

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kyprolis 10 mg polvere per soluzione per infusione
Kyprolis 30 mg polvere per soluzione per infusione
Kyprolis 60 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kyprolis 10 mg polvere per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 10 mg di carfilzomib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 37 mg di sodio.

Ogni flaconcino contiene 500 mg di ciclodestrina (betadex sulfobutiletere di sodio).

Kyprolis 30 mg polvere per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 30 mg di carfilzomib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 109 mg di sodio.

Ogni flaconcino contiene 1.500 mg di ciclodestrina (betadex sulfobutiletere di sodio).

Kyprolis 60 mg polvere per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 60 mg di carfilzomib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 216 mg di sodio.

Ogni flaconcino contiene 3.000 mg di ciclodestrina (betadex sulfobutiletere di sodio).

Dopo ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 2 mg di carfilzomib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kyprolis in associazione con daratumumab e desametasone, con lenalidomide e desametasone o con solo desametasone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Kyprolis deve essere effettuato sotto la supervisione di un medico con esperienza nell'uso di agenti chemioterapici.

Posologia

La dose viene calcolata utilizzando il valore relativo alla superficie corporea (BSA) del paziente al basale. I pazienti con una BSA superiore a 2,2 m² devono ricevere una dose calcolata sulla base di una BSA di 2,2 m². Non sono necessari aggiustamenti della dose per variazioni ponderali inferiori o pari al 20%.

Kyprolis in associazione con lenalidomide e desametasone

Quando associato con lenalidomide e desametasone, Kyprolis è somministrato per via endovenosa con un'infusione della durata di 10 minuti, per due giorni consecutivi, ogni settimana per tre settimane (giorni 1, 2, 8, 9, 15 e 16), seguite da un periodo di riposo di 12 giorni (giorni da 17 a 28) come mostrato in tabella 1. Ogni periodo di 28 giorni è considerato un ciclo di trattamento.

La somministrazione di Kyprolis prevede una dose iniziale di 20 mg/m² (dose massima 44 mg) nei giorni 1 e 2 del ciclo 1. Se tollerata, la dose deve essere incrementata al giorno 8 del ciclo 1 a 27 mg/m² (dose massima 60 mg). A partire dal ciclo 13 in poi, la somministrazione di Kyprolis nei giorni 8 e 9 di ogni ciclo successivo è sospesa.

Il trattamento può proseguire fino alla progressione della malattia o fino allo sviluppo di tossicità non tollerabile.

Il trattamento con Kyprolis in associazione con lenalidomide e desametasone per più di 18 cicli si deve basare sulla valutazione del rapporto beneficio/rischio individuale poiché i dati di tollerabilità e tossicità di carfilzomib oltre i 18 cicli sono limitati (vedere paragrafo 5.1).

In associazione con Kyprolis, vengono somministrati lenalidomide alla dose di 25 mg per via orale nei giorni 1-21 e desametasone alla dose di 40 mg per via orale o per via endovenosa nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ciascun ciclo di 28 giorni. Un'appropriata riduzione della dose iniziale di lenalidomide deve essere considerata in base alle raccomandazioni riportate nella versione attuale del riassunto delle caratteristiche del prodotto di lenalidomide, per esempio per i pazienti con compromissione renale al basale. Il desametasone deve essere somministrato da 30 minuti a 4 ore prima di Kyprolis.

Tabella 1. Kyprolis in associazione con lenalidomide e desametasone

	Ciclo 1											
	Settimana 1			Settimana 2			Settimana 3			Settimana 4		
	Giorno 1	Giorno 2	Giorni 3-7	Giorno 8	Giorno 9	Giorni 10-14	Giorno 15	Giorno 16	Giorni 17-21	Giorno 22	Giorni 23-28	
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Desametasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomide	25 mg al giorno										-	-
	Cicli 2-12											
	Settimana 1			Settimana 2			Settimana 3			Settimana 4		
	Giorno 1	Giorno 2	Giorni 3-7	Giorno 8	Giorno 9	Giorni 10-14	Giorno 15	Giorno 16	Giorni 17-21	Giorno 22	Giorni 23-28	
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Desametasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomide	25 mg al giorno										-	-

	Cicli 13 e successivi										
	Settimana 1			Settimana 2			Settimana 3			Settimana 4	
	Giorno 1	Giorno 2	Giorni 3-7	Giorno 8	Giorno 9	Giorni 10-14	Giorno 15	Giorno 16	Giorni 17-21	Giorno 22	Giorni 23-28
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Desametasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomide	25 mg al giorno									-	-

^a. Il tempo di infusione è di 10 minuti e rimane costante per tutto il regime di trattamento

Kyprolis in associazione con desametasone

Quando associato con desametasone, Kyprolis è somministrato per via endovenosa con un'infusione della durata di 30 minuti, per due giorni consecutivi, ogni settimana per tre settimane (giorni 1, 2, 8, 9, 15 e 16), seguite da un periodo di riposo di 12 giorni (giorni da 17 a 28) come mostrato in tabella 2. Ogni periodo di 28 giorni è considerato un ciclo di trattamento.

La somministrazione di Kyprolis prevede una dose iniziale di 20 mg/m² (dose massima 44 mg) nei giorni 1 e 2 del ciclo 1. Se tollerata, la dose deve essere incrementata al giorno 8 del ciclo 1 a 56 mg/m² (dose massima 123 mg).

Il trattamento può proseguire fino alla progressione della malattia o fino allo sviluppo di tossicità non tollerabile.

Quando Kyprolis viene associato con solo desametasone, il desametasone è somministrato alla dose di 20 mg per via orale o per via endovenosa nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 di ciascun ciclo di 28 giorni. Il desametasone deve essere somministrato da 30 minuti a 4 ore prima di Kyprolis.

Tabella 2. Kyprolis in associazione con solo desametasone

	Ciclo 1											
	Settimana 1			Settimana 2			Settimana 3			Settimana 4		
	Giorno 1	Giorno 2	Giorni 3-7	Giorno 8	Giorno 9	Giorni 10-14	Giorno 15	Giorno 16	Giorni 17-21	Giorno 22	Giorno 23	Giorni 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Desametasone (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ciclo 2 e tutti i cicli successivi											
	Settimana 1			Settimana 2			Settimana 3			Settimana 4		
	Giorno 1	Giorno 2	Giorni 3-7	Giorno 8	Giorno 9	Giorni 10-14	Giorno 15	Giorno 16	Giorni 17-21	Giorno 22	Giorno 23	Giorni 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Desametasone (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a. Il tempo di infusione è di 30 minuti e rimane costante per tutto il regime di trattamento

Kyprolis in associazione con daratumumab e desametasone

Quando associato con daratumumab e desametasone, Kyprolis è somministrato per via endovenosa con un'infusione della durata di 30 minuti, per due giorni consecutivi, ogni settimana per tre settimane (giorni 1, 2, 8, 9, 15 e 16), seguite da un periodo di riposo di 12 giorni (giorni da 17 a 28) come mostrato in tabella 3. Ogni periodo di 28 giorni è considerato un ciclo di trattamento.

La somministrazione di Kyprolis prevede una dose iniziale di 20 mg/m² (dose massima 44 mg) nei giorni 1 e 2 del ciclo 1. Se tollerata, la dose deve essere incrementata al giorno 8 del ciclo 1 a 56 mg/m² (dose massima 123 mg).

Il trattamento può proseguire fino alla progressione della malattia o fino allo sviluppo di tossicità non tollerabile.

Desametasone è somministrato alla dose di 20 mg per via orale o endovenosa nei giorni 1, 2, 8, 9, 15 e 16 e alla dose di 40 mg per via orale o endovenosa nel giorno 22 di ciascun ciclo di 28 giorni. Ai pazienti di età > 75 anni somministrare 20 mg di desametasone per via orale o endovenosa con cadenza settimanale dopo la prima settimana. Desametasone deve essere somministrato da 30 minuti a 4 ore prima di Kyprolis.

Daratumumab può essere somministrato per via endovenosa o sottocutanea.

Per via endovenosa, daratumumab è somministrato a una dose di 16 mg/kg di peso corporeo effettivo, con una dose frazionata di 8 mg/kg nei giorni 1 e 2 del ciclo 1. Successivamente, daratumumab è somministrato alla dose di 16 mg/kg una volta alla settimana nei giorni 8, 15 e 22 del ciclo 1 e nei giorni 1, 8, 15 e 22 del ciclo 2, in seguito ogni 2 settimane per 4 cicli (cicli 3-6) e poi ogni 4 settimane per i cicli rimanenti o fino a progressione della malattia.

In alternativa, daratumumab può essere somministrato per via sottocutanea a una dose di 1.800 mg nei giorni 1, 8, 15 e 22 del ciclo 1 e nei giorni 1, 8, 15 e 22 del ciclo 2, in seguito ogni 2 settimane per 4 cicli (cicli 3-6) e poi ogni 4 settimane per i cicli rimanenti o fino a progressione della malattia.

Per ulteriori informazioni sull'uso della formulazione sottocutanea, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di daratumumab.

Nei giorni in cui è somministrato più di uno di questi medicinali, l'ordine di somministrazione raccomandato è il seguente: desametasone, medicinali pre-infusione per daratumumab (vedere paragrafo *Co-somministrazione con altri medicinali*), carfilzomib, daratumumab e medicinali post-infusione per daratumumab (vedere paragrafo *Co-somministrazione con altri medicinali*).

Per ulteriori dettagli sulla somministrazione fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di daratumumab e desametasone.

Tabella 3. Kyprolis in associazione con desametasone e daratumumab

	Ciclo 1											
	Settimana 1			Settimana 2			Settimana 3			Settimana 4		
	Giorno 1	Giorno 2	Giorni 3-7	Giorno 8	Giorno 9	Giorni 10-14	Giorno 15	Giorno 16	Giorni 17-21	Giorno 22	Giorno 23	Giorni 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Desametasone (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (per via endovenosa O sottocutanea)												
Somministrazione e.v. (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Somministrazione s.c. (mg)	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-

	Ciclo 2											
	Settimana 1			Settimana 2			Settimana 3			Settimana 4		
	Giorno 1	Giorno 2	Giorni 3-7	Giorno 8	Giorno 9	Giorni 10-14	Giorno 15	Giorno 16	Giorni 17-21	Giorno 22	Giorno 23	Giorni 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Desametasone (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (per via endovenosa O sottocutanea)												
Somministrazione e.v. (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Somministrazione s.c. (mg)	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-
	Cicli 3-6											
	Settimana 1			Settimana 2			Settimana 3			Settimana 4		
	Giorno 1	Giorno 2	Giorni 3-7	Giorno 8	Giorno 9	Giorni 10-14	Giorno 15	Giorno 16	Giorni 17-21	Giorno 22	Giorno 23	Giorni 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Desametasone (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (per via endovenosa O sottocutanea)												
Somministrazione e.v. (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
Somministrazione s.c. (mg)	1.800	-	-	-	-	-	1.800	-	-	-	-	-
	Cicli 7 e tutti i cicli successivi											
	Settimana 1			Settimana 2			Settimana 3			Settimana 4		
	Giorno 1	Giorno 2	Giorni 3-7	Giorno 8	Giorno 9	Giorni 10-14	Giorno 15	Giorno 16	Giorni 17-21	Giorno 22	Giorno 23	Giorni 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Desametasone (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (per via endovenosa O sottocutanea)												
Somministrazione e.v. (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Somministrazione s.c. (mg)	1.800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a. Il tempo di infusione è di 30 minuti e rimane costante per tutto il regime di trattamento.

^b. Ai pazienti di età > 75 anni, desametasone è somministrato alla dose di 20 mg per via orale o endovenosa con cadenza settimanale dopo la prima settimana.

Co-somministrazione con altri medicinali

Per i pazienti in trattamento con Kyprolis si deve considerare la profilassi antivirale per ridurre il rischio di riattivazione dell'herpes zoster (vedere paragrafo 4.8).

La tromboprofilassi è raccomandata in pazienti in trattamento con Kyprolis in associazione con daratumumab e desametasone, con lenalidomide e desametasone o con desametasone da solo e deve essere basata su una valutazione dei rischi potenziali e del quadro clinico del paziente. Per qualsiasi altro medicinale di cui dovesse rendersi necessaria la co-somministrazione, ad esempio per la profilassi con antiacidi, fare riferimento alla versione attuale dei riassunti delle caratteristiche del prodotto di lenalidomide e desametasone.

In pazienti in trattamento con Kyprolis in associazione con daratumumab e desametasone, devono essere somministrati medicinali pre-infusione per ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione con daratumumab.

Per ulteriori dettagli sui medicinali di cui sia necessaria la co-somministrazione, inclusi i medicinali pre- e post-infusione, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di daratumumab.

Idratazione, monitoraggio degli elettroliti e dei liquidi

Un'adeguata idratazione è richiesta prima della somministrazione della dose del ciclo 1, in particolare in pazienti esposti ad un rischio elevato di sindrome da lisi tumorale o tossicità renale. Tutti i pazienti devono essere monitorati per un eventuale sovraccarico di volume e la quantità di liquidi deve essere personalizzata in base alle esigenze del singolo paziente. Il volume totale di liquidi deve essere aggiustato come clinicamente indicato nei pazienti con insufficienza cardiaca al basale o nei pazienti a rischio di insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Le raccomandazioni per quanto riguarda l'idratazione includono sia la somministrazione orale di liquidi (30 mL/kg/die per 48 ore prima del giorno 1 del ciclo 1) e sia quella endovenosa di liquidi (da 250 mL a 500 mL di soluzione endovenosa prima di ciascuna dose del ciclo 1). Somministrare altri 250-500 mL di liquidi endovenosi, secondo necessità, dopo la somministrazione di Kyprolis nel ciclo 1. L'idratazione per via orale e/o endovenosa deve essere continuata, secondo necessità, nei cicli successivi.

Quando somministrata in associazione con daratumumab per via endovenosa, l'idratazione per via orale e/o endovenosa non è richiesta nei giorni in cui viene somministrato daratumumab per via endovenosa.

I livelli sierici di potassio devono essere monitorati mensilmente, o più frequentemente durante il trattamento con Kyprolis come indicato clinicamente e dipenderà dai livelli di potassio misurati prima dell'inizio del trattamento, dalla terapia concomitante usata (ad es. medicinali noti per aumentare il rischio di ipopotassiemia) e dalle comorbidità associate.

Aggiustamenti raccomandati della dose

La dose deve essere modificata in base alla tossicità di Kyprolis. Le azioni e gli aggiustamenti della dose raccomandati sono illustrati nella tabella 4. Le riduzioni del livello di dosaggio sono illustrate nella tabella 5.

Tabella 4. Aggiustamenti della dose durante il trattamento con Kyprolis

Tossicità ematologica	Azione raccomandata
<ul style="list-style-type: none"> Conta assoluta dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/L$ (vedere paragrafo 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la somministrazione <ul style="list-style-type: none"> In caso di ritorno a valori $\geq 0,5 \times 10^9/L$, proseguire con lo stesso livello di dosaggio In caso di successivo abbassamento a valori $< 0,5 \times 10^9/L$, seguire le stesse raccomandazioni di cui sopra e valutare una dose ridotta di un livello quando si riprende la somministrazione di Kyprolis^a
<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febbrile Conta assoluta dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/L$ e temperatura orale $> 38,5^\circ C$ oppure due letture consecutive $> 38,0^\circ C$ per 2 ore 	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la somministrazione Se la conta assoluta dei neutrofili ritorna al grado basale e la febbre si risolve, ritornare allo stesso livello di dose
<ul style="list-style-type: none"> Conta piastrinica $< 10 \times 10^9/L$ o sanguinamento con trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la somministrazione <ul style="list-style-type: none"> In caso di ritorno a valori $\geq 10 \times 10^9/L$ e/o se il sanguinamento è controllato proseguire con lo stesso livello di dose In caso di successivo abbassamento a valori $< 10 \times 10^9/L$, seguire le stesse raccomandazioni di cui sopra e valutare una dose ridotta di un livello quando si riprende la somministrazione di Kyprolis^a
Tossicità non ematologica (renale)	Azione raccomandata
<ul style="list-style-type: none"> Creatinina sierica pari o superiore a 2 volte il basale; oppure Clearance della creatinina < 15 mL/min (o riduzione della clearance della creatinina a valori $\leq 50\%$ del basale) o necessità di dialisi (vedere paragrafo 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la somministrazione e proseguire con il monitoraggio della funzionalità renale (creatinina sierica o clearance della creatinina) <ul style="list-style-type: none"> Si deve riprendere la somministrazione di Kyprolis dopo che la funzionalità renale sarà tornata entro una variazione non superiore al 25% del basale; considerare di riprendere la somministrazione con una riduzione di dose di un livello^a Per i pazienti dializzati in trattamento con Kyprolis, la dose deve essere somministrata dopo la seduta dialitica
Altre tossicità non ematologiche	Azione raccomandata
<ul style="list-style-type: none"> Qualsiasi altra tossicità non ematologica di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere fino alla risoluzione o al ritorno ai valori basali Valutare una dose ridotta di un livello quando si riprende la somministrazione di Kyprolis^a

^a. Vedere tabella 5 per le riduzioni del livello di dosaggio

Tabella 5. Riduzioni del livello di dosaggio per Kyprolis

Regime	Dosaggio Kyprolis	Prima riduzione di dosaggio di Kyprolis	Seconda riduzione di dosaggio di Kyprolis	Terza riduzione di dosaggio di Kyprolis
Kyprolis, lenalidomide e desametasone	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^a	—
Kyprolis e desametasone	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a
Kyprolis, daratumumab e desametasone	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

Nota: I tempi di infusione di Kyprolis rimangono invariati durante la riduzione(i) di dosaggio

^a. Se i sintomi non si risolvono, interrompere il trattamento con Kyprolis

Popolazioni speciali

Compromissione renale

I pazienti con compromissione renale moderata o severa sono stati arruolati negli studi riguardanti l'associazione Kyprolis-desametasone, ma sono stati esclusi dagli studi riguardanti l'associazione Kyprolis-lenalidomide. Pertanto, i dati relativi a Kyprolis in associazione con lenalidomide e desametasone sono limitati in pazienti con clearance della creatinina ($\text{CrCL} < 50 \text{ mL/min}$). Nei pazienti con compromissione renale al basale deve essere considerata un'appropriata riduzione della dose iniziale di lenalidomide come raccomandato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di lenalidomide.

Per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa al basale o per i pazienti sottoposti a dialisi cronica non è raccomandato alcun aggiustamento della dose iniziale per Kyprolis in base ai dati di farmacocinetica disponibili (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, negli studi clinici di fase III, l'incidenza di eventi avversi di insufficienza renale acuta è stata maggiore nei pazienti con clearance della creatinina al basale più bassa rispetto a quella tra i pazienti con clearance della creatinina al basale più alta.

La funzione renale deve essere valutata all'inizio del trattamento e monitorata almeno mensilmente o in accordo a riconosciute linee guida di pratica clinica, specialmente nei pazienti con una clearance della creatinina al basale più bassa ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$). Devono essere effettuati appropriati aggiustamenti della dose in base alla tossicità (vedere tabella 4). I dati di efficacia e sicurezza sono limitati in pazienti con clearance della creatinina al basale $< 30 \text{ mL/min}$.

Poiché la clearance delle concentrazioni di Kyprolis in dialisi non è stata studiata, il medicinale deve essere somministrato dopo la seduta dialitica.

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica moderata o severa sono stati esclusi dagli studi di Kyprolis in associazione sia con lenalidomide e desametasone che con solo desametasone.

La farmacocinetica di Kyprolis non è stata valutata in pazienti con compromissione epatica severa. Per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non è raccomandato alcun aggiustamento della dose iniziale in base ai dati di farmacocinetica disponibili. Tuttavia, rispetto a pazienti con funzionalità epatica normale, in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata al basale è stata riportata una maggiore incidenza di alterazione della funzionalità epatica, eventi avversi di grado ≥ 3 ed eventi avversi gravi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Gli enzimi epatici e la bilirubina devono essere valutati all'inizio del trattamento e monitorati mensilmente durante il trattamento con carfilzomib, indipendentemente dai valori al basale e devono essere effettuati appropriati aggiustamenti della dose in base alla tossicità (vedere tabella 4). È necessario prestare particolare attenzione ai pazienti con compromissione epatica moderata e severa alla luce dei dati di efficacia e sicurezza molto limitati per questa popolazione.

Pazienti anziani

In generale, negli studi clinici nei pazienti di età ≥ 75 anni si è registrata una più elevata incidenza di alcuni eventi avversi (inclusa insufficienza cardiaca) rispetto a pazienti di età < 75 anni (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kyprolis nei pazienti pediatrici non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Kyprolis deve essere somministrato mediante infusione endovenosa. La dose da 20/27 mg/m² è somministrata in 10 minuti. La dose da 20/56 mg/m² deve essere somministrata in 30 minuti.

Kyprolis non deve essere somministrato per via endovenosa rapida o in bolo.

La linea per l'infusione endovenosa deve essere lavata con normale soluzione di sodio cloruro o con una soluzione iniettabile di glucosio al 5% immediatamente prima e dopo la somministrazione di Kyprolis.

Non miscelare Kyprolis con altri medicinali o non somministrare Kyprolis in infusione con altri medicinali.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Donne in allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Poiché Kyprolis è somministrato in associazione con altri medicinali, fare riferimento ai loro riassunti delle caratteristiche del prodotto per informazioni aggiuntive sulle controindicazioni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Poiché Kyprolis è somministrato in associazione con altri medicinali, il riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi altri medicinali deve essere consultato prima di iniziare il trattamento con Kyprolis. Poiché lenalidomide può essere utilizzata in associazione con Kyprolis, occorre prestare particolare attenzione ad effettuare un test di gravidanza ed effettuare una contraccezione come previsto per lenalidomide (vedere paragrafo 4.6).

Patologie cardiache

Dopo la somministrazione di Kyprolis si sono verificati casi di nuova insorgenza o episodi di aggravamento di insufficienza cardiaca (ad es. insufficienza cardiaca congestizia, edema polmonare, frazione di eiezione ridotta), ischemia miocardica e infarto miocardico. Sono stati riportati decessi per arresto cardiaco entro un giorno dalla somministrazione di Kyprolis ed esiti fatali per insufficienza cardiaca ed infarto miocardico. Per i potenziali effetti correlati alla dose, vedere paragrafo 4.8.

Nonostante sia richiesta un'adeguata idratazione prima della somministrazione del ciclo 1, tutti i pazienti devono essere monitorati per valutare il sovraccarico di volume, specialmente i pazienti a rischio di insufficienza cardiaca. Il volume totale di liquidi deve essere aggiustato come clinicamente indicato nei pazienti con insufficienza cardiaca al basale o a rischio di insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.2).

In caso di eventi cardiaci di grado 3 o 4 sospendere Kyprolis fino alla loro risoluzione e valutare se riprendere la somministrazione di Kyprolis alla dose corrispondente alla prima riduzione di dosaggio sulla base di una valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere paragrafo 4.2).

Il rischio di insufficienza cardiaca aumenta nei pazienti anziani (≥ 75 anni). Il rischio di insufficienza cardiaca è anche aumentato nei pazienti asiatici.

Prima di iniziare il trattamento, si raccomanda un'accurata valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare.

I pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV secondo la New York Heart Association (NYHA), recente infarto miocardico ed anomalie della conduzione non controllate da medicinali, non sono stati considerati idonei alla partecipazione agli studi clinici. Questi pazienti possono essere esposti ad un rischio aumentato di complicanze cardiache. I pazienti con segni o sintomi di insufficienza cardiaca di Classe III o IV secondo la NYHA, con recente storia di infarto del miocardio (negli ultimi 4 mesi), e i pazienti con angina o aritmie non controllate, devono essere sottoposti a un'attenta valutazione cardiologica prima di iniziare il trattamento con Kyprolis. Si deve procedere ad una corretta valutazione diagnostica dei pazienti con particolare attenzione al controllo della pressione sanguigna ed alla gestione dei liquidi. Successivamente, i pazienti devono essere trattati con cautela e rimanere sotto stretto follow-up.

Cambiamenti elettrocardiografici

Negli studi clinici e nella fase post-marketing sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT. Casi di tachicardia ventricolare sono stati riportati in pazienti trattati con Kyprolis.

Tossicità polmonare

In pazienti in trattamento con Kyprolis si sono verificate sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), insufficienza respiratoria acuta e malattia polmonare infiltrativa diffusa acuta come la polmonite e la malattia interstiziale polmonare. Alcuni di questi eventi sono stati fatali. Valutare e sospendere il trattamento con Kyprolis fino a che non si siano risolti e considerare se riprendere Kyprolis sulla base di una valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere paragrafo 4.2).

Ipertensione polmonare

L'ipertensione polmonare è stata riportata in pazienti trattati con Kyprolis. Alcuni di questi eventi sono stati fatali. Valutare conseguente appropriato trattamento. Sospendere Kyprolis in presenza di ipertensione polmonare fino a quando non si è risolta oppure non è ritornata ai valori basali e considerare se riprendere Kyprolis sulla base di una valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere paragrafo 4.2).

Dispnea

La dispnea è stata comunemente riportata in pazienti trattati con Kyprolis. Valutare la dispnea per escludere condizioni cardiopolmonari incluse insufficienza cardiaca e sindromi polmonari. Sospendere Kyprolis per dispnea di grado 3 e 4 fino a quando non si è risolta oppure non è ritornata ai valori basali e considerare se riprendere Kyprolis sulla base di una valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Ipertensione

L'ipertensione, incluse crisi ipertensiva ed emergenza ipertensiva, è stata osservata con Kyprolis. Alcuni di questi eventi sono stati fatali. Nello studio 20160275 sono stati riportati più frequentemente casi di ipertensione nei pazienti che ricevevano Kyprolis in associazione con daratumumab. Si raccomanda di controllare l'ipertensione prima di iniziare e durante il trattamento. Tutti i pazienti devono essere valutati regolarmente per l'ipertensione durante il trattamento con Kyprolis e trattati con appropriato trattamento se necessario. Se l'ipertensione non può essere controllata, la dose di Kyprolis deve essere ridotta. In caso di crisi ipertensive, sospendere Kyprolis fino a quando non si siano risolte oppure non siano ritornate ai valori basali e considerare se riprendere Kyprolis sulla base di una valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza renale acuta

Casi di insufficienza renale acuta sono stati riportati in pazienti trattati con Kyprolis. Alcuni di questi eventi sono stati fatali. L'insufficienza renale acuta è stata riportata con maggiore frequenza in pazienti con mieloma multiplo avanzato recidivato e refrattario che hanno ricevuto Kyprolis in monoterapia.

Negli studi clinici di fase III l'incidenza di eventi avversi di insufficienza renale acuta è stata maggiore nei soggetti con clearance della creatinina al basale più bassa rispetto a quella tra i soggetti con clearance di creatinina al basale più alta. La clearance della creatinina è rimasta stabile nel tempo per la maggior parte dei pazienti. La funzionalità renale deve essere monitorata almeno mensilmente o in accordo a riconosciute linee guida di pratica clinica, specialmente nei pazienti con una clearance della creatinina al basale più bassa. Ridurre o sospendere la dose come appropriato (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da lisi tumorale

In pazienti che hanno ricevuto Kyprolis sono stati riportati casi di sindrome da lisi tumorale (TLS), inclusi esiti fatali. I pazienti con un'elevata massa tumorale prima dell'inizio del trattamento, devono essere maggiormente considerati a rischio di TLS. È necessario assicurarsi che i pazienti siano ben idratati prima della somministrazione di Kyprolis nel ciclo 1, ed eventualmente nei cicli successivi (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti ad alto rischio di TLS deve essere considerato l'uso di medicinali per la riduzione dei livelli di acido urico. La comparsa di evidenze di TLS deve essere monitorata durante il trattamento, anche con la misurazione periodica degli elettroliti sierici e gestita con tempestività. Sospendere Kyprolis fino alla risoluzione della TLS (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni all'infusione

Nei pazienti che hanno ricevuto Kyprolis sono state riportate reazioni all'infusione, anche potenzialmente fatali. I sintomi possono includere febbre, brividi, artralgia, mialgia, vampate al viso, edema facciale, vomito, debolezza, dispnea, ipotensione, sincope, bradicardia, costrizione toracica o angina. Queste reazioni possono svilupparsi subito dopo la somministrazione di Kyprolis o nelle 24 ore successive. Il desametasone deve essere somministrato prima di Kyprolis per ridurre l'incidenza e la gravità delle reazioni (vedere paragrafo 4.2).

Emorragia e trombocitopenia

Sono stati riportati casi di emorragia (per es. emorragia gastrointestinale, polmonare ed intracranica) in pazienti trattati con Kyprolis, spesso associati a trombocitopenia. Alcuni di questi eventi sono stati fatali (vedere paragrafo 4.8).

Kyprolis causa trombocitopenia con livelli più bassi di piastrine osservati al giorno 8 o al giorno 15 di ciascun ciclo di 28 giorni e ritorno alla conta piastrinica basale entro l'inizio del ciclo successivo (vedere paragrafo 4.8). Durante il trattamento con Kyprolis le conte piastriniche devono essere monitorate frequentemente. Ridurre o sospendere la dose come appropriato (vedere paragrafo 4.2).

Eventi tromboembolici venosi

Sono stati riportati casi di eventi tromboembolici venosi, inclusi trombosi venosa profonda ed embolia polmonare con esito fatale, in pazienti che hanno ricevuto Kyprolis.

I pazienti con fattori di rischio noti per tromboembolia - tra cui trombosi pregressa - devono essere attentamente monitorati. È necessario minimizzare tutti i fattori di rischio modificabili (per es. fumo, ipertensione ed iperlipidemia). Deve essere usata cautela nella somministrazione concomitante di altri agenti che possono aumentare il rischio di trombosi (per es. agenti eritropoietici o terapia ormonale sostitutiva). I pazienti ed i medici sono invitati a prestare attenzione ai segni e sintomi di tromboembolia. I pazienti devono essere istruiti a cercare assistenza medica se sviluppano sintomi quali respiro affannoso, dolore al torace, emottisi, gonfiore o dolore a braccia o gambe.

La tromboprofilassi deve essere considerata sulla base di una valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio.

Tossicità epatica

Sono stati riportati casi di insufficienza epatica, alcuni dei quali fatali. Kyprolis può causare aumenti delle transaminasi sieriche (vedere paragrafo 4.8). Ridurre o sospendere la dose come appropriato (vedere paragrafo 4.2). Durante il trattamento con carfilzomib gli enzimi epatici e la bilirubina devono essere monitorati all'inizio del trattamento e mensilmente, indipendentemente dai valori basali.

Microangiopatia trombotica

Casi di microangiopatia trombotica, incluse porpora trombotica trombocitopenica e sindrome uremica emolitica (TTP/HUS), sono stati riportati in pazienti trattati con Kyprolis. Alcuni di questi eventi sono stati fatali. L'insorgenza di segni e sintomi di TTP/HUS deve essere monitorata. In caso di sospetta diagnosi, sospendere Kyprolis e valutare i pazienti per possibile insorgenza di TTP/HUS. Se la diagnosi di TTP/HUS viene esclusa, la terapia con Kyprolis può essere ripresa. Nei pazienti con precedenti di TTP/HUS non è nota la sicurezza di Kyprolis dopo la ripresa della terapia.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

Casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) sono stati riportati in pazienti trattati con Kyprolis. La PRES, un tempo definita sindrome della leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS), è un raro disturbo neurologico caratterizzato da ipertensione associata a crisi convulsive, cefalea, letargia, confusione mentale, cecità, coscienza alterata e altri disturbi visivi e neurologici e la diagnosi è confermata da immagini neuroradiologiche. Kyprolis deve essere interrotto se si sospetta una PRES. Nei pazienti con precedenti di PRES non è nota la sicurezza di Kyprolis dopo la ripresa della terapia.

Riattivazione del virus dell'epatite B (HBV)

In pazienti trattati con carfilzomib sono stati riportati casi di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV).

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a screening per l'HBV prima di iniziare il trattamento con carfilzomib. Per i pazienti con sierologia HBV positiva, si deve prendere in considerazione la profilassi con antivirali. Tali pazienti devono essere monitorati per segnali clinici e di laboratorio riguardanti la riattivazione dell'HBV durante il trattamento e dopo la sua conclusione. Secondo necessità, devono essere consultati esperti nel trattamento dell'infezione da HBV. Non è noto se sia sicuro riprendere il trattamento con carfilzomib, una volta che la riattivazione di HBV sia adeguatamente controllata. Pertanto, la ripresa della terapia deve essere discussa con esperti nella gestione dell'infezione da HBV.

Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva

Sono stati osservati casi di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (LMP) in pazienti in trattamento con carfilzomib che avevano, in precedenza, ricevuto una terapia immunosoppressiva, o la stavano ricevendo in concomitanza.

I pazienti in trattamento con carfilzomib devono essere monitorati per l'insorgenza di nuovi segnali e sintomi neurologici, cognitivi o comportamentali o per il loro peggioramento e che nell'ambito della diagnosi differenziale delle patologie del SNC, potrebbero essere indicativi di LMP.

In caso di sospetta LMP, la somministrazione deve essere sospesa fino all'esclusione di tale patologia da parte di uno specialista, attraverso l'utilizzo di appropriati tests diagnostici. Qualora la LMP venisse confermata, il trattamento con carfilzomib dovrà essere interrotto.

Contracezione

Le pazienti donne in età fertile (e/o i loro partner) devono usare misure di contraccezione efficaci durante il trattamento e per un mese dopo il trattamento. I pazienti uomini devono usare metodi di contraccezione efficaci durante il trattamento e per i 3 mesi successivi se la loro partner è in gravidanza o in età fertile e non sta usando metodi di contraccezione efficaci (vedere paragrafo 4.6). Carfilzomib può ridurre l'efficacia di contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.5).

Contenuto di sodio

Kyprolis 10 mg polvere per soluzione per infusione

Questo medicinale contiene 37 mg di sodio per flaconcino da 10 mg equivalente a 1,9% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Kyprolis 30 mg polvere per soluzione per infusione

Questo medicinale contiene 109 mg di sodio per flaconcino da 30 mg equivalente a 5,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Kyprolis 60 mg polvere per soluzione per infusione

Questo medicinale contiene 216 mg di sodio per flaconcino da 60 mg equivalente a 11% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Contenuto di ciclodestrina

Kyprolis 10 mg polvere per soluzione per infusione

Questo medicinale contiene 500 mg di ciclodestrina (betadex sulfobutiletere di sodio) per flaconcino da 10 mg equivalente a 88 mg/kg per un adulto di 70 kg.

Kyprolis 30 mg polvere per soluzione per infusione

Questo medicinale contiene 1.500 mg di ciclodestrina (betadex sulfobutiletere di sodio) per flaconcino da 30 mg equivalente a 88 mg/kg per un adulto di 70 kg.

Kyprolis 60 mg polvere per soluzione per infusione

Questo medicinale contiene 3.000 mg di ciclodestrina (betadex sulfobutiletere di sodio) per flaconcino da 60 mg equivalente a 88 mg/kg per un adulto di 70 kg.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Carfilzomib è metabolizzato principalmente mediante l'attività della peptidasi e dell'eossido idrolasi e, di conseguenza, è improbabile che il profilo farmacocinetico di carfilzomib sia influenzato dalla somministrazione concomitante di inibitori e induttori del citocromo P450.

Studi *in vitro* hanno indicato che carfilzomib non induce CYP3A4 umano in colture di epatociti umani. In uno studio clinico condotto con carfilzomib ad una dose di 27 mg/m² (infusione 2-10 minuti) in cui midazolam è stato utilizzato per via orale come substrato prova per CYP3A è stato dimostrato che la farmacocinetica di midazolam non era influenzata dalla somministrazione concomitante di carfilzomib, indicando che carfilzomib non sembra inibire il metabolismo dei substrati di CYP3A4/5 e non è un induttore di CYP3A4 nei soggetti umani. Non è stato condotto uno studio clinico con una dose da 56 mg/m². Tuttavia, non è noto se carfilzomib è un induttore di CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 e 2B6 alle concentrazioni terapeutiche. Deve essere osservata cautela quando carfilzomib è associato con medicinali che sono substrati di questi enzimi, come i contraccettivi orali. Devono essere utilizzate adeguate misure contraccettive per prevenire una gravidanza (vedere paragrafo 4.6 e fare riferimento anche all'attuale riassunto delle caratteristiche del

prodotto di lenalidomide), e deve essere usato un metodo alternativo contraccettivo efficace se la paziente sta usando contraccettivi orali.

Carfilzomib non inibisce CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2D6 *in vitro* e pertanto non sembra influenzare l'esposizione dei medicinali che sono substrati di questi enzimi come risultato dell'inibizione.

Carfilzomib è un substrato della glicoproteina P (P-gp), ma non un substrato di BCRP. Tuttavia, poiché Kyprolis è somministrato per via endovenosa ed ampiamente metabolizzato, è improbabile che il profilo farmacocinetico di carfilzomib venga influenzato dagli inibitori o dagli induttori della P-gp oppure della BCRP. *In vitro*, a concentrazioni (3 µM) inferiori di quelle attese alle dosi terapeutiche, carfilzomib inibisce del 25% il trasporto per efflusso della digossina, un substrato della P-gp. Cautela deve essere osservata quando carfilzomib è associato con substrati della P-gp (per es. digossina, colchicina).

In vitro, carfilzomib inibisce OATP1B1 con un IC₅₀ = 2,01 µM, mentre non è noto se carfilzomib possa o meno inibire altri trasportatori OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 e BSEP a livello sistemico. Carfilzomib non inibisce UGT2B7 umano, ma inibisce UGT1A1 umano con un IC₅₀ di 5,5 µM. Tuttavia, considerata la rapida eliminazione di carfilzomib, in particolare una rapida diminuzione nella concentrazione sistemica 5 minuti dopo la fine dell'infusione, il rischio di interazioni clinicamente rilevanti con i substrati di OATP1B1 e UGT1A1 è probabilmente basso.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione in uomini e donne

Donne in età fertile trattate con Kyprolis (e/o i loro partner) devono usare metodi di contraccezione efficaci durante il trattamento e per un mese dopo il trattamento.

Non si può escludere che l'efficacia di contraccettivi orali possa essere ridotta durante il trattamento con carfilzomib (vedere paragrafo 4.5). Inoltre, a causa di un aumento del rischio di eventi tromboembolici venosi associato con carfilzomib, le donne devono evitare durante il trattamento con carfilzomib l'utilizzo di contraccettivi ormonali che sono associati ad un rischio di trombosi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se una paziente sta usando contraccettivi orali o un metodo ormonale di contraccezione che è associato a un rischio di trombosi, deve passare ad un metodo alternativo di contraccezione efficace.

I pazienti uomini devono usare metodi di contraccezione efficaci durante il trattamento e per i 3 mesi successivi se la loro partner è in gravidanza o in età fertile e non sta usando metodi di contraccezione efficaci.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di carfilzomib in donne in gravidanza non esistono.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

In considerazione del suo meccanismo d'azione e dei dati ottenuti negli animali, Kyprolis può causare danni al feto se somministrato ad una donna in gravidanza. Kyprolis non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio superi il potenziale rischio al feto. Se Kyprolis viene utilizzato durante la gravidanza o se la paziente diventa gravida durante il trattamento con tale medicinale, la paziente deve essere informata in merito al potenziale rischio per il feto.

Lenalidomide è strutturalmente correlata a talidomide. La talidomide è un principio attivo con noto effetto teratogeno nell'uomo, che causa gravi difetti congeniti potenzialmente fatali. Se lenalidomide è assunta durante la gravidanza, è atteso un effetto teratogeno nell'uomo. Le condizioni del Programma di Prevenzione delle Gravidanze per lenalidomide devono essere rispettate da tutte le pazienti a meno

che vi siano prove certe che la paziente non è fertile. Fare riferimento all'attuale riassunto delle caratteristiche del prodotto di lenalidomide.

Allattamento

Non è noto se carfilzomib o i relativi metaboliti siano escreti nel latte materno. Sulla base delle sue proprietà farmacologiche, non può essere escluso un rischio per i lattanti. Di conseguenza, a scopo precauzionale, l'allattamento è controindicato durante il trattamento con Kypolis e per almeno 2 giorni successivi.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi di fertilità negli animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Kypolis altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Nell'ambito degli studi clinici sono stati osservati affaticamento, capogiro, svenimento, visione annebbiata, sonnolenza e/o un calo della pressione arteriosa. I pazienti in trattamento con Kypolis devono essere avvisati di non guidare o di non utilizzare macchinari nel caso in cui si manifesti uno qualsiasi di questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse gravi che possono manifestarsi durante il trattamento con Kypolis includono: insufficienza cardiaca, infarto miocardico, arresto cardiaco, ischemia miocardica, malattia polmonare interstiziale, polmonite, sindrome da distress respiratorio acuto, insufficienza respiratoria acuta, ipertensione polmonare, dispnea, ipertensione con incluse crisi ipertensive, lesione traumatica renale acuta, sindrome da lisi tumorale, reazione correlata a infusione, emorragia gastrointestinale, emorragia intracranica, emorragia polmonare, trombocitopenia, insufficienza epatica, riattivazione del virus dell'epatite B, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES), microangiopatia trombotica e porpora trombotica trombocitopenica/sindrome emolitico-uremica (TTP/HUS). In studi clinici con Kypolis, tossicità cardiaca e dispnea si sono manifestate solitamente all'inizio della terapia con Kypolis (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni avverse più comuni (verificatesi in > 20% dei soggetti) sono state: anemia, stanchezza, trombocitopenia, nausea, diarrea, ipertensione, dispnea, infezione delle vie respiratorie, tosse e neutropenia.

Dopo dosi iniziali di carfilzomib a 20 mg/m², la dose è stata aumentata a 27 mg/m² nello studio PX-171-009 ed a 56 mg/m² nello studio 2011-003 (vedere paragrafo 5.1). Un confronto tra studi delle reazioni avverse che si sono verificate nel braccio Kypolis e desametasone (Kd) dello studio 2011-003 in confronto al braccio Kypolis, lenalidomide e desametasone (KRd) dello studio PX-171-009 suggerisce che ci possa essere una possibile relazione con la dose per le seguenti reazioni avverse: insufficienza cardiaca (Kd 8,2%, KRd 6,4%), dispnea (Kd 30,9%, KRd 22,7%), ipertensione (Kd 25,9%, KRd 15,8%), e ipertensione polmonare (Kd 1,3%, KRd 0,8%).

Nello studio 20160275 (vedere paragrafo 5.1), in cui venivano confrontate la somministrazione di Kypolis in associazione con daratumumab e desametasone (KdD) e la somministrazione di Kypolis in associazione con desametasone (Kd), le morti dovute a eventi avversi entro 30 giorni dall'ultima dose di qualsiasi trattamento in studio si sono verificate nel 10% dei pazienti del braccio KdD rispetto al 5% dei pazienti del braccio Kd. La causa più comune di morte per i pazienti nei due bracci (KdD rispetto a Kd) era rappresentata da infezioni (5% rispetto a 3%). Il rischio di eventi avversi fatali emergenti dal trattamento era più alto tra i soggetti di età ≥ 65 anni. Eventi avversi gravi sono stati riportati nel 56% dei pazienti del braccio KdD e nel 46% dei pazienti del braccio Kd. Gli eventi avversi gravi più comuni riportati nel braccio KdD rispetto al braccio Kd sono stati anemia (2%

rispetto a 1%), diarrea (2% rispetto a 0%), piressia (4% rispetto a 2%), polmonite (12% rispetto a 9%), influenza (4% rispetto a 1%), sepsi (4% rispetto a 1%) e bronchite (2% rispetto a 0%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate qui di seguito per classificazione per sistemi e organi e per gruppi di frequenza (vedere tabella 6). Le categorie di frequenza sono state determinate sulla base del tasso grezzo di incidenza riportato per ciascuna reazione avversa in un set di dati ottenuto da studi clinici combinati (n = 3.878). All'interno di ciascuna categoria per sistemi e organi e per frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 6. Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Infezioni ed infestazioni	Polmonite Infezione delle vie respiratorie	Sepsi Infezione polmonare Influenza Herpes Zoster* Infezione delle vie urinarie Bronchite Gastroenterite Infezione virale Nasofaringite Rinite	Colite da Clostridium difficile Infezione da citomegalovirus Riattivazione del virus dell'epatite B	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità a farmaci	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia Neutropenia Anemia Linfopenia Leucopenia	Neutropenia febbrile	Sindrome emolitico-uremica (HUS) Porpora trombotica trombocitopenica (TTP)	Microangiopatia trombotica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia Appetito ridotto	Disidratazione Iperkaliemia Ipomagnesiemia Iponatremia Ipercalcemia Ipocalcemia Ipofosefemia Iperuricemia Ipoalbuminemia Iperglicemia	Sindrome da lisi tumorale	
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia Stato confusionale		
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Neuropatia periferica Cefalea	Parestesia Ipoestesia	Emorragia intracranica Accidente cerebrovascolare Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Patologie dell'occhio		Cataratta Visione annebbiata		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito		
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca Infarto miocardico Fibrillazione atriale Tachicardia Frazione di eiezione ridotta Palpitazioni	Arresto cardiaco Cardiomiopatia Ischemia miocardica Pericardite Versamento pericardico Tachicardia ventricolare	
Patologie vascolari	Ipertensione	Trombosi venosa profonda Ipotensione Rossore	Crisi ipertensiva Emorragia	Emergenza ipertensiva
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea Tosse	Embolia polmonare Edema polmonare Epistassi Dolore orofaringeo Disfonia Respiro sibilante Ipertensione polmonare	Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) Insufficienza respiratoria acuta Emorragia polmonare Malattia polmonare interstiziale Polmonite	
Patologie gastrointestinali	Vomito Diarrea Stipsi Dolore addominale Nausea	Emorragia gastrointestinale Dispepsia Mal di denti	Perforazione gastrointestinale Pancreatite acuta	
Patologie epatobiliari		Alanina aminotransferasi aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata Gamma-glutamilttransferasi aumentata Iperbilirubinemia	Insufficienza epatica Colestasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito Eritema Iperidrosi		Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale Artralgia Dolore a un arto Spasmi muscolari	Dolore muscoloscheletrico Dolore toracico muscoloscheletrico Dolore osseo Mialgia Debolezza muscolare		

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Patologie renali e urinarie	Creatinina ematica aumentata	Lesione traumatica renale acuta Insufficienza renale Compromissione renale Clearance renale della creatinina ridotta		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Edema periferico Astenia Stanchezza Brividi	Dolore toracico Dolore Reazioni in sede di infusione Malattia simil-influenzale Malessere	Sindrome da disfunzione multi-organo	
Esami diagnostici		Proteina C reattiva aumentata Acido urico ematico aumentato		
Traumatismo, intossicazioni e complicazioni da procedura		Reazione correlata a infusione		

* La frequenza è calcolata sulla base dei dati ricavati dagli studi clinici in cui la maggior parte dei pazienti usava la profilassi

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Insufficienza cardiaca, infarto miocardico e ischemia miocardica

Negli studi clinici con Kyprolis, insufficienza cardiaca è stata riportata in circa il 5% dei soggetti (circa il 3% dei soggetti ha avuto eventi di grado ≥ 3), infarto miocardico è stato riportato in circa l'1% dei soggetti (circa l'1% dei soggetti ha avuto eventi di grado ≥ 3) e ischemia miocardica è stata riportata in < 1% dei soggetti (< 1% dei soggetti ha avuto eventi di grado ≥ 3). Questi eventi si sono verificati generalmente all'inizio della terapia con Kyprolis (< 5 cicli).

Nello studio 20160275 l'incidenza totale di patologie cardiache (qualsiasi evento e eventi di tutti i gradi) nel sottogruppo di pazienti con patologie vascolari al basale o ipertensione al basale era del 29,9% rispetto al 19,8% (braccio KdD rispetto a Kd) e del 30,6% rispetto al 18,1%, rispettivamente. L'incidenza degli eventi cardiaci fatali era dell'1,9% rispetto allo 0,0% (braccio KdD rispetto a Kd) e dell'1,5% rispetto allo 0,0%, rispettivamente. La differenza riportata tra i due bracci KdD e Kd nel sottogruppo di pazienti con patologie vascolari al basale o ipertensione al basale non era determinata da un singolo tipo di evento cardiaco.

Per la gestione clinica delle patologie cardiache durante il trattamento con Kyprolis, vedere paragrafo 4.4.

Dispnea

La dispnea è stata riportata nel 24% circa dei soggetti coinvolti in studi clinici con Kyprolis. Nella maggior parte dei casi le reazioni avverse dispnoiche sono state non gravi (< 5% dei soggetti ha avuto eventi di grado ≥ 3), si sono risolte, raramente hanno portato all'interruzione del trattamento e il loro esordio si è verificato all'inizio dello studio (< 3 cicli). Per la gestione clinica della dispnea durante il trattamento con Kyprolis, vedere paragrafo 4.4.

Ipertensione incluse crisi ipertensive

Dopo la somministrazione di Kyprolis si sono verificate crisi ipertensive (urgenza ipertensiva o emergenza ipertensiva). Alcuni di questi eventi sono stati fatali. Negli studi clinici, gli eventi avversi di ipertensione si sono verificati nel 21% circa dei soggetti e 8% dei soggetti ha avuto eventi di ipertensione di grado ≥ 3 , ma le crisi ipertensive si sono verificate in $< 0,5\%$ dei soggetti. L'incidenza degli eventi avversi di ipertensione è stata simile nei soggetti con o senza una storia pregressa di ipertensione. Per la gestione clinica dell'ipertensione durante il trattamento con Kyprolis, vedere paragrafo 4.4.

Trombocitopenia

La trombocitopenia è stata riportata nel 33% circa dei soggetti coinvolti in studi clinici con Kyprolis e circa il 20% dei soggetti ha avuto eventi di grado ≥ 3 . Nello studio 20160275 l'incidenza di trombocitopenia di grado ≥ 3 è stata del 24,4% nel braccio KdD e del 16,3% nel braccio Kd. Kyprolis determina l'insorgenza di trombocitopenia attraverso l'inibizione dei processi di differenziazione all'origine della formazione delle piastrine a partire dai megacariociti, portando così ad una classica trombocitopenia ciclica con nadir delle piastrine al giorno 8 o 15 di ciascun ciclo di 28 giorni e solitamente associata ad un ritorno ai valori basali entro l'inizio del ciclo successivo. Per la gestione clinica della trombocitopenia durante il trattamento con Kyprolis, vedere paragrafo 4.4.

Eventi tromboembolici venosi

Sono stati riportati casi di eventi tromboembolici venosi, inclusi trombosi venosa profonda ed embolia polmonare con esito fatale, in pazienti che hanno ricevuto Kyprolis (vedere paragrafo 4.4).

L'incidenza totale di eventi tromboembolici venosi è stata maggiore nel braccio Kyprolis di tre studi di fase 3. Nello studio PX-171-009 l'incidenza di eventi tromboembolici venosi è stata del 15,6% nel braccio KRd e del 9,0% nel braccio Rd. Eventi tromboembolici venosi di grado ≥ 3 sono stati riportati nel 5,6% dei pazienti nel braccio KRd e nel 3,9% dei pazienti nel braccio Rd. Nello studio 2011-003 l'incidenza di eventi tromboembolici venosi è stata del 12,5% nel braccio Kd e del 3,3% nel braccio bortezomib più desametasone (Vd). Eventi tromboembolici venosi di grado ≥ 3 sono stati riportati nel 3,5% dei pazienti nel braccio Kd e nell'1,8% dei pazienti nel braccio Vd. Nello studio 20160275 l'incidenza di eventi tromboembolici venosi è stata del 6,2% nel braccio KdD e dell'11,1% nel braccio Kd. Eventi tromboembolici venosi di grado ≥ 3 sono stati riportati nell'1,9% dei pazienti nel braccio KdD e nel 6,5% dei pazienti nel braccio Kd.

Insufficienza epatica

Casi di insufficienza epatica, anche fatali, sono stati riportati in $< 1\%$ dei soggetti coinvolti in studi clinici con Kyprolis. Per la gestione clinica della tossicità epatica durante il trattamento con Kyprolis, vedere paragrafo 4.4.

Neuropatia periferica

In uno studio multicentrico randomizzato, in aperto in pazienti trattati con Kyprolis ad una dose di 20/56 mg/m² mediante infusione per 30 minuti in associazione con desametasone (Kd, n = 464) in confronto a bortezomib più desametasone (Vd, n = 465), sono stati riportati casi di neuropatia periferica di grado 2 e superiore nel 7% dei pazienti con mieloma multiplo recidivato nel braccio Kd, rispetto al 35% nel braccio Vd al tempo dell'analisi di OS pre-pianificata. Nello studio 20160275 sono stati riportati casi di neuropatia periferica di grado 2 e superiore nel 10,1% dei pazienti con mieloma multiplo recidivato nel braccio KdD rispetto al 3,9% nel braccio Kd.

Reazione all'infusione

Nello studio 20160275 il rischio di reazione all'infusione era più alto quando carfilzomib era somministrato con daratumumab.

Infezione delle vie respiratorie

Nello studio 20160275 infezioni delle vie respiratorie riportate come reazioni avverse gravi si sono verificate in ciascun gruppo di trattamento (27,6% nel braccio KdD e 15,0% nel braccio Kd). Nello studio 20160275 polmoniti riportate come reazioni avverse gravi si sono verificate in ciascun gruppo di trattamento (15,3% nel braccio KdD e 9,8% nel braccio Kd). L'1,3% e lo 0% degli eventi sono stati fatali nei bracci KdD e Kd, rispettivamente.

Seconde malignità primitive

Nello studio 20160275 sono state riportate seconde malignità primitive in ciascun gruppo di trattamento (1,9% nel braccio KdD e 1,3% nel braccio Kd).

Infezioni opportunistiche

Nello studio 20160275 sono state riportate infezioni opportunistiche in ciascun gruppo di trattamento (9,4% nel braccio KdD e 3,9% nel braccio Kd). Le infezioni opportunistiche che si sono manifestate in $\geq 1\%$ dei soggetti nel braccio KdD includevano herpes zoster, candidiasi orale, herpes orale e herpes simplex.

Riattivazione di epatite B

Nello studio 20160275 l'incidenza di eventi di riattivazione di epatite B è stata dello 0,6% nel braccio KdD rispetto allo 0% nel braccio Kd.

Altre popolazioni speciali

Pazienti anziani

In generale, l'incidenza di determinati eventi avversi (inclusi aritmie cardiache, insufficienza cardiaca, (vedere paragrafo 4.4), dispnea, leucopenia e trombocitopenia) negli studi clinici con Kyprolis è stata più elevata nei pazienti di età ≥ 75 anni rispetto ai pazienti di età < 75 anni.

Nello studio 20160275, il 47% dei 308 pazienti che hanno ricevuto KdD 20/56 mg/m² due volte alla settimana era di età ≥ 65 anni. Nel braccio KdD dello studio gli eventi avversi fatali emergenti dal trattamento si sono verificati nel 6% dei pazienti di età < 65 anni e nel 14% dei pazienti di età ≥ 65 anni. Nel braccio Kd questi eventi si sono manifestati nell'8% dei pazienti di età < 65 anni e nel 3% dei pazienti di età ≥ 65 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono sufficienti informazioni per trarre conclusioni sulla sicurezza di dosi più alte di quelle valutate negli studi clinici. È stata riportata l'insorgenza acuta di brividi, ipotensione, insufficienza renale, trombocitopenia e linfocitopenia dopo una dose di 200 mg di Kyprolis somministrata per errore.

Non esiste alcun antidoto specifico noto per il sovradosaggio di carfilzomib. Nell'eventualità di un sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato, in particolare per le reazioni avverse a Kyprolis elencate nel paragrafo 4.8.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XG02

Meccanismo d'azione

Carfilzomib è un tetrapeptide epossichetone inibitore del proteasoma che si lega selettivamente e irreversibilmente ai siti attivi contenenti treonina N-terminale del proteasoma 20S, la particella del nucleo proteolitico all'interno del proteasoma 26S e mostra un'attività minima o nessuna attività nei confronti delle altre classi di proteasi. In modelli preclinici di tumori ematologici, carfilzomib ha dimostrato attività antiproliferativa e proapoptotica. Negli animali, carfilzomib ha inibito l'attività del proteasoma nel sangue e nei tessuti ed ha ritardato la crescita del tumore in modelli di mieloma multiplo. *In vitro*, carfilzomib ha dimostrato di avere una minima neurotossicità e una reazione minima alle proteasi non proteasomiche.

Effetti farmacodinamici

La somministrazione di carfilzomib per via endovenosa ha determinato la soppressione dell'attività simil-chimotripsina (CT-L) del proteasoma misurata nel sangue 1 ora dopo la prima dose. Dosi $\geq 15 \text{ mg/m}^2$ hanno indotto in maniera costante un'inibizione ($\geq 80\%$) dell'attività CT-L del proteasoma. Inoltre, la somministrazione di carfilzomib alla dose di 20 mg/m^2 ha determinato un'inibizione della proteina latente di membrana 2 (LMP2) e delle sub-unità del complesso multicatalitico endopeptidasi-simile 1 (MECL1) dell'immunoproteasoma compresa tra il 26% e il 32% e tra il 41% e il 49%, rispettivamente. L'inibizione del proteasoma è stata mantenuta per ≥ 48 ore dopo la prima dose di carfilzomib per ogni settimana di somministrazione. La somministrazione combinata di lenalidomide e desametasone non ha prodotto effetti sull'inibizione del proteasoma.

Alla dose più alta di 56 mg/m^2 , non solo si è verificata una maggiore inibizione delle sub-unità CT-L ($\geq 90\%$) rispetto a quelle da 15 a 20 mg/m^2 , ma anche una maggiore inibizione delle altre sub-unità del proteasoma (LMP7, MECL1 e LMP2). C'è stato un aumento rispettivamente di circa 8%, 23% e 34% nell'inibizione delle sub-unità LMP7, MECL1 e LMP2 alla dose di 56 mg/m^2 rispetto a quelle da 15 a 20 mg/m^2 . Una simile inibizione del proteasoma ad opera di carfilzomib è stata ottenuta con infusioni da 2 a 10 minuti e da 30 minuti ai due livelli di dose (20 e 36 mg/m^2) a cui è stato testato.

Efficacia e sicurezza clinica

Kyprolis in associazione con lenalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo recidivato – studio PX-171-009 (ASPIRE)

La sicurezza e l'efficacia di Kyprolis sono state valutate in uno studio multicentrico randomizzato in aperto condotto su 792 pazienti affetti da mieloma multiplo recidivato in cui il trattamento combinato di Kyprolis con lenalidomide e desametasone è stato messo a confronto con il trattamento con lenalidomide e desametasone da soli, con randomizzazione 1:1.

Lo studio ha valutato Kyprolis ad una dose iniziale di 20 mg/m^2 , che è stata aumentata a 27 mg/m^2 al giorno 8 del ciclo 1, somministrata due volte alla settimana per 3 settimane su 4 mediante infusione di 10 minuti. Il trattamento con Kyprolis è stato somministrato per un massimo di 18 cicli salvo interruzione anticipata per progressione della malattia o tossicità non tollerabile. La somministrazione di lenalidomide e desametasone poteva proseguire fino a progressione della malattia o tossicità non tollerabile.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con le seguenti condizioni: livello di clearance della creatinina < 50 mL/min, insufficienza cardiaca congestizia di classe III-IV secondo la classificazione NYHA, o infarto miocardico negli ultimi 4 mesi, progressione di malattia durante il trattamento con un regime contenente bortezomib, o progressione durante i primi 3 mesi dall'inizio del trattamento con lenalidomide e desametasone, o progressione in qualunque momento durante il trattamento con lenalidomide e desametasone se questa è stata la più recente linea di terapia del soggetto. I criteri di eleggibilità consentivano di arruolare in questo studio un sottogruppo ristretto di pazienti con mieloma refrattario a bortezomib (n = 118) o lenalidomide (n = 57). I soggetti arruolati sono stati definiti refrattari a una terapia se hanno risposto ad uno dei seguenti 3 criteri: non-rispondente (< risposta minima) a nessun regime; progressione durante uno qualsiasi dei regimi; o progressione entro 60 giorni dal completamento di uno qualsiasi dei regimi. Questo studio non ha valutato il rapporto beneficio/rischio in una popolazione refrattaria più ampia.

I due bracci erano ben equilibrati in termini di caratteristiche dello stato della malattia e altre caratteristiche al basale, tra cui età (64 anni, range 31-91 anni), genere (56% uomini), performance status ECOG (48% con performance status 1), alto rischio definito in base a mutazioni genetiche, costituite dai sottotipi genetici t(4;14), t(14;16), o delezione del 17p in una percentuale $\geq 60\%$ delle plasmacellule (13%), rischio correlato a mutazioni genetiche non noto, che include soggetti con risultati non disponibili o non analizzati (47%) e malattia in stadio ISS III al basale (20%). I soggetti avevano ricevuto in precedenza da 1 a 3 linee di terapia (mediana di 2), tra cui un precedente trattamento con bortezomib (66%), talidomide (44%) e lenalidomide (20%).

I risultati dello studio PX-171-009 sono riassunti nella tabella 7, nella figura 1 e nella figura 2.

Tabella 7. Riepilogo dell'analisi di efficacia nello studio PX-171-009 sul mieloma multiplo recidivato

	Terapia di associazione KRd	
	Braccio KRd ^a (N = 396)	Braccio Rd ^a (N = 396)
Mesi di PFS, mediana (IC 95%)	26,3 (23,3 - 30,5)	17,6 (15,0 - 20,6)
HR (IC 95%); valore di p ad una coda ^b	0,69 (0,57 - 0,83); < 0,0001	
Mesi di OS, mediana (IC 95%)	48,3 (42,4 - 52,8)	40,4 (33,6 - 44,4)
HR (IC 95%); valore di p ad una coda ^b	0,79 (0,67 - 0,95); 0,0045	
ORR, n (%)	345 (87,1)	264 (66,7)
sCR	56 (14,1)	17 (4,3)
CR	70 (17,7)	20 (5,1)
VGPR	151 (38,1)	123 (31,1)
PR	68 (17,2)	104 (26,3)
IC 95% di ORR	83,4-90,3	61,8-71,3
Valore di p ad una coda	< 0,0001	

KRd = Kyprolis, lenalidomide e desametasone; Rd = lenalidomide e desametasone; PFS = sopravvivenza libera da progressione; HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza; OS = sopravvivenza globale; ORR = tasso di risposta globale; sCR = risposta completa stringente; CR = risposta completa; VGPR = risposta parziale molto buona; PR = risposta parziale; IMWG = International Myeloma Working Group; EBMT = European society for Blood and Marrow Transplantation

^a. Come stabilito da un comitato di revisione indipendente utilizzando i criteri di risposta obiettivi standard dell'IMWG/EBMT

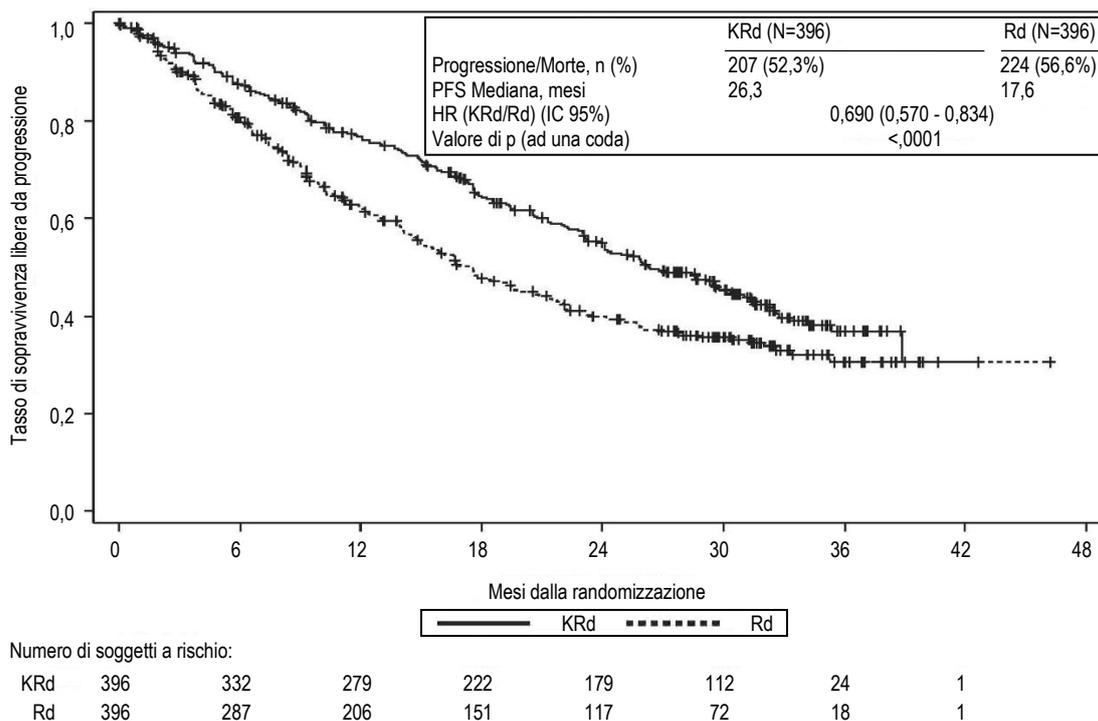
^b. Statisticamente significativo

I pazienti nel braccio Kyprolis, lenalidomide e desametasone (KRd) hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto ai pazienti del braccio lenalidomide e desametasone (Rd), (HR = 0,69, con valore di p ad una coda < 0,0001) che rappresenta un miglioramento della PFS del 45% o una riduzione del 31% del rischio di evento sulla base di quanto determinato da un Comitato di Revisione Indipendente (IRC) utilizzando i criteri di risposta

obiettivi standard dell'International Myeloma Working Group (IMWG)/European Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

Il beneficio in termini di PFS ottenuto con KRd è stato osservato in maniera costante in tutti i sottogruppi, compresi i pazienti di età ≥ 75 anni (n = 96), i pazienti ad alto rischio per mutazioni genetiche (n = 100) o a rischio non noto (n = 375) e i pazienti con una clearance della creatinina al basale di 30 - < 50 mL/min (n = 56).

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione nel mieloma multiplo recidivato^a



GRH0158 v2

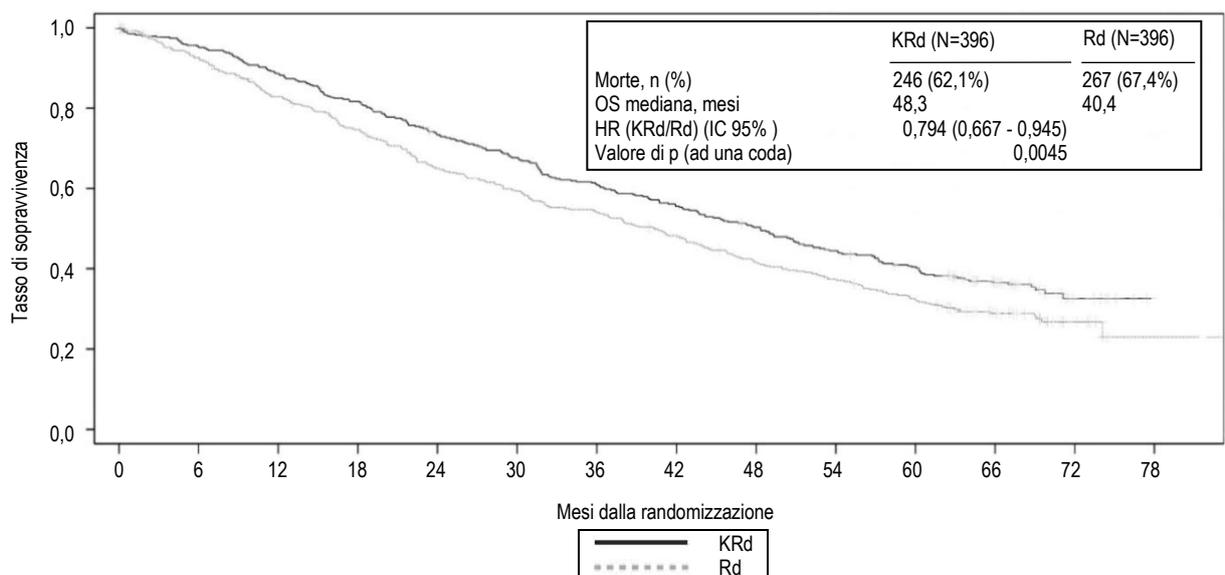
KRd = Kyprolis, lenalidomide e desametasone; Rd = lenalidomide e desametasone; PFS = sopravvivenza libera da progressione; HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza; IMWG = International Myeloma Working Group; EBMT = European Blood and Marrow Transplantation

Nota: Gli outcome relativi a risposta e progressione di malattia sono stati determinati utilizzando i criteri di risposta obiettivi standard dell'IMWG/EBMT.

^a. Studio PX-171-009

Un'analisi pre-pianificata della sopravvivenza globale (OS) è stata effettuata dopo 246 morti nel braccio KRd e 267 morti nel braccio Rd. Il follow-up mediano è stato approssimativamente di 67 mesi. È stato osservato un vantaggio statisticamente significativo in OS nei pazienti nel braccio KRd rispetto ai pazienti nel braccio Rd. I pazienti nel braccio KRd hanno avuto una riduzione del rischio di morte del 21% rispetto a quelli nel braccio Rd (HR = 0,79; IC 95%: 0,67 - 0,95; valore di p = 0,0045). L'OS mediana è migliorata di 7,9 mesi nei pazienti nel braccio KRd rispetto a quelli nel braccio Rd (vedere tabella 7 e figura 2).

Figura 2. Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale nel mieloma multiplo recidivato^a



Numero di soggetti a rischio:		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
KRd	396	369	343	316	282	259	232	211	190	166	149	88	22	0	
Rd	396	356	313	281	243	220	199	176	149	133	113	69	20	3	

KRd = Kyprolis, lenalidomide e desametasone; Rd = lenalidomide e desametasone; OS = sopravvivenza globale; HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza

^a. Studio PX-171-009

I pazienti trattati con KRd hanno riportato un Global Health Status migliorato, con punteggi per Global Health Status/Quality of Life (QoL) più alti rispetto a Rd per 18 cicli di trattamento (molteplicità non aggiustate di valore di p ad una coda = 0,0001) misurati utilizzando l'EORTC QLQ-C30, strumento validato per il mieloma multiplo.

Kyprolis in associazione con desametasone per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo recidivato – studio 2011-003 (ENDEAVOR)

La sicurezza e l'efficacia di Kyprolis sono state valutate in uno studio multicentrico randomizzato in aperto di fase 3, in cui Kyprolis più desametasone (Kd) è stato messo a confronto con bortezomib più desametasone (Vd). È stato arruolato e randomizzato un totale di 929 pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario che avevano ricevuto da 1 a 3 linee di terapia precedenti (464 nel braccio Kd; 465 nel braccio Vd).

Questo studio ha valutato Kyprolis ad una dose iniziale di 20 mg/m², che è stata aumentata a 56 mg/m² al giorno 8 del ciclo 1, somministrata due volte alla settimana per 3 settimane su 4 mediante infusione di 30 minuti fino a progressione della malattia o tossicità non tollerabile.

I pazienti randomizzati al braccio Vd potevano ricevere bortezomib sia per via endovenosa (n = 108) che per via sottocutanea (n = 357). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con le seguenti condizioni: livelli di clearance della creatinina < 15 mL/min, insufficienza cardiaca congestizia di classe III-IV secondo la classificazione NYHA, infarto del miocardio negli ultimi 4 mesi o pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) < 40%. I criteri di eleggibilità dello studio consentivano di arruolare pazienti precedentemente trattati con carfilzomib (n = 3) o con bortezomib (n = 502) a patto che i pazienti avessero avuto almeno una risposta parziale (PR) alla precedente terapia con inibitori del proteasoma, non avessero sospeso la terapia con inibitori del proteasoma a causa di tossicità e avessero un intervallo libero da trattamento con inibitori del proteasoma dall'ultima dose di almeno 6 mesi.

Per lo studio 2011-003 i due bracci erano ben bilanciati in termini di caratteristiche demografiche ed al basale, tra cui precedente trattamento con bortezomib (54%), precedente trattamento con lenalidomide (38%), refrattarietà alla lenalidomide (25%), età (65 anni, range 30-89 anni), genere (51% uomini), performance status ECOG (45% con performance status 1), alto rischio definito in base a mutazioni

genetiche, costituite dai sottotipi genetici t(4;14) o t(14;16) nel 10% o più di plasmacellule selezionate, o delezione del 17p in una percentuale $\geq 20\%$ delle plasmacellule (23%), rischio correlato a mutazioni genetiche non noto, che include soggetti con risultati non disponibili o non analizzati (9%) e malattia in stadio ISS III al basale (24%).

I risultati dello studio 2011-003 sono riassunti nella tabella 8.

Tabella 8. Riepilogo dell'analisi di efficacia nello studio 2011-003 sul mieloma multiplo recidivato

	Braccio Kd (N = 464)	Braccio Vd (N = 465)
Mesi di PFS mediana (IC 95%) ^a	18,7 (15,6 - NS)	9,4 (8,4 - 10,4)
HR (IC 95%); valore di p ad una coda ^b	0,533 (0,44 - 0,65); < 0,0001	
Mesi di sopravvivenza globale mediana (IC 95%)	47,6 (42,5 - NS)	40,0 (32,6 - 42,3)
HR (IC 95%); valore di p ad una coda ^b	0,791 (0,65 - 0,96); 0,010	
ORR n (%) ^{a, c}	357 (76,9)	291 (62,6)
\geq CR ^d	58 (12,5)	29 (6,2)
\geq VGPR ^e	252 (54,3)	133 (28,6)
IC 95% di ORR	72,8 - 80,7	58,0 - 67,0
Valore di p ad una coda ^b	< 0,0001	

Kd = Kyprolis più desametasone; Vd = bortezomib e desametasone; IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile; HR = Hazard Ratio; ORR = tasso di risposta globale; CR = risposta completa; VGPR = risposta parziale molto buona

^a. Questi endpoint sono stati determinati da un Comitato di Revisione Indipendente

^b. Statisticamente significativo

^c. La risposta globale è definita come il raggiungimento della migliore risposta globale di PR, VGPR, CR o sCR

^d. Statisticamente significativo, valore di p ad una coda = 0,0005

^e. Statisticamente significativo, valore di p ad una coda = 0,0001

Lo studio ha mostrato un significativo miglioramento della PFS per i pazienti nel braccio Kd rispetto a quelli nel braccio Vd (HR: 0,53, IC 95%: 0,44-0,65 [valore di p < 0,0001]) (vedere figura 3).

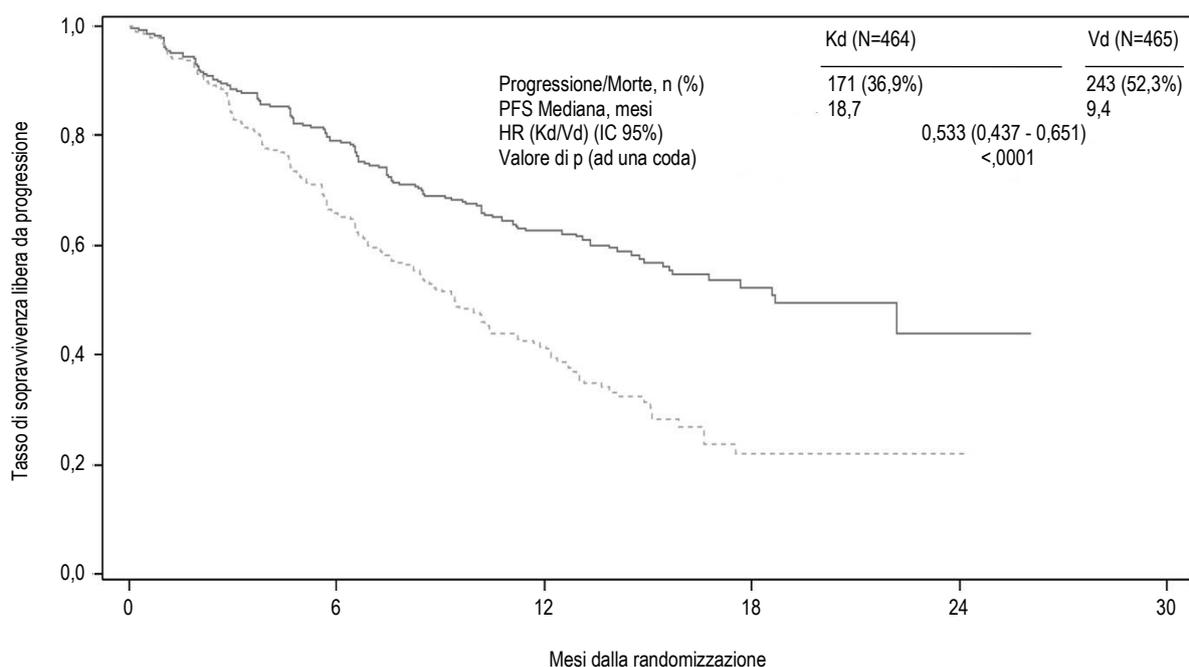
Risultati simili di PFS sono stati osservati in pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento con bortezomib (HR 0,56, IC 95%: 0,44-0,73) ed in pazienti che non avevano ricevuto un precedente trattamento con bortezomib (HR 0,48, IC 95%: 0,36-0,66).

Il beneficio in termini di PFS ottenuto con Kd è stato osservato in maniera coerente in tutti i sottogruppi, compresi pazienti di età ≥ 75 anni (n = 143), pazienti ad alto rischio per mutazioni genetiche (n = 210) e pazienti con una clearance della creatinina al basale di 30 - < 50 mL/min (n = 128).

Nei pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento con bortezomib, (54%), la PFS mediana è stata di 15,6 mesi nel braccio Kd rispetto a 8,1 mesi nel braccio Vd (HR = 0,56, IC 95%: 0,44- 0,73), ORR è stata 71,2% rispetto a 60,3%.

Nei pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento con lenalidomide (38%), la PFS mediana è stata di 12,9 mesi nel braccio Kd rispetto a 7,3 mesi nel braccio Vd (HR = 0,69, IC 95%: 0,52- 0,92), ORR è stata 70,1% rispetto a 59,3%. Nei pazienti refrattari a lenalidomide, (25%), la PFS mediana è stata di 8,6 mesi nel braccio Kd rispetto a 6,6 mesi nel braccio Vd (HR = 0,80, IC 95%: 0,57-1,11), ORR è stata del 61,9% rispetto al 54,9%.

Figura 3. Grafico di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione, come determinato dal IRC (analisi di intention to treat) nello studio 2011-003



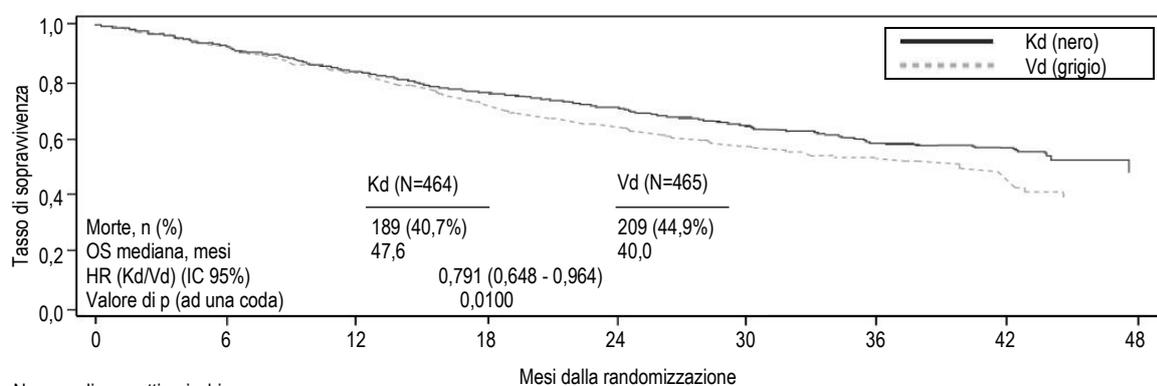
Numero di soggetti a rischio:

	0	6	12	18	24	30
Kd	464	331	144	41	4	0
Vd	465	252	81	12	1	0

Kd = Kyprolis più desametasone; Vd = bortezomib più desametasone; PFS = sopravvivenza libera da progressione; HR = Hazard Ratio; IC = intervallo di confidenza

Una seconda analisi ad interim pre-pianificata della sopravvivenza globale è stata effettuata dopo 189 morti nel braccio Kd e 209 morti nel braccio Vd. Al tempo dell'analisi, è stato registrato l'80% degli eventi definiti. Il follow-up mediano è stato approssimativamente di 37 mesi. È stato osservato un vantaggio statisticamente significativo in OS nei pazienti nel braccio Kd rispetto ai pazienti nel braccio Vd (HR = 0,791; IC 95%: 0,65 - 0,96; valore di p = 0,010) (vedere figura 4).

Figura 4. Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale nel mieloma multiplo recidivato nello studio 2011-003



Numero di soggetti a rischio:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Kd	464	423	373	335	308	270	162	66	10
Vd	465	402	351	293	256	228	140	39	5

Kd = Kyprolis più desametasone; Vd = bortezomib più desametasone; OS = sopravvivenza globale; HR = Hazard Ratio; IC = intervallo di confidenza

Kyprolis in associazione con daratumumab e desametasone per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario – studio 20160275 (CANDOR)

La sicurezza e l'efficacia di Kyprolis sono state valutate in uno studio di superiorità multicentrico randomizzato in aperto di fase 3 di Kyprolis più daratumumab e desametasone (KdD) rispetto a Kyprolis più desametasone (Kd). Un totale di 466 pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario che avevano ricevuto da 1 a 3 linee di terapia precedenti è stato arruolato e randomizzato con un rapporto 2:1 (312 nel braccio KdD e 154 nel braccio Kd).

Nei bracci KdD e Kd, Kyprolis è stato valutato ad una dose iniziale di 20 mg/m², che è stata aumentata a 56 mg/m² al giorno 8 del ciclo 1, somministrata due volte alla settimana per 3 settimane su 4 mediante infusione di 30 minuti.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con le seguenti condizioni: asma persistente moderata o grave negli ultimi 2 anni, broncopneumopatia ostruttiva cronica (BPCO) nota con VEMS < 50% del valore normale atteso, insufficienza cardiaca congestizia attiva.

I dati anagrafici e le caratteristiche al basale erano generalmente consistenti tra i due bracci, inclusi sesso (maschi 57,5%), razza (soggetti bianchi 78,5%), età (64 anni, intervallo 29-84 anni), precedente trattamento con bortezomib (90%), refrattarietà a bortezomib (29%), mutazioni genetiche ad alto rischio, composte dai sottotipi genetici t(4; 14), t(14; 16) o delezione 17p (16%) e mutazioni genetiche a rischio non noto che includevano soggetti con risultati non eseguiti, fallimentari o quantità insufficiente (51%). Nel gruppo KdD una percentuale più bassa di soggetti era di età ≥ 75 anni (9,0%) rispetto al gruppo Kd (14,3%). I soggetti presentavano una mediana (intervallo) di linee di terapia precedenti pari a 2,0 (da 1 a 4). Nel gruppo KdD una percentuale più elevata di soggetti era stata sottoposta a un precedente trapianto (62,5%) rispetto al gruppo Kd (48,7%). Solo 1 paziente nel gruppo KdD ha ricevuto una precedente terapia con anticorpo monoclonale anti-CD38.

I risultati dell'analisi primaria dello studio 20160275 sono riassunti nella tabella 9, nella figura 5 e nella figura 6.

Tabella 9. Riepilogo dell'efficacia nello studio 20160275 nell'analisi primaria

	Braccio KdD (N = 312)	Braccio Kd (N = 154)
Mesi di PFS, mediana (IC 95%) ^a	NS (NS – NS)	15,8 (12,1 – NS)
HR (IC 95%); valore di p ad una coda ^b	0,630 (0,464 – 0,854); 0,0014	
ORR (%) (IC 95%) ^{a, c}	84,3 (79,8 – 88,1)	74,7 (67,0 – 81,3)
Categoria di risposta, n(%)		
N con risposta	263	115
CR	89 (28,5)	16 (10,4)
MRD [-] CR	43 (13,8)	5 (3,2)
VGPR	127 (40,7)	59 (38,3)
PR	47 (15,1)	40 (26,0)
Odds ratio	1,925 (1,184 – 3,129)	
Valore di p ad una coda ^b	0,0040	
MRD[-]CR a 12 mesi	12,5 (9,0 – 16,7)	1,3 (0,2 – 4,6)
Odds ratio	11,329 (2,703 – 47,476)	
Valore di p ad una coda ^b	< 0,0001	

KdD = Kyprolis più desametasone e daratumumab; Kd = Kyprolis più desametasone; IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile; HR = Hazard Ratio; ORR = tasso di risposta globale; CR = risposta completa; VGPR = risposta parziale molto buona; MRD[-]CR = risposta completa con malattia residua minima negativa (o assente)

^a. Questi endpoint sono stati determinati da un Comitato di Revisione Indipendente utilizzando i criteri di risposta dell'IMWG.

^b. Statisticamente significativo.

^c. La risposta globale è definita come il raggiungimento della migliore risposta globale in termini di PR, VGPR, CR o risposte superiori.

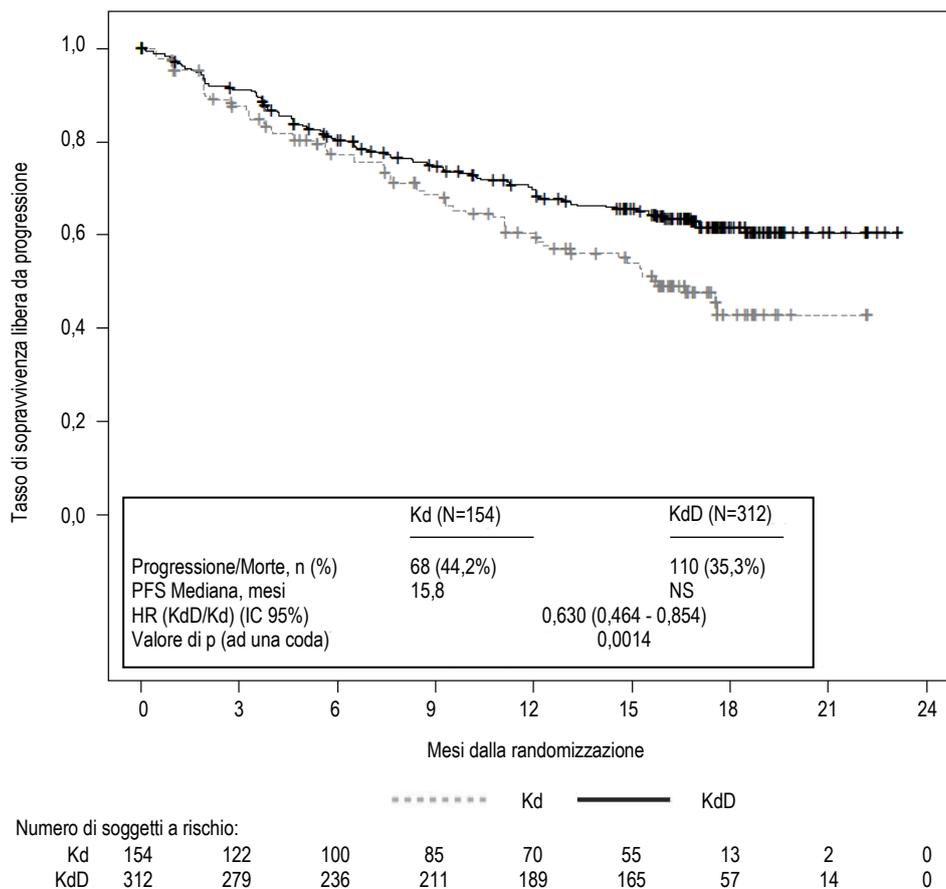
Cut-off dei dati per l'analisi primaria: 14 luglio 2019

Al momento dell'analisi primaria della PFS, lo studio ha dimostrato un miglioramento della PFS nel braccio KdD rispetto al braccio Kd (hazard ratio [HR] = 0,630; IC 95%: 0,464-0,854; p = 0,0014) che rappresenta una riduzione del 37% del rischio di progressione o di morte in pazienti trattati con KdD. La PFS mediana è stata non stimabile per il braccio KdD e di 15,8 mesi nel braccio Kd.

Nei pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento con lenalidomide (42,3%), la PFS mediana è stata non stimabile nel braccio KdD rispetto a 12,1 mesi nel braccio Kd (HR = 0,52, IC 95%: 0,34-0,80), ORR è stato pari al 78,9% rispetto al 74,3% (OR = 1,29, IC 95%: 0,65-2,54) e MRD[-]CR a 12 mesi è stata pari all'11,4% rispetto allo 0,0% (OR = NS, IC 95%: NS-NS). Nei pazienti refrattari a lenalidomide, (33%), la PFS mediana è stata non stimabile nel braccio KdD rispetto a 11,1 mesi nel braccio Kd (HR = 0,45, IC 95%: 0,28-0,74), ORR è stato pari al 79,8% rispetto al 72,7% (OR = 1,48, IC 95%: 0,69-3,20) e MRD[-]CR a 12 mesi è stata pari al 13,1% rispetto allo 0,0% (OR = NS, IC 95%: NS-NS).

Per i pazienti anziani (≥ 75 anni) sono disponibili dati limitati. Un totale di 43 pazienti di età superiore a 75 anni è stato arruolato nello studio 20160275 (25 pazienti nel gruppo KdD e 18 nel gruppo Kd). Per quanto riguarda la PFS si è osservato un HR di 1,459 (IC 95%: 0,504-4,223). Il rischio di eventi avversi fatali emergenti dal trattamento era più alto tra i soggetti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 4.8). KdD deve essere utilizzato con cautela nei pazienti di età ≥ 75 anni dopo aver valutato con attenzione il possibile rapporto beneficio/rischio su base individuale.

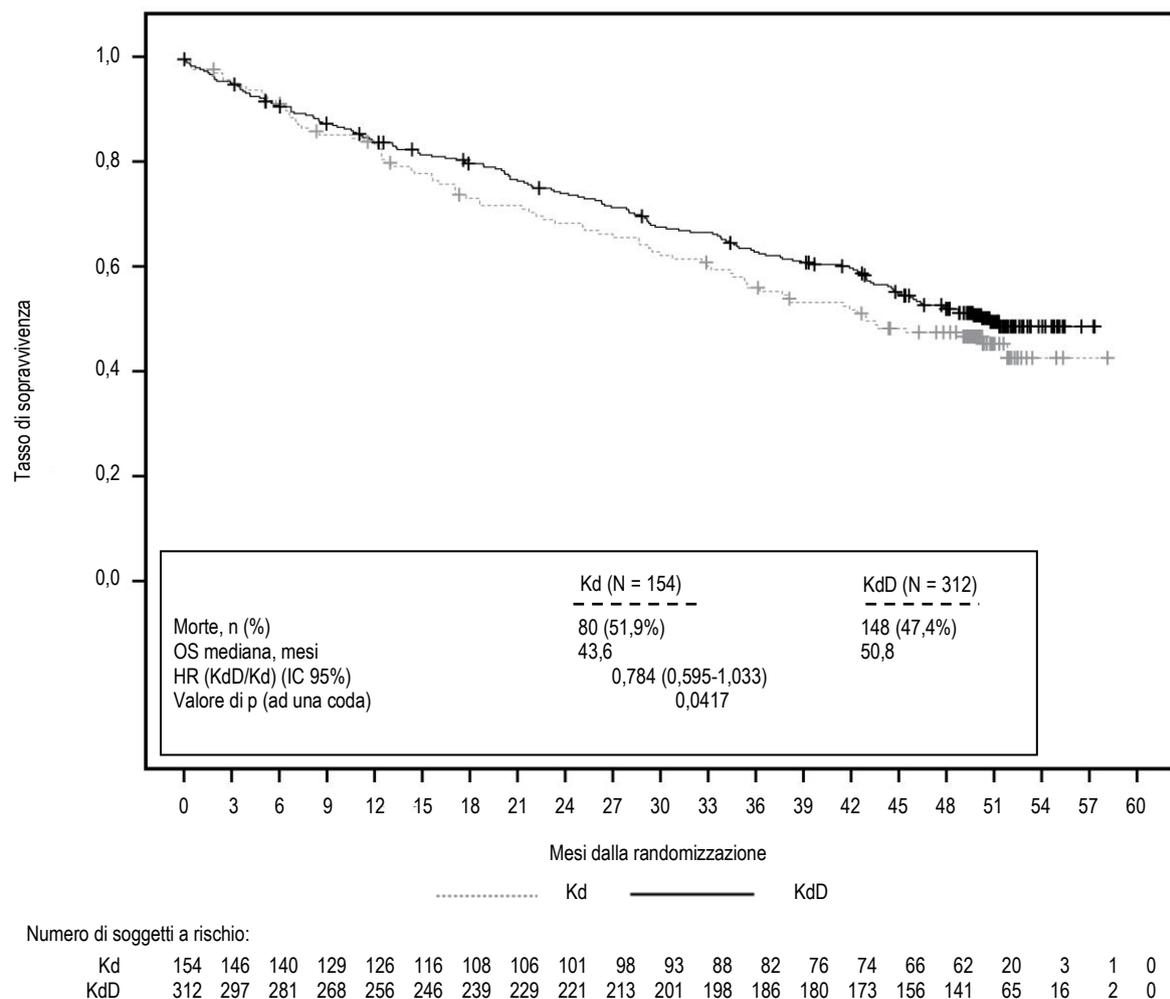
Figura 5. Grafico di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione (analisi di intention to treat) come determinato dall'IRC nello studio 20160275



ORR è stato dell'84,3% per i pazienti nel braccio KdD e del 74,7% nel braccio Kd (vedere tabella 9). La durata mediana della risposta è stata non stimabile per il braccio KdD e di 16,6 mesi (13,9-NS) per il braccio Kd. Il tempo mediano alla risposta è stato di 1,0 (1 - 14) mesi per il braccio KdD e 1,0 (1 - 10) mesi per il braccio Kd.

Al momento dell'analisi finale, 148 soggetti (47,4%) nel gruppo KdD e 80 soggetti (51,9%) nel gruppo Kd erano deceduti. L'OS mediana (IC 95%) è stata di 50,8 (44,7-NS) mesi per il gruppo KdD e 43,6 (35,3-NS) mesi per il gruppo Kd, con un HR (KdD/Kd) di 0,784 (IC 95%: 0,595-1,033; valore di p ad una coda = 0,0417). Questo valore di p ad una coda non ha soddisfatto il livello di significatività statistica di 0,021 per questa analisi finale. Il tempo mediano di follow-up è stato di 50,6 mesi nel gruppo KdD e di 50,1 mesi nel gruppo Kd.

Figura 6. Grafico di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale nello studio 20160275



Kyprolis in monoterapia in pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario

Un'ulteriore esperienza clinica è stata ottenuta con Kyprolis in monoterapia in pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario. Lo studio PX-171-011 è stato uno studio di fase III randomizzato in aperto (N = 315; esposizione a ≥ 3 terapie pregresse richieste). I pazienti arruolati nello studio PX-171-011 erano fortemente pretrattati, con minore funzionalità d'organo e midollare rispetto ai soggetti arruolati nello studio PX-171-009. Nello studio PX-171-011 il trattamento con Kyprolis in monoterapia è stato messo a confronto con un braccio di controllo (corticosteroidi e ciclofosfamide). Lo studio non ha raggiunto l'endpoint primario di efficacia di dimostrare una superiorità di Kyprolis in monoterapia rispetto al braccio di controllo attivo nella sopravvivenza globale (HR = 0,975 [IC 95%: 0,760-1,249]). Lo studio PX-171-003A1 è stato uno studio di fase 2 a braccio singolo (N = 266; esposizione a ≥ 2 terapie pregresse richieste), che ha raggiunto l'endpoint primario di efficacia dell'ORR valutato da un comitato di revisione indipendente (22,9%).

Elettrofisiologia cardiaca

Una valutazione dei possibili effetti di carfilzomib sulla funzione cardiaca è stata effettuata attraverso l'analisi, mediante lettura centralizzata in cieco, di ECG triplicati in 154 soggetti con neoplasie avanzate, compreso il mieloma multiplo. L'effetto di carfilzomib sulla ripolarizzazione cardiaca usando l'intervallo QT con fattore di correzione di Fridericia (intervallo QTcF) e l'analisi della relazione concentrazione-QTc non ha mostrato chiari segnali di effetto correlato alla dose. Il limite superiore dell'intervallo di confidenza unilaterale (IC) al 95% per l'effetto previsto su QTcF a C_{max} era 4,8 msec. Con correzione applicando la formula di Bazett (intervallo QTcB), il limite superiore

dell'intervallo di confidenza unilaterale (IC) al 95% per l'effetto previsto su QTcB a C_{max} risultava essere di 5,9 msec.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Kyprolis in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il mieloma multiplo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La C_{max} e l'AUC in seguito ad infusione endovenosa in 2-10 minuti di 27 mg/m² sono state rispettivamente pari a 4.232 ng/mL e 379 ng•h/mL. In seguito alla somministrazione di dosi ripetute di Kyprolis a 15 e 20 mg/m², l'esposizione sistemica (AUC) e l'emivita erano simili nei giorni 1 e 15 o 16 del ciclo 1, a suggerire l'assenza di accumulo sistemico di carfilzomib. A dosi comprese tra 20 e 56 mg/m² è stato osservato un aumento dose-dipendente dell'esposizione.

Un'infusione di 30 minuti ha determinato un'emivita e AUC simili, ma una C_{max} da 2 a 3 volte inferiore rispetto a quella osservata con un'infusione da 2 a 10 minuti della stessa dose. Dopo 30 minuti di infusione della dose da 56 mg/m², la AUC (948 ng•h/mL) era approssimativamente 2,5 volte quella osservata al livello 27 mg/m² e la C_{max} (2.079 ng/mL) è stata inferiore rispetto a quella della dose da 27 mg/m² mediante infusione da 2 a 10 minuti.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione allo steady-state di una dose da 20 mg/m² di carfilzomib è stato di 28 L. Nei test *in vitro*, il legame di carfilzomib alle proteine plasmatiche umane è stato mediamente del 97%, con range di concentrazioni di 0,4-4 micromolari.

Biotrasformazione

Carfilzomib è rapidamente ed ampiamente metabolizzato. I principali metaboliti rilevati nel plasma e nelle urine umani, e generati *in vitro* dagli epatociti umani, consistevano in frammenti peptidici e nel diolo di carfilzomib, a suggerire che le principali vie metaboliche fossero il clivaggio peptidasico e l'idrolisi di epossidi. Meccanismi mediati dal citocromo P450 svolgevano un ruolo marginale nel metabolismo complessivo di carfilzomib. I metaboliti non hanno attività biologica nota.

Eliminazione

In seguito alla somministrazione per via endovenosa di dosi ≥ 15 mg/m², carfilzomib era rapidamente eliminato dalla circolazione sistemica con un'emivita ≤ 1 ora il giorno 1 del ciclo 1. La clearance sistemica era compresa tra 151 e 263 L/h e superava il flusso ematico epatico, suggerendo che carfilzomib fosse ampiamente eliminato a livello extraepatico. Carfilzomib è eliminato principalmente per via metabolica con successiva escrezione dei metaboliti nelle urine.

Popolazioni speciali

Le analisi di farmacocinetica di popolazione indicano che l'età, il genere o la razza non influiscono sulla farmacocinetica di carfilzomib.

Compromissione epatica

Uno studio di farmacocinetica ha valutato 33 pazienti con neoplasie avanzate recidivate o in progressione (tumori solidi; n = 31 o neoplasie ematologiche; n = 2) che avevano funzionalità epatica normale (bilirubina \leq limite superiore alla norma [ULN]; aspartato aminotransferasi [AST] \leq ULN,

n = 10), compromissione epatica lieve (bilirubina > 1-1,5 × ULN o AST > ULN, ma bilirubina ≤ ULN, n = 14) o compromissione epatica moderata (bilirubina > 1,5-3 × ULN; qualsiasi valore di AST, n = 9). La farmacocinetica di carfilzomib non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica severa (bilirubina > 3 × ULN e qualsiasi valore di AST). Kyprolis, in monoterapia, è stato somministrato per via endovenosa in 30 minuti alla dose di 20 mg/m² nei giorni 1 e 2 e 27 mg/m² nei giorni 8, 9, 15 e 16 del ciclo 1. Se tollerato, ai pazienti è stata somministrata una dose di 56 mg/m² a partire dal ciclo 2. Lo stato di funzionalità epatica al basale non ha avuto un effetto marcato sull'esposizione totale sistemica (AUC_{last}) di carfilzomib dopo somministrazione di dose singola o dose ripetuta (i rapporti della media geometrica in AUC_{last} alla dose di 27 mg/m² nel giorno 16 del ciclo 1 in caso di compromissione lieve e moderata rispetto alla normale funzionalità epatica sono stati rispettivamente 144,4% e 126,1% e alla dose di 56 mg/m² nel giorno 1 del ciclo 2 sono stati 144,7% e 121,1%). Tuttavia, rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale, nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata al basale, che avevano tutti tumori solidi, è stata riportata una maggiore incidenza di alterazioni della funzionalità epatica, eventi avversi di grado ≥ 3 ed eventi avversi gravi (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

La farmacocinetica di carfilzomib è stata studiata in un contesto di compromissione renale in due studi dedicati.

Il primo studio è stato condotto in 50 pazienti con mieloma multiplo con funzionalità renale normale (CrCL > 80 mL/min, n = 12), compromissione renale lieve (CrCL 50-80 mL/min, n = 12), moderata (CrCL 30-49 mL/min, n = 10) e severa (CrCL < 30 mL/min, n = 8) e sottoposti a dialisi cronica (n = 8). Kyprolis, in monoterapia, è stato somministrato tramite infusione endovenosa della durata di 2 - 10 minuti a dosi fino a 20 mg/m². I dati di farmacocinetica sono stati rilevati sui pazienti dopo la dose di 15 mg/m² nel ciclo 1 e la dose di 20 mg/m² nel ciclo 2. Il secondo studio è stato condotto in 23 pazienti con mieloma multiplo recidivato con clearance della creatinina ≥ 75 mL/min (n = 13) e con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) che necessita di dialisi (n = 10). I dati di farmacocinetica sono stati rilevati sui pazienti dopo la somministrazione di una dose di 27 mg/m² con un'infusione di 30 minuti nel giorno 16 del ciclo 1 e dopo la dose di 56 mg/m² al giorno 1 del ciclo 2.

I risultati di entrambi gli studi mostrano che lo stato della funzionalità renale non ha avuto un effetto marcato sull'esposizione di carfilzomib dopo somministrazione di dose singola o dose ripetuta. I rapporti della media geometrica in AUC_{last} alla dose di 15 mg/m² al giorno 1 del ciclo 1 per compromissione renale lieve, moderata, severa e dialisi cronica rispetto alla normale funzionalità renale sono stati rispettivamente 124,36%, 111,07%, 84,73% e 121,72%. I rapporti delle medie geometriche in AUC_{last} alla dose di 27 mg/m² al giorno 16 del ciclo 1 e alla dose di 56 mg/m² al giorno 1 del ciclo 2 per ESRD rispetto ad una normale funzionalità renale sono stati rispettivamente 139,72% e 132,75%. Nel primo studio il metabolita M14, un frammento di peptide e il più abbondante metabolita circolante, è aumentato rispettivamente 2 e 3 volte nei pazienti con compromissione renale moderata e severa e 7 volte nei pazienti che necessitano di dialisi (in base alla AUC_{last}). Nel secondo studio, le esposizioni di M14 erano maggiori (di circa 4 volte) nei soggetti con ESRD rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Questo metabolita non ha attività biologiche conosciute. Gli eventi avversi gravi correlati al peggioramento della funzionalità renale sono stati più comuni nei soggetti con disfunzione renale al basale (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carfilzomib è risultato clastogenico nel test di aberrazione cromosomica *in vitro* su linfociti di sangue periferico. Carfilzomib non è risultato mutageno nel test di mutazione batterica inversa (test di Ames) *in vitro* e non è risultato clastogenico nel test dei micronuclei su cellule di midollo osseo murino *in vivo*.

Nelle scimmie alle quali era stata somministrata mediante bolo endovenoso una dose singola di carfilzomib da 3 mg/kg (che corrisponde a 36 mg/m² ed è simile alla dose raccomandata nell'uomo di 27 mg/m² sulla base della superficie corporea BSA) è stata documentata ipotensione, aumento della

frequenza cardiaca ed aumento dei livelli sierici di troponina T. La somministrazione ripetuta di boli endovenosi di carfilzomib a ≥ 2 mg/kg/dose nei ratti e 2 mg/kg/dose nelle scimmie utilizzando schemi di trattamento simili a quelli impiegati in ambito clinico ha prodotto mortalità secondaria a tossicità cardiovascolare (insufficienza cardiaca, fibrosi cardiaca, accumulo di liquido pericardico, emorragia/degenerazione cardiaca), gastrointestinale (necrosi/emorragia), renale (glomerulonefropatia, necrosi tubulare, disfunzione) e polmonare (emorragia/infiemmazione). Il dosaggio di 2 mg/kg/dose impiegato nei ratti è approssimativamente la metà della dose raccomandata nell'uomo di 27 mg/m² in funzione della superficie corporea (BSA). Il dosaggio non gravemente tossico più alto di 0,5 mg/kg nelle scimmie ha determinato infiammazione interstiziale nei reni unitamente ad una lieve glomerulopatia e lieve infiammazione cardiaca. Questi risultati sono stati riportati a 6 mg/m² che sono inferiori al dosaggio raccomandato nell'uomo di 27 mg/m².

Non sono stati condotti studi di fertilità con carfilzomib. Durante gli studi di tossicità a dosi ripetute su ratti e scimmie della durata di 28 giorni o negli studi di tossicità cronica di 6 mesi sul ratto e di 9 mesi sulla scimmia non sono stati osservati effetti sui tessuti riproduttivi. Carfilzomib ha prodotto tossicità embriofetale nelle coniglie gravide a dosi inferiori a quelle utilizzate nei pazienti trattati con la dose raccomandata. Carfilzomib somministrato a ratte gravide durante il periodo di organogenesi non si è dimostrato teratogeno a dosi fino a 2 mg/kg/die, che corrisponde a circa la metà del dosaggio raccomandato nell'uomo di 27 mg/m² in base alla BSA.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Betadex sulfobutiletere di sodio
Acido citrico anidro (E330)
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Kyprolis polvere per soluzione per infusione non deve essere miscelato con sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino della polvere (mai aperto)

3 anni.

Soluzione ricostituita

La stabilità fisica e chimica in uso delle soluzioni ricostituite in flaconcino, siringa o sacca per uso endovenoso è stata dimostrata per 24 ore a 2°C - 8°C o per 4 ore a 25°C. La soluzione ricostituita deve essere somministrata entro 24 ore dopo la preparazione.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore ad una temperatura di 2°C – 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Kyprolis 10 mg polvere per soluzione per infusione

Flaconcino da 10 mL in vetro trasparente di tipo I, chiuso con tappo di elastomero in fluoropolimero laminato e sigillo in alluminio con un cappuccio azzurro a strappo in plastica.

Kyprolis 30 mg polvere per soluzione per infusione

Flaconcino da 30 mL in vetro trasparente di tipo I, chiuso con tappo di elastomero in fluoropolimero laminato e sigillo in alluminio con un cappuccio arancione a strappo in plastica.

Kyprolis 60 mg polvere per soluzione per infusione

Flaconcino da 50 mL in vetro trasparente di tipo I, chiuso con tappo di elastomero in fluoropolimero laminato e sigillo in alluminio con un cappuccio viola a strappo in plastica.

Confezione da un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni generali

Carfilzomib è un agente citotossico. Pertanto, deve essere usata cautela durante la manipolazione e la preparazione di Kyprolis. Si raccomanda l'uso di guanti e altri dispositivi di protezione.

Ricostituzione e preparazione per la somministrazione endovenosa

I flaconcini di Kyprolis non contengono conservanti antimicrobici e sono esclusivamente monouso. È necessario utilizzare una tecnica asettica adeguata.

La soluzione ricostituita contiene carfilzomib a una concentrazione di 2 mg/mL. Leggere le istruzioni dettagliate per la preparazione prima della ricostituzione:

1. Calcolare la dose (mg/m²) e il numero di flaconcini di Kyprolis necessari utilizzando il valore relativo alla superficie corporea (BSA) del paziente al basale. I pazienti con una BSA superiore a 2,2 m² devono ricevere una dose calcolata sulla base di una BSA di 2,2 m². Non sono necessari aggiustamenti della dose per variazioni ponderali ≤ 20%.
2. Estrarre il flaconcino dal frigorifero immediatamente prima dell'uso.
3. Utilizzare solo un ago da 21 gauge o gauge maggiore (ago con diametro esterno da 0,8 mm o più piccolo) per ricostituire ciascun flaconcino con tecnica asettica iniettando lentamente 5 mL (per il flaconcino da 10 mg), 15 mL (per il flaconcino da 30 mg) oppure 29 mL (per il flaconcino da 60 mg) di acqua sterile per preparazioni iniettabili attraverso il tappo e orientando il getto della soluzione verso la PARETE INTERNA DEL FLACONCINO per ridurre al minimo la formazione di schiuma.
4. Ruotare delicatamente e/o capovolgere il flaconcino lentamente per 1 minuto circa o fino alla dissoluzione completa. NON AGITARE. Se si forma della schiuma, lasciare riposare la soluzione all'interno del flaconcino fino a che la schiuma si dissolva (circa 5 minuti) e la soluzione torni a essere limpida.
5. Esaminare visivamente per verificare l'assenza di particelle e di alterazione del colore prima della somministrazione. Il prodotto ricostituito deve essere limpido, da incolore a leggermente giallastro e non deve essere somministrato se si osservano alterazione del colore o particelle.

6. Eliminare l'eventuale soluzione rimasta all'interno del flaconcino.
7. Kyprolis può essere somministrato direttamente mediante infusione endovenosa o in alternativa, può essere somministrato utilizzando una sacca da infusione endovenosa. Non somministrare per via endovenosa rapida o in bolo.
8. In caso di somministrazione con sacca per infusione endovenosa, utilizzare solo un ago da 21 gauge o gauge maggiore (ago con diametro esterno da 0,8 mm o più piccolo) per prelevare dal flaconcino la dose calcolata e diluirla in una sacca per infusione endovenosa da 50 o 100 mL contenente una soluzione iniettabile di glucosio al 5%.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1060/002
EU/1/15/1060/003
EU/1/15/1060/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Novembre 2015
Data del rinnovo più recente: 25 giugno 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu> e sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Dublino
Irlanda

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kyprolis 10 mg polvere per soluzione per infusione
carfilzomib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 10 mg di carfilzomib.
Dopo ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 2 mg di carfilzomib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Betadex sulfobutiletere di sodio, acido citrico anidro (E330), sodio idrossido. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione per infusione.
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Eliminare il medicinale non utilizzato in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1060/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kyprolis 10 mg polvere per soluzione per infusione
carfilzomib
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kyprolis 30 mg polvere per soluzione per infusione
carfilzomib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 30 mg di carfilzomib.
Dopo ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 2 mg di carfilzomib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Betadex sulfobutiletere di sodio, acido citrico anidro (E330), sodio idrossido. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione per infusione.
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Eliminare il medicinale non utilizzato in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1060/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kyprolis 30 mg polvere per soluzione per infusione
carfilzomib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 30 mg di carfilzomib.
Dopo ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 2 mg di carfilzomib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Betadex sulfobutiletere di sodio, acido citrico anidro (E330), sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione per infusione.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Eliminare il medicinale non utilizzato in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1060/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kyprolis 60 mg polvere per soluzione per infusione
carfilzomib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 60 mg di carfilzomib.
Dopo ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 2 mg di carfilzomib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Betadex sulfobutiletere di sodio, acido citrico anidro (E330), sodio idrossido. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione per infusione.
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Eliminare il medicinale non utilizzato in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1060/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kyprolis 60 mg polvere per soluzione per infusione
carfilzomib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 60 mg di carfilzomib.
Dopo ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 2 mg di carfilzomib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Betadex sulfobutiletere di sodio, acido citrico anidro (E330), sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione per infusione.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Eliminare il medicinale non utilizzato in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1060/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Kyprolis 10 mg polvere per soluzione per infusione
Kyprolis 30 mg polvere per soluzione per infusione
Kyprolis 60 mg polvere per soluzione per infusione
carfilzomib

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Kyprolis e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Kyprolis
3. Come usare Kyprolis
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kyprolis
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Kyprolis e a cosa serve

Kyprolis è un medicinale che contiene il principio attivo carfilzomib.

Carfilzomib agisce bloccando il proteasoma. Il proteasoma è un sistema all'interno delle cellule che distrugge le proteine quando sono danneggiate o non più necessarie. Prevenendo la distruzione delle proteine nelle cellule tumorali, che tendenzialmente contengono una quantità più elevata di proteine anomale, Kyprolis provoca la morte delle cellule tumorali.

Kyprolis è usato per trattare i pazienti adulti affetti da mieloma multiplo già sottoposti ad almeno un precedente trattamento per questa malattia. Il mieloma multiplo è un tumore che colpisce le plasmacellule (un tipo di globulo bianco).

Kyprolis le verrà somministrato insieme a daratumumab e desametasone, insieme a lenalidomide e desametasone o con solo desametasone. Daratumumab, lenalidomide e desametasone sono altri farmaci utilizzati per trattare il mieloma multiplo.

2. Cosa deve sapere prima di usare Kyprolis

Il medico esaminerà e valuterà tutta la sua storia medica. Durante il trattamento sarà sottoposto ad attento monitoraggio. Prima di iniziare la somministrazione di Kyprolis, e nel corso del trattamento, sarà sottoposto a degli esami del sangue. Ciò viene fatto per verificare che ci sia un numero sufficiente di cellule del sangue e che fegato e reni funzionino correttamente. Il medico o l'infermiere controlleranno che lei assuma abbastanza liquidi.

Lei deve leggere il foglio illustrativo di tutti i medicinali che assume in associazione con Kyprolis in modo da capire le informazioni relative a questi medicinali.

Non usi Kyprolis se è allergico a carfilzomib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Prima di usare Kyprolis, parli con il medico o l'infermiere se lei presenta una qualsiasi delle condizioni sotto elencate. Può doversi sottoporre a degli esami aggiuntivi per verificare il corretto funzionamento del cuore, dei reni e del fegato.

- Problemi cardiaci, inclusa una storia di dolore toracico (angina), attacco di cuore, battito cardiaco irregolare, pressione del sangue elevata o se ha mai assunto medicinali per il cuore
- Problemi polmonari, inclusa una storia di affanno a riposo o durante lo svolgimento di attività fisica (dispnea)
- Problemi ai reni, inclusa insufficienza renale, o se si è mai sottoposto a dialisi
- Problemi al fegato, inclusa una storia di epatite, fegato grasso, o se le è mai stato detto che il fegato non funziona in maniera corretta
- Sanguinamento insolito, inclusa una predisposizione alla formazione di lividi, il sanguinamento di ferite, ad esempio un taglio che impiega più tempo del previsto a smettere di sanguinare, sanguinamenti interni come ad esempio tossire sangue, vomitare sangue, feci catramose scure, o sangue rosso vivo nelle feci o sanguinamento nel cervello che porta ad improvviso intorpidimento o paralisi di un lato del viso, gambe o braccia, improvviso mal di testa forte o problemi nel vedere o difficoltà nel parlare o deglutire. Questo può indicare che lei ha un numero basso di piastrine (cellule che aiutano la coagulazione del sangue)
- Storia di coaguli di sangue nelle vene
- Dolore o gonfiore a gambe o braccia (che può essere un sintomo di coaguli di sangue nelle vene profonde di gambe o braccia), dolore al torace o respiro affannoso (che può essere un sintomo di coaguli di sangue nei polmoni)
- Qualsiasi altra malattia importante per cui è stato ricoverato o per cui ha ricevuto un medicinale.

Condizioni cui prestare attenzione

Presti attenzione alla comparsa di determinati sintomi durante l'assunzione di Kyprolis per ridurre il rischio di problemi. Kyprolis può aggravare determinate condizioni o causare effetti indesiderati gravi, che possono essere fatali, tra cui problemi cardiaci, problemi polmonari, problemi renali, sindrome da lisi tumorale (una condizione potenzialmente fatale che si manifesta quando le cellule tumorali si rompono e rilasciano il loro contenuto nel flusso sanguigno), reazioni all'infusione di Kyprolis, comparsa insolita di lividi o sanguinamento (incluso sanguinamento interno), coaguli di sangue nelle vene, problemi al fegato, determinate malattie del sangue o una malattia neurologica nota come sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES). Vedere "Condizioni cui prestare attenzione" al paragrafo 4.

Informi il medico se ha mai avuto un'infezione da virus dell'epatite B o potrebbe averne una in atto, perché questo medicinale potrebbe far tornare in attività il virus dell'epatite B. Il medico controllerà l'eventuale presenza di segnali di questa infezione prima, durante e per un periodo di tempo dopo successivo al trattamento con questo medicinale. Informi immediatamente il medico se il suo stato di stanchezza peggiora o se si verifica un ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi.

In qualsiasi momento, durante o dopo il trattamento, informi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta annebbiamento della vista, perdita della vista o visione doppia, difficoltà a parlare, debolezza a un braccio o a una gamba, una modifica del modo di camminare o problemi di equilibrio, intorpidimento persistente, riduzione o perdita della sensibilità, perdita di memoria o confusione. Questi potrebbero essere tutti sintomi di una condizione cerebrale grave e potenzialmente mortale chiamata Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (LMP). Se aveva questi sintomi prima del trattamento con carfilzomib, informi il medico su qualsiasi variazione di tali sintomi.

Altri medicinali e Kyprolis

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi quelli senza ricetta medica come gli integratori vitaminici e i rimedi erboristici.

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo medicinali usati per prevenire una gravidanza come contraccettivi orali o altri contraccettivi ormonali, dato che possono non essere compatibili per l'uso con Kyprolis.

Gravidanza e allattamento

Per le donne che assumono Kyprolis

Non prenda Kyprolis se è in gravidanza, se sospetta una gravidanza o sta pianificando di avere un bambino. Il trattamento con Kyprolis in donne in gravidanza non è stato valutato. Durante l'uso di Kyprolis e per 30 giorni dopo l'interruzione del trattamento, dovrà utilizzare un metodo contraccettivo idoneo per evitare una gravidanza. Deve parlare con il medico o con l'infermiere circa i metodi di contraccezione idonei.

Se rimane incinta durante il trattamento con Kyprolis informi immediatamente il medico o l'infermiere.

Non prenda Kyprolis se sta allattando. Non è noto se, nell'uomo, Kyprolis passa nel latte materno.

Lenalidomide può essere dannosa per il feto. Quando Kyprolis viene somministrato in associazione con lenalidomide occorre attenersi al programma di prevenzione delle gravidanze (vedere il foglio illustrativo di lenalidomide per informazioni sulla prevenzione della gravidanza e discutete con il medico, il farmacista o l'infermiere).

Per gli uomini che assumono Kyprolis

Mentre sta assumendo Kyprolis e per 90 giorni dopo l'interruzione del trattamento, deve usare un profilattico anche se la sua partner è incinta.

Se la sua partner resta incinta mentre sta assumendo Kyprolis o entro 90 giorni dopo l'interruzione del trattamento, informi immediatamente il medico o l'infermiere.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Durante il trattamento con Kyprolis può sperimentare affaticamento, capogiro, svenimento e/o un abbassamento della pressione del sangue. Tali condizioni possono compromettere la capacità di guidare o usare macchinari. Non si metta alla guida di un veicolo e non utilizzi macchinari se presenta uno di questi sintomi.

Kyprolis contiene sodio

Questo medicinale contiene 37 mg di sodio per flaconcino da 10 mg equivalente a 1,9% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene 109 mg di sodio per flaconcino da 30 mg equivalente a 5,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene 216 mg di sodio per flaconcino da 60 mg equivalente a 11% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Kyprolis contiene ciclodestrina

Questo medicinale contiene 500 mg di ciclodestrina (betadex sulfobutiletere di sodio) per flaconcino da 10 mg equivalente a 88 mg/kg per un adulto di 70 kg.

Questo medicinale contiene 1.500 mg di ciclodestrina (betadex sulfobutiletere di sodio) per flaconcino da 30 mg equivalente a 88 mg/kg per un adulto di 70 kg.

Questo medicinale contiene 3.000 mg di ciclodestrina (betadex sulfobutiletere di sodio) per flaconcino da 60 mg equivalente a 88 mg/kg per un adulto di 70 kg.

3. Come usare Kyprolis

La somministrazione di Kyprolis sarà eseguita da un medico o da un infermiere. La dose sarà calcolata sulla base della sua altezza e peso (superficie corporea). Il medico o l'infermiere calcoleranno la dose di Kyprolis che lei riceverà.

Kyprolis verrà somministrato come infusione in vena. L'infusione potrà durare fino a 30 minuti. Kyprolis viene somministrato in 2 giorni consecutivi, ogni settimana per 3 settimane, seguite da una settimana senza trattamento.

Ogni periodo di 28 giorni è un ciclo di trattamento. Ciò significa che Kyprolis le sarà somministrato nei giorni 1, 2, 8, 9, 15 e 16 di ciascun ciclo di 28 giorni. Le dosi somministrate il giorno 8 e il giorno 9 di ciascun ciclo non saranno più somministrate a partire dal ciclo 13 se lei viene trattato con Kyprolis in associazione con lenalidomide e desametasone.

La maggior parte dei pazienti continuerà a ricevere il trattamento fino a quando la malattia non migliora o rimane stabile. Tuttavia, il trattamento con Kyprolis potrà essere sospeso anche nel caso in cui lei manifesti degli effetti indesiderati che non possono essere gestiti.

Insieme a Kyprolis le saranno somministrati anche lenalidomide e desametasone, daratumumab e desametasone o solo desametasone. Le potranno essere date anche altre medicine.

Se le viene somministrata una quantità eccessiva di Kyprolis

Poiché questo medicinale viene somministrato da un medico o da un infermiere è improbabile che lei possa riceverne una quantità eccessiva. Tuttavia, qualora ciò dovesse accadere, il medico la terrà sotto controllo per eventuali effetti indesiderati.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Condizioni cui prestare attenzione

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi. Informi il medico immediatamente se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- Dolore al torace, respiro affannoso o gonfiore ai piedi, in quanto possibili sintomi di problemi cardiaci
- Difficoltà nella respirazione, incluso respiro affannoso a riposo o durante lo svolgimento di attività fisica o tosse (dispnea), respiro accelerato, sensazione di non respirare aria a sufficienza, respiro sibilante, o tosse che possono essere segni di tossicità polmonare
- Pressione del sangue molto alta, forti dolori al petto, forte mal di testa, confusione, annebbiamento della vista, nausea e vomito, o ansia grave, che possono essere segni di una malattia nota come crisi ipertensiva

- Respiro affannoso con le attività quotidiane o a riposo, battito cardiaco irregolare, battito accelerato, stanchezza, capogiro e svenimenti, che possono essere segni di una malattia nota come ipertensione polmonare
- Gonfiore alle caviglie, ai piedi o alle mani, perdita di appetito, minore quantità di urine o anomalie nei risultati degli esami del sangue, che possono essere sintomi di problemi renali o di insufficienza renale
- Un effetto indesiderato chiamato sindrome da lisi tumorale, che può essere causato dalla rapida distruzione delle cellule tumorali e può determinare irregolarità del battito cardiaco, insufficienza renale o anomalie nei risultati degli esami del sangue
- Febbre, brividi o tremori, dolore alle articolazioni, dolore muscolare, vampate al viso o gonfiore di viso, labbra, lingua e/o gola, che può provocare difficoltà di respirazione o deglutizione (angioedema), debolezza, respiro affannoso, pressione del sangue bassa, svenimento, rallentamento della frequenza cardiaca, senso di costrizione toracica o dolore al torace possono manifestarsi come reazione all'infusione
- Insolita formazione di lividi o sanguinamento, ad esempio un taglio che impiega più tempo del solito a smettere di sanguinare, sanguinamento interno come ad esempio tossire sangue, vomitare sangue, feci catramose scure, o sangue rosso vivo nelle feci o sanguinamento nel cervello che porta ad improvviso intorpidimento o paralisi di un lato del viso, gambe o braccia, improvviso mal di testa forte o problemi nel vedere o difficoltà nel parlare o deglutire
- Dolore o gonfiore a gambe o braccia (che può essere un sintomo di coaguli di sangue nelle vene profonde di gambe o braccia), dolore al torace o respiro affannoso (che può essere un sintomo di coaguli di sangue nei polmoni)
- Ingiallimento della pelle e degli occhi (ittero), dolore o gonfiore addominale, nausea o vomito che possono essere sintomi di problemi al fegato, inclusa insufficienza epatica. Se ha mai avuto un'infezione da virus dell'epatite B, il trattamento con questo medicinale può causare la riattivazione dell'infezione da virus dell'epatite B
- Sanguinamento, formazione di lividi, debolezza, confusione, febbre, nausea, vomito e diarrea, e insufficienza renale acuta, che possono essere possibili segni di una malattia del sangue nota con il nome di microangiopatia trombotica
- Mal di testa, confusione, crisi convulsive (convulsioni), calo della vista e pressione del sangue elevata (ipertensione), che possono essere possibili sintomi di una condizione neurologica nota con il nome di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES).

Altri possibili effetti indesiderati

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Grave infezione polmonare (polmonite)
- Infezione del tratto respiratorio (infezione delle vie aeree)
- Basso numero di piastrine, che può causare una maggiore predisposizione ai lividi o al sanguinamento (trombocitopenia)
- Basso numero dei globuli bianchi, che può ridurre la capacità dell'organismo di combattere le infezioni e che può accompagnarsi a febbre
- Basso numero dei globuli rossi (anemia), che può causare stanchezza e affaticamento
- Alterazione dei risultati degli esami del sangue (livelli ridotti di potassio nel sangue, livelli aumentati di creatinina nel sangue)
- Appetito ridotto
- Difficoltà a dormire (insonnia)
- Mal di testa
- Intorpidimento, formicolio, o diminuita sensibilità alle mani e/o ai piedi
- Capogiro
- Pressione del sangue alta (ipertensione)
- Respiro affannoso
- Tosse
- Diarrea
- Nausea

- Costipazione
- Vomito
- Mal di stomaco
- Mal di schiena
- Dolore alle articolazioni
- Dolore agli arti, alle mani o ai piedi
- Spasmi muscolari
- Febbre
- Brividi
- Gonfiore di mani, piedi o caviglie
- Senso di debolezza
- Stanchezza (affaticamento)

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Reazione all'infusione
- Insufficienza cardiaca e problemi cardiaci, tra cui un battito cardiaco rapido, forte o irregolare
- Attacco cardiaco
- Problemi ai reni, inclusa insufficienza renale
- Coaguli di sangue nelle vene (trombosi venosa profonda)
- Sensazione di caldo eccessivo
- Coaguli di sangue nei polmoni
- Liquido nei polmoni
- Respiro sibilante
- Grave infezione, inclusa un'infezione del sangue (sepsi)
- Infezione polmonare
- Problemi al fegato, incluso un aumento degli enzimi epatici nel sangue
- Sintomi simil-influenzali (influenza)
- Riattivazione del virus della varicella che può causare una reazione cutanea e dolore (herpes zoster)
- Infezione delle vie urinarie (infezione delle vie che trasportano l'urina)
- Tosse che può includere anche senso di costrizione toracica o dolore, congestione nasale (bronchite)
- Mal di gola
- Infiammazione di naso e gola
- Naso che cola, congestione nasale o starnuti
- Infezione virale
- Infezione dello stomaco e dell'intestino (gastroenterite)
- Sanguinamento nello stomaco e nell'intestino
- Alterazione dei risultati degli esami del sangue (diminuzione dei livelli di sodio, magnesio, proteine, calcio o fosfato nel sangue, aumento dei livelli di calcio, acido urico, potassio, bilirubina, proteina C reattiva o zuccheri nel sangue)
- Disidratazione
- Ansia
- Sentirsi confusi
- Visione annebbiata
- Cataratta
- Pressione del sangue bassa (ipotensione)
- Perdita di sangue dal naso
- Alterazione della voce o raucedine
- Difficoltà digestive
- Mal di denti
- Eruzione cutanea
- Dolore alle ossa, ai muscoli, al torace
- Debolezza muscolare

- Muscoli dolenti
- Prurito cutaneo
- Arrossamento della pelle
- Aumento della sudorazione
- Dolore
- Dolore, gonfiore, irritazione o fastidio nel punto dove ha ricevuto l'iniezione nella vena
- Fischi nelle orecchie (tinnito)
- Una sensazione generale di malattia o malessere

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Sanguinamento nei polmoni
- Infiammazione del colon causata da un batterio chiamato Clostridium difficile
- Reazione allergica a Kyprolis
- Insufficienza multi-organo
- Riduzione dell'afflusso di sangue al cuore
- Sanguinamento nel cervello
- Ictus
- Difficoltà a respirare, respiro veloce e/o punta delle dita e labbra leggermente blu (sindrome da distress respiratorio acuto)
- Rigonfiamento della membrana che circonda il cuore (pericardite), i sintomi includono dolore dietro lo sterno, che a volte si diffonde a collo e spalle, qualche volta con febbre
- Accumulo di liquido nella membrana di rivestimento del cuore (versamento pericardico), i sintomi includono dolore o pressione al petto e respiro affannoso
- Un blocco nel flusso di bile dal fegato (colestasi), che può causare prurito, colorito giallo della pelle, urine molto scure e feci molto pallide
- Sanguinamento nello stomaco e nell'intestino
- Infezione da Cytomegalovirus
- Riattivazione dell'infezione da virus dell'epatite B (infiammazione virale del fegato)
- Infiammazione del pancreas

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kyprolis

Kyprolis sarà conservato in farmacia.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Kyprolis dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il prodotto ricostituito deve essere limpido, da incolore a leggermente giallastro e non deve essere somministrato se si osservano alterazione del colore o particelle.

Kyprolis è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kyprolis

- Il principio attivo è carfilzomib. Ogni flaconcino contiene 10 mg, 30 mg oppure 60 mg di carfilzomib. Dopo ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 2 mg di carfilzomib.
- Gli altri componenti sono betadex sulfobutiletere di sodio, acido citrico anidro (E330) e sodio idrossido (vedere paragrafo 2 “Kyprolis contiene sodio”).

Descrizione dell'aspetto di Kyprolis e contenuto della confezione

Kyprolis è fornito in un flaconcino di vetro come polvere per soluzione per infusione, di colore da bianco a biancastro, da ricostituire (sciogliere) prima dell'uso. La soluzione ricostituita è una soluzione limpida, incolore o leggermente giallastra.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Produttore

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Dublino
Irlanda

Produttore

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>, e sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per la ricostituzione e la preparazione di Kyprolis polvere per soluzione per infusione per somministrazione endovenosa

Carfilzomib è un agente citotossico. Pertanto, deve essere usata cautela durante la manipolazione e la preparazione di Kyprolis. Si raccomanda l'uso di guanti e altri dispositivi di protezione.

I flaconcini di Kyprolis non contengono conservanti antimicrobici e sono esclusivamente monouso. È necessario utilizzare una tecnica asettica adeguata.

La soluzione ricostituita contiene carfilzomib a una concentrazione di 2 mg/mL. Leggere le istruzioni dettagliate per la preparazione prima della ricostituzione:

1. Calcolare la dose (mg/m²) e il numero di flaconcini di Kyprolis necessari utilizzando il valore relativo alla superficie corporea (BSA) del paziente al basale. I pazienti con una BSA superiore a 2,2 m² devono ricevere una dose calcolata sulla base di una BSA di 2,2 m². Non sono necessari aggiustamenti della dose per variazioni ponderali ≤ 20%.
2. Estrarre il flaconcino dal frigorifero immediatamente prima dell'uso.
3. Utilizzare solo un ago da 21 gauge o gauge maggiore (ago con diametro esterno da 0,8 mm o più piccolo) per ricostituire ciascun flaconcino con tecnica asettica iniettando lentamente 5 mL (per il flaconcino da 10 mg), 15 mL (per il flaconcino da 30 mg) oppure 29 mL (per il flaconcino da 60 mg) di acqua sterile per preparazioni iniettabili attraverso il tappo e orientando il getto della soluzione verso la PARETE INTERNA DEL FLACONCINO per ridurre al minimo la formazione di schiuma.
4. Ruotare delicatamente e/o capovolgere il flaconcino lentamente per 1 minuto circa o fino alla dissoluzione completa. NON AGITARE. Se si forma della schiuma, lasciare riposare la soluzione all'interno del flaconcino fino a che la schiuma si dissolva (circa 5 minuti) e la soluzione torni a essere limpida.
5. Esaminare visivamente per verificare l'assenza di particelle e di alterazione del colore prima della somministrazione. Il prodotto ricostituito deve essere limpido, da incolore a leggermente giallastro e non deve essere somministrato se si osservano alterazione del colore o particelle.
6. Eliminare l'eventuale soluzione rimasta all'interno del flaconcino.
7. Kyprolis può essere somministrato direttamente mediante infusione endovenosa o in alternativa, può essere somministrato utilizzando una sacca da infusione endovenosa. Non somministrare per via endovenosa rapida o in bolo.
8. In caso di somministrazione con sacca per infusione endovenosa, utilizzare solo un ago da 21 gauge o gauge maggiore (ago con diametro esterno da 0,8 mm o più piccolo) per prelevare dal flaconcino la dose calcolata e diluirla in una sacca per infusione endovenosa da 50 o 100 mL contenente una soluzione iniettabile di glucosio al 5%.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore ad una temperatura di 2°C – 8°C.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.