.

**Reacciones a la perfusión:** en el estudio de Carfilzomib con daratumumab y dexametasona, el riesgo de reacción a la perfusión fue mayor cuando se administró Carfilzomib en combinación con daratumumab.

**Infecciones del tracto respiratorio:** en el estudio de Carfilzomib con daratumumab y dexametasona, las infecciones del tracto respiratorio se notificaron con reacciones adversas graves en ambos grupos de tratamiento (27,6% en el grupo de CdD y 15,0% en el grupo de Cd). En dicho estudio, la neumonía se notificó como una reacción adversa grave presente en ambos grupos de tratamiento (15,3% en el grupo de CdD y 9,8% en el grupo de Cd). El 1,3% y el 0% de los eventos de los grupos (Cd) y Cd, respectivamente, fueron mortales.

**Neoplasias primarias secundarias:** en el estudio de Carfilzomib con daratumumab y dexametasona, se notificaron neoplasias primarias secundarias en ambos grupos de tratamiento (1,9% en el grupo de CdD y 1,3% en el grupo de Cd).

**Infecciones oportunistas:** en el estudio de Carfilzomib con daratumumab y dexametasona, se notificaron infecciones oportunistas en ambos grupos de tratamiento (9,4% en el grupo de CdD y 3,9% en el grupo de Cd). Entre las infecciones oportunistas que experimentaron ≥1% de los sujetos del grupo de CdD se encuentran el herpes zóster, la candidiasis oral, el herpes oral y el herpes simple. Reactivación de la hepatitis B En el estudio de Carfilzomib con daratumumab y dexametasona, la incidencia de reactivación de la hepatitis B fue de un 0,6% en el grupo de CdD) y de un 0% en el grupo de Cd.

**Otras poblaciones especiales:** población de edad avanzada (≥75 años).

En general, las reacciones adversas fueron mayores en los pacientes mayores de 75 años que en la población de pacientes más jóvenes.