

Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

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 sulfobutilere 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 sulfobutilere 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 sulfobutilere 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 o 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^a

	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)	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)	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)	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^a

	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)	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)	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

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 desametasone o con lenalidomide e desametasone 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. *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. 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 3. Le riduzioni del livello di dosaggio sono illustrate nella tabella 4.

Tabella 3. Aggiustamenti della dose durante il trattamento con Kyprolis

Tossicità ematologica	Azione raccomandata
<ul style="list-style-type: none"> Conta assoluta dei neutrofili < 0,5 × 10⁹/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 ≥ 0,5 × 10⁹/L, proseguire con lo stesso livello di dosaggio In caso di successivo abbassamento a valori < 0,5 × 10⁹/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 × 10⁹/L e temperatura orale > 38,5°C oppure due letture consecutive > 38,0°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 × 10⁹/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 ≥ 10 × 10⁹/L e/o se il sanguinamento è controllato proseguire con lo stesso livello di dose In caso di successivo abbassamento a valori < 10 × 10⁹/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 ≤ 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 4 per le riduzioni del livello di dosaggio

Tabella 4. 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

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 (CrCL < 50 mL/min). Nei pazienti con compromissione renale al basale deve essere considerata un'appropriate 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 (CrCL < 30 mL/min). Devono essere effettuati appropriati aggiustamenti della dose in base alla tossicità (vedere tabella 3). I dati di efficacia e sicurezza sono limitati in pazienti con clearance della creatinina al basale < 30 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 3). 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 di 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 di 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 riducendo il dosaggio di 1 livello 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 sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT. Non è possibile escludere un effetto di Kyprolis sull'intervallo QT (vedere paragrafo 5.1).

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 ipertensive ed emergenza ipertensiva, è stata osservata con Kyprolis. Alcuni di questi eventi sono stati fatali. 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 conseguente appropriato trattamento. 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, 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. **Contraccezione** 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 sulfobutiltere 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 sulfobutiltere 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 sulfobutiltere 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 di prodotto di lenalidomide), e deve essere usato un metodo alternativo contraccettivo efficace se la paziente sta usando anche 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 scopoprecauzionale, l'allattamento è controindicato durante il trattamento con Kyprolis 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** Kyprolis 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 Kyprolis 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 Kyprolis 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, sindrome da lisi tumorale, reazione correlata all'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 Kyprolis, tossicità cardiaca e dispnea si sono manifestate solitamente all'inizio della terapia con Kyprolis (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni avverse più comuni (verificatesi in > 20% dei soggetti) sono state: anemia, stanchezza, trombocitopenia, nausea, diarrea, piresia, 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 Kyprolis e desametasone (Kd) dello studio 2011-003 in confronto al braccio Kyprolis, 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%). Tabella delle reazioni avverse Le reazioni avverse sono elencate qui di seguito per classificazione per sistemi e organi e per gruppi di frequenza (tabella 5). 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 = 2.944). All'interno di ciascuna categoria per sistemi e organi e per frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 5. 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 Iperglicemia Appetito ridotto	Disidratazione Iperkaliemia Ipomagnesiemia Iponatremia Ipercalcemia Ipoalcemia Ipo fosfatemia Iperuricemia Ipoalbuminemia	Sindrome da lisi tumorale	
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia Stato confusionale		

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 del sistema nervoso	Capogiro Neuropatia periferica Cefalea	Parestesia Ipoestesia	Emorragia intracranica Accidente cerebrovascolare	Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)
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	
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	
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		
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 7% dei soggetti (5% dei soggetti ha avuto eventi di grado ≥ 3), infarto miocardico è stato riportata in circa il 2% dei soggetti (1,5% dei soggetti ha avuto eventi di grado ≥ 3) e ischemia miocardica è stata riportata in circa l'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). Per la gestione clinica delle patologie cardiache durante il trattamento con Kyprolis, vedere paragrafo 4.4. **Dispnea** La dispnea è stata riportata nel 30% 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 include 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 20% circa dei soggetti e 7,5% 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 34% circa dei soggetti coinvolti in studi clinici con Kyprolis e circa il 20% dei soggetti ha avuto eventi di grado ≥ 3 . 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 due 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. **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. **Altre popolazioni speciali** **Pazienti anziani (≥ 75 anni)** 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. **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 (Agenzia Italiana del Farmaco – Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>).

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: L01XX45 **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 ≥ 15 mg/m² 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/m² 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/m², non solo si è verificata una maggiore inibizione delle sub-unità CT-L ($\geq 90\%$) rispetto a quelle da 15 a 20 mg/m², 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/m² rispetto a quelle da 15 a 20 mg/m². 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/m²) 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/m², che è stata aumentata a 27 mg/m² 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 mielomarefrattario 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 6, nella figura 1 e nella figura 2.

Tabella 6. 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% per ORR	83,4-90,3	61,8-71,3
Valore di p ad una coda	< 0,0001	

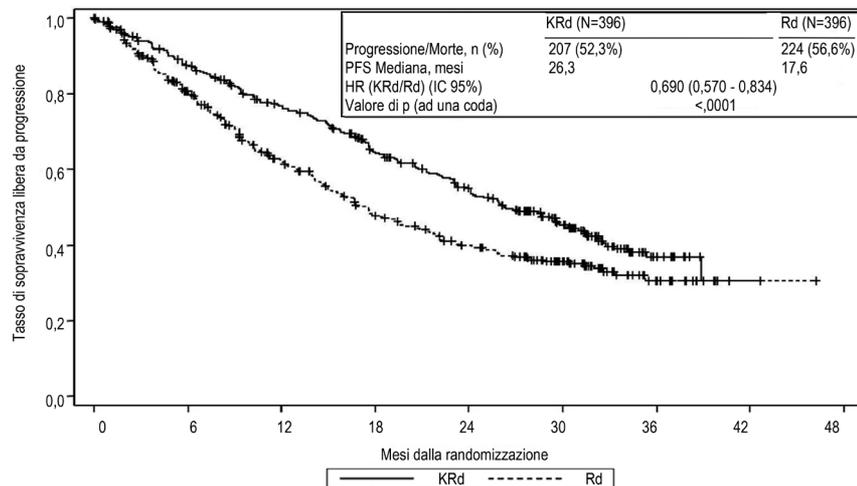
KRd = Kyprolis, lenalidomide e desametasone; Rd = lenalidomide e desametasone; PFS = sopravvivenza libera da progressione; HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza; OS = sopravvivenza globale; ORR = tasso di risposta globale; sCR = risposta completa stringente; CR = risposta completa; VGPR = 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 Staticamente 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



Numero di soggetti a rischio:

KRd	396	332	279	222	179	112	24	1
Rd	396	287	206	151	117	72	18	1

GRH0158 v2

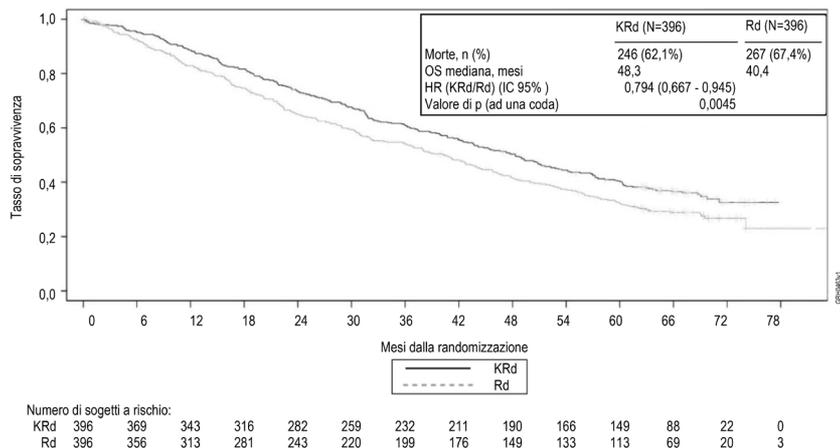
KRd = Kyprolis, lenalidomide e desametasone; Rd = lenalidomide e desametasone; PFS = sopravvivenza libera da progressione; HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza; IMWG = International Myeloma Working Group; EBMT = European Blood and Marrow Transplantation

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 6 e figura 2).

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



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 ≥ 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 7.

Tabella 7. 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)
≥ CR ^d	58 (12,5)	29 (6,2)
≥ 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

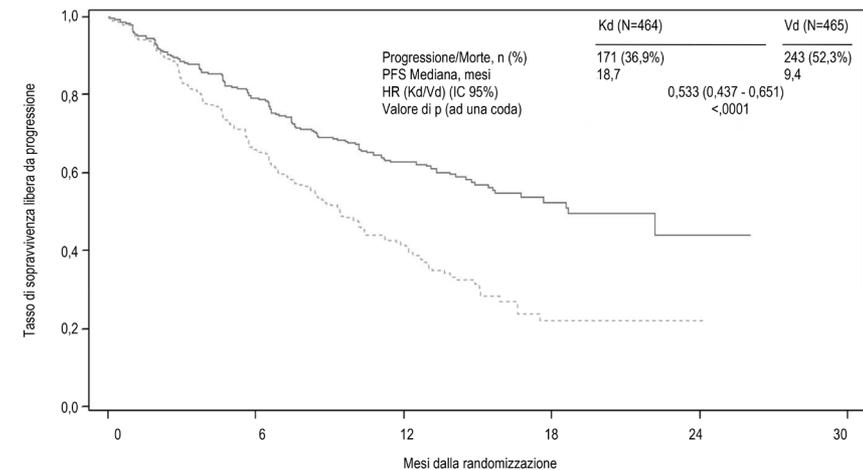
^c La risposta globale è definita come il raggiungimento della migliore risposta globale di PR, VGPR, CR o sCR

^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



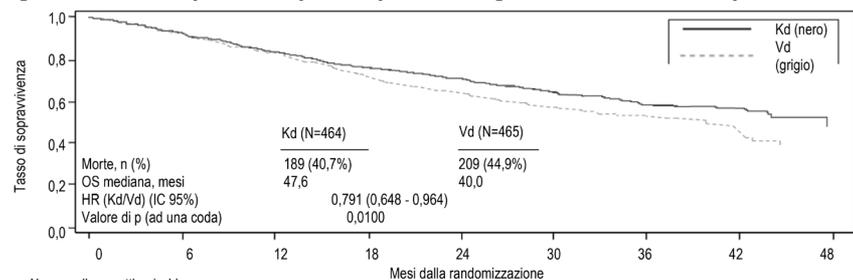
Numero di soggetti a rischio:

	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 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 umane, 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 peptidico 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 ≤ limite superiore alla norma [ULN]; aspartato aminotransferasi [AST] ≤ 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

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/infiammazione). 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 sulfobutiltere 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:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2020

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/>

Kyprolis®

Confezione da 1 flaconcino da 10 mg - prezzo al pubblico: € 349,64*

Confezione da 1 flaconcino da 30 mg - prezzo al pubblico: € 1.048,91*

Confezione da 1 flaconcino da 60 mg - prezzo al pubblico: € 2.097,84*

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).

Classe H.

* A tale prezzo vanno applicate le riduzioni temporanee previste dalla normativa vigente.