ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kyprolis 10 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
Kyprolis 30 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
Kyprolis 60 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Kyprolis 10 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
Fiecare flacon conţine carfilzomib 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare flacon de 10 mg conţine sodiu 37 mg.
Fiecare flacon de 10 mg conţine ciclodextrină (eter betadexsulfobutil sodic) 500 mg.

Kyprolis 30 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
Fiecare flacon conţine carfilzomib 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare flacon de 30 mg conţine sodiu 109 mg.
Fiecare flacon de 30 mg conţine ciclodextrină (eter betadexsulfobutil sodic) 1500 mg.

Kyprolis 60 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
Fiecare flacon conţine carfilzomib 60 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare flacon de 60 mg conţine sodiu 216 mg.
Fiecare flacon de 60 mg conţine ciclodextrină (eter betadexsulfobutil sodic) 3000 mg.

După reconstituire, 1 ml de soluţie conţine carfilzomib 2 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluţie perfuzabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Kyprolis administrat în asociere cu daratumumab şi cu dexametazonă, cu lenalidomidă şi cu dexametazonă sau numai cu dexametazonă este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puţin o terapie anterioară (vezi punctul 5.1).

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu Kyprolis trebuie supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor anti-neoplazice.

Doze

Doza se calculează folosind valoarea suprafeţei corporale a pacientului la momentul începerii tratamentului. Pacienţii cu o valoare a suprafeţei corporale mai mare de 2,2 m^2 trebuie să primească o doză bazată pe o valoare a suprafeţei corporale egală cu 2,2 m^2. Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru modificări ale greutăţii corporale ≤ 20%.

Kyprolis administrat în asociere cu lenalidomidă şi cu dexametazonă

Atunci când este administrat în asociere cu lenalidomidă şi cu dexametazonă, Kyprolis se administrează intravenos sub formă de perfuzii cu durata de 10 minute, în două zile consecutive, în fiecare săptămână timp de trei săptămâni (zilele 1, 2, 8, 9, 15 şi 16), urmate de o perioadă de repaus de 12 zile (zilele 17 - 28), conform recomandărilor din tabelul 1. Fiecare interval cu durata de 28 de zile este considerat un ciclu de tratament.

Kyprolis se administrează în doză iniţială de 20 mg/m^2 (doza maximă 44 mg) în zilele 1 şi 2 ale ciclului 1 de tratament. Dacă este tolerată, doza trebuie crescută în ziua 8 a ciclului 1 de tratament la 27 mg/m^2 (doza maximă 60 mg). Începând cu ciclul 13 de tratament, dozele de Kyprolis din ziua 8 şi 9 nu se mai administrează.

Tratamentul poate fi continuat până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

Deoarece datele privind tolerabilitatea şi toxicitatea carfilzomib pentru o perioadă de tratament mai mare de 18 cicluri sunt limitate, tratamentul cu Kyprolis în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă pentru o perioadă mai mare de 18 cicluri trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală a raportului beneficiu/risc (vezi pct. 5.1).

În cazul tratamentului asociat cu Kyprolis, lenalidomida se administrează în doză de 25 mg pe cale orală, în zilele 1-21, iar dexametazona se administrează în doză de 40 mg pe cale orală sau intravenos, în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale ciclurilor de tratament cu durata de 28 de zile. Se va avea în vedere reducerea în funcţie de necesităţi a dozei iniţiale de lenalidomidă conform recomandărilor din varianta actuală a rezumatului caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă, de exemplu în cazul pacienţilor cu insuficienţă renală la începutul tratamentului. Dexametazona trebuie administrată cu 30 de minute - 4 ore înainte de administrarea Kyprolis.

Tabelul 1. Administrarea Kyprolis în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă

	Ciclul 1										
	Săptămâna 1			**Săptămâna 2**			**Săptămâna 3**			**Săptămâna 4**	
	Ziua 1	**Ziua 2**	**Zilele 3–7**	**Ziua 8**	**Ziua 9**	**Zilele 10–14**	**Ziua 15**	**Ziua 16**	**Zilele 17–21**	**Ziua 22**	**Zilele 23-28**
Kyprolis (mg/m^2)[a]	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametazonă (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomidă	25 mg zilnic									-	-

	Ciclurile 2-12										
	Săptămâna 1			Săptămâna 2			Săptămâna 3			Săptămâna 4	
	Ziua 1	Ziua 2	Zilele 3–7	Ziua 8	Ziua 9	Zilele 10–14	Ziua 15	Ziua 16	Zilele 17–21	Ziua 22	Zilele 23-28
Kyprolis (mg/m^2)[a]	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametazonă (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomidă	25 mg zilnic									-	-
	Ciclul 13 şi în continuare										
	Săptămâna 1			Săptămâna 2			Săptămâna 3			Săptămâna 4	
	Ziua 1	Ziua 2	Zilele 3–7	Ziua 8	Ziua 9	Zilele 10–14	Ziua 15	Ziua 16	Zilele 17–21	Ziua 22	Zilele 23-28
Kyprolis (mg/m^2)[a]	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametazonă (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomidă	25 mg zilnic									-	-

[a.] Durata administrării perfuziei este de 10 minute şi se va respecta pe toată durata schemei de tratament

Kyprolis în asociere cu dexametazonă

Atunci când este administrat în asociere cu dexametazonă, Kyprolis se administrează intravenos sub formă de perfuzii cu durata de 30 minute, în două zile consecutive, în fiecare săptămână timp de trei săptămâni (zilele 1, 2, 8, 9, 15 şi 16) urmate de o perioadă de repaus de 12 zile (zilele 17 - 28) conform recomandărilor din tabelul 2. Fiecare interval cu durata de 28 de zile este considerat un ciclu de tratament.

Kyprolis se administrează în doză iniţială de 20 mg/m^2 (doza maximă 44 mg) în zilele 1 şi 2 ale ciclului 1 de tratament. Dacă este tolerată, doza trebuie crescută în ziua 8 a ciclului 1 de tratament la 56 mg/m^2 (doza maximă 123 mg).

Tratamentul poate fi continuat până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

În cazul tratamentului asociat cu Kyprolis şi dexametazonă, dexametazona se administrează în doză de 20 mg pe cale orală sau intravenos, în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 şi 23 ale ciclurilor de tratament cu durata de 28 de zile. Dexametazona trebuie administrată cu 30 de minute - 4 ore înainte de administrarea Kyprolis.

Tabelul 2. Administrarea Kyprolis în asociere numai cu dexametazonă

	Ciclul 1											
	Săptămâna 1			Săptămâna 2			Săptămâna 3			Săptămâna 4		
	Ziua 1	Ziua 2	Zilele 3–7	Ziua 8	Ziua 9	Zilele 10–14	Ziua 15	Ziua 16	Zilele 17–21	Ziua 22	Ziua 23	Zilele 24-28
Kyprolis (mg/m^2)[a]	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazonă (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

	Ciclul 2 şi în continuare											
	Săptămâna 1			Săptămâna 2			Săptămâna 3			Săptămâna 4		
	Ziua 1	Ziua 2	Zilele 3–7	Ziua 8	Ziua 9	Zilele 10–14	Ziua 15	Ziua 16	Zilele 17–21	Ziua 22	Ziua 23	Zilele 24-28
Kyprolis (mg/m^2)[a]	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazonă (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

[a.] Durata administrării perfuziei este de 30 minute şi se va respecta pe toată durata schemei de tratament

Kyprolis administrat în asociere cu daratumumab şi cu dexametazonă

Atunci când este administrat în asociere cu daratumumab şi cu dexametazonă, Kyprolis se administrează intravenos sub formă de perfuzii cu durata de 30 minute, în două zile consecutive, în fiecare săptămână timp de trei săptămâni (zilele 1, 2, 8, 9, 15 şi 16), urmate de o perioadă de repaus de 12 zile (zilele 17 - 28), conform recomandărilor din tabelul 3. Fiecare interval cu durata de 28 de zile este considerat un ciclu de tratament.

Kyprolis se administrează în doză iniţială de 20 mg/m^2 (doza maximă 44 mg) în zilele 1 şi 2 ale ciclului 1 de tratament. Dacă este tolerată, doza trebuie crescută în ziua 8 a ciclului 1 de tratament la 56 mg/m^2 (doza maximă 123 mg).

Tratamentul poate fi continuat până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

Dexametazona se administrează în doză de 20 mg pe cale orală sau intravenos în zilele 1, 2, 8, 9, 15 şi 16 şi în doză de 40 mg pe cale orală sau intravenos în ziua 22 a fiecărui ciclu de tratament cu durata de 28 de zile. Pentru pacienţii cu vârsta > 75 de ani, se administrează dexametazonă în doză de 20 mg pe cale orală sau intravenos, în fiecare săptămână după prima săptămână. Dexametazona trebuie administrată cu 30 de minute - 4 ore înainte de administrarea Kyprolis.

Daratumumab poate fi administrat intravenos sau subcutanat.

Dacă se administrează intravenos, daratumumab se administrează în doză de 16 mg/kg greutate corporală reală; cu o doză fracţionată de 8 mg/kg în zilele 1 şi 2 ale ciclului 1 de tratament. Ulterior, daratumumab se administrează în doză de 16 mg/kg o dată pe săptămână în zilele 8, 15 şi 22 ale ciclului 1 de tratament şi în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale ciclului 2 de tratament, apoi o dată la 2 săptămâni timp de 4 cicluri de tratament (ciclurile 3 - 6 de tratament) şi, apoi, o dată la 4 săptămâni în ciclurile rămase sau până la progresia bolii.

Alternativ, daratumumab poate fi administrat subcutanat în doză de 1800 mg în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale ciclului 1 de tratament şi în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale ciclului 2 de tratament, apoi o dată la 2 săptămâni timp de 4 cicluri de tratament (ciclurile 3 - 6 de tratament) şi, apoi, o dată la 4 săptămâni în ciclurile rămase sau până la progresia bolii.

Consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru daratumumab pentru informaţii suplimentare cu privire la utilizarea formulei cu administrare subcutanată.

În zilele în care se administrează mai mult de unul dintre aceste medicamente, ordinea recomandată de administrare este următoarea: dexametazonă, medicamente pre-perfuzie pentru daratumumab (vezi pct. *Medicamente administrate concomitent*), carfilzomib, daratumumab şi medicamente post-perfuzie pentru daratumumab (vezi pct. *Medicamente administrate concomitent*).

Pentru detalii suplimentare privind administrarea, consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru daratumumab şi dexametazonă.

Tabelul 3. Administrarea Kyprolis în asociere cu dexametazonă şi daratumumab

	Ciclul 1											
	Săptămâna 1			**Săptămâna 2**			**Săptămâna 3**			**Săptămâna 4**		
	Ziua 1	**Ziua 2**	**Zilele 3–7**	**Ziua 8**	**Ziua 9**	**Zilele 10–14**	**Ziua 15**	**Ziua 16**	**Zilele 17–21**	**Ziua 22**	**Ziua 23**	**Zilele 24–28**
Kyprolis (mg/m^2)[a]	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazonă (mg)[b]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenos **SAU** subcutanat)												
Administrare i.v. (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Administrare s.c. (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	Ciclul 2											
	Săptămâna 1			**Săptămâna 2**			**Săptămâna 3**			**Săptămâna 4**		
	Ziua 1	**Ziua 2**	**Zilele 3–7**	**Ziua 8**	**Ziua 9**	**Zilele 10–14**	**Ziua 15**	**Ziua 16**	**Zilele 17–21**	**Ziua 22**	**Ziua 23**	**Zilele 24–28**
Kyprolis (mg/m^2)[a]	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazonă (mg)[b]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenos **SAU** subcutanat)												
Administrare i.v. (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Administrare s.c. (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	Ciclurile 3-6											
	Săptămâna 1			**Săptămâna 2**			**Săptămâna 3**			**Săptămâna 4**		
	Ziua 1	**Ziua 2**	**Zilele 3–7**	**Ziua 8**	**Ziua 9**	**Zilele 10–14**	**Ziua 15**	**Ziua 16**	**Zilele 17–21**	**Ziua 22**	**Ziua 23**	**Zilele 24–28**
Kyprolis (mg/m^2)[a]	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazonă (mg)[b]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenos **SAU** subcutanat)												
Administrare i.v. (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
Administrare s.c. (mg)	1800	-	-	-	-	-	1800	-	-	-	-	-

	Ciclul 7 şi în continuare											
	Săptămâna 1			Săptămâna 2			Săptămâna 3			Săptămâna 4		
	Ziua 1	Ziua 2	Zilele 3–7	Ziua 8	Ziua 9	Zilele 10–14	Ziua 15	Ziua 16	Zilele 17–21	Ziua 22	Ziua 23	Zilele 24–28
Kyprolis (mg/m^2)[a]	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazonă (mg)[b]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenos **SAU** subcutanat)												
Administrare i.v. (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Administrare s.c. (mg)	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[a.] Durata administrării perfuziei este de 30 minute şi se va respecta pe toată durata schemei de tratament
[b.] Pentru pacienţii cu vârsta > 75 de ani, dexametazona se administrează în doză de 20 mg pe cale orală sau intravenos, în fiecare săptămână după prima săptămână.

Medicamente administrate concomitent

Pentru reducerea riscului de reactivare a infecţiei cu herpes zoster la pacienţii trataţi cu Kyprolis, trebuie luată în considerare utilizarea profilactică a medicaţiei antivirale (vezi pct. 4.8).

La pacienţii trataţi cu Kyprolis în asociere cu daratumumab şi dexametazonă, cu lenalidomidă şi dexametazonă sau numai cu dexametazonă este recomandată utilizarea profilactică a anti-coagulantelor, şi ar trebui să se bazeze pe o evaluare a riscurilor existente şi a stării clinice a pacientului. Pentru alte medicamente administrate concomitent, care pot fi necesare, cum este utilizarea profilactică a antiacidelor, citiţi varianta actuală a rezumatului caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă şi dexametazonă.

La pacienţii trataţi cu Kyprolis în asociere cu daratumumab şi dexametazonă, trebuie administrate medicamente pre-perfuzie pentru a reduce riscul de reacţii provocate de administrarea în perfuzie cu daratumumab.

Pentru detalii privind medicamentele administrate concomitent, inclusiv medicamente pre-perfuzie şi post-perfuzie, consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru daratumumab.

Hidratare şi monitorizare volemică

Este necesară hidratarea adecvată înainte de administrarea dozei în cazul ciclului 1 de tratament, mai ales la pacienţii cu risc înalt de sindrom de liză tumorală sau toxicitate renală. Toţi pacienţii trebuie monitorizaţi în vederea depistării semnelor de supraîncărcare volemică, iar necesităţile lichidiene trebuie individualizate la fiecare pacient în parte. Volumul total de lichide poate fi ajustat în funcţie de starea clinică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă la momentul începerii tratamentului sau la care există riscul apariţiei insuficienţei cardiace (vezi pct. 4.4).

Recomandările privind hidratarea includ atât administrarea orală de lichide (30 ml/kg/zi timp de 48 de ore înainte de ziua 1 a ciclului 1 de tratament) şi intravenos (250 ml - 500 ml de lichid administrat intravenos înainte de administrarea fiecărei doze în ciclul 1 de tratament). După administrarea Kyprolis în ciclul 1 de tratament, se utilizează suplimentar intravenos o cantitate de lichide între 250 ml şi 500 ml în funcţie de necesităţi. Hidratarea orală şi/sau intravenoasă trebuie continuată, în funcţie de necesităţi, în cazul următoarelor cicluri de tratament.

Când este administrat în asociere cu daratumumab intravenos, nu este necesară hidratarea orală şi/sau intravenoasă în zilele în care daratumumab intravenos este dozat.

Concentraţia plasmatică a potasiului trebuie monitorizată lunar, sau mai frecvent în timpul tratamentului cu Kyprolis aşa cum este indicat din punct de vedere clinic şi va depinde de nivelurile de potasiu măsurate înainte de începerea tratamentului, de tratamentul concomitent folosit (de exemplu, medicamente cunoscute pentru cresterea riscului de hipokaliemie) şi comorbidităţi asociate.

Recomandări privind ajustarea dozelor

Doza trebuie ajustată în funcţie de toxicitatea Kyprolis. Măsurile recomandate şi modificările dozei sunt prezentate în Tabelul 4. Nivelurile de reducere a dozei sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 4. Ajustarea dozelor pe durata tratamentului cu Kyprolis

Toxicitate hematologică	Măsură recomandată
• Număr absolut de neutrofile < 0,5 × 10^9/l (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea - Dacă nivelul revine la ≥ 0,5 × 10^9/l, se continuă cu aceeaşi doză • Pentru scăderi ulterioare < 0,5 × 10^9/l, se respectă recomandările anterioare şi se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reiniţierea tratamentului cu Kyprolis[a]
• Neutropenie febrilă • Număr absolut de neutrofile < 0,5 × 10^9/l şi temperatura corporală măsurată la nivel bucal > 38,5°C sau două măsurători consecutive > 38,0°C pe durata a 2 ore	• Se întrerupe administrarea • Dacă numărul absolut de neutrofile revine la nivelul iniţial şi dacă febra dispare, se reia tratamentul cu aceeaşi doză
• Număr de trombocite < 10 × 10^9/l sau semne de sângerare cu trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea - Dacă nivelul revine ≥ 10 × 10^9/l şi/sau sângerarea este controlată se continuă cu aceeaşi doză • Pentru scăderi ulterioare < 10 × 10^9/l, se respectă recomandările anterioare şi se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reiniţierea tratamentului cu Kyprolis[a]
Toxicitate nehematologică (renală)	**Măsură recomandată**
• Nivel al creatininei serice ≥ 2 × nivelul iniţial sau • Clearance al creatininei < 15 ml/min (sau clearance-ul creatininei scade ≤ 50% faţă de nivelul iniţial) sau necesitatea iniţierii dializei (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea şi se continuă monitorizarea funcţiei renale (creatinina serică sau clearance al creatininei) - Tratamentul cu Kyprolis se reia când îmbunătăţirea funcţiei renale atinge un nivel în limita a 25% faţă de iniţial; se reiniţiază tratamentul cu următoarea doză mai mică[a] • La pacienţii dializaţi trataţi cu Kyprolis, doza trebuie administrată după efectuarea dializei
Alte tipuri de toxicitate nehematologică	**Măsură recomandată**
• Toate celelalte tipuri de toxicitate nehematologică de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.4)	• Se opreşte tratamentul până la remisiunea acestora sau până la revenirea la nivelul iniţial • Se are în vedere reiniţierea următorului tratament planificat cu următoarea doză mai mică[a]

[a.] Vezi tabelul 5 pentru niveluri de reducere a dozei

Tabelul 5. Niveluri de reducere a dozei de Kyprolis

Schema de tratament	Doza de Kyprolis	Prima reducere a dozei de Kyprolis	A doua reducere a dozei de Kyprolis	A treia reducere a dozei de Kyprolis
Kyprolis, lenalidomidă şi dexametazonă	27 mg/m^2	20 mg/m^2	15 mg/m^2 [a]	—
Kyprolis şi dexametazonă	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^2	27 mg/m^2 [a]
Kyprolis, daratumumab şi dexametazonă	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^2	27 mg/m^2 [a]

Observaţie: Durata perfuziei cu Kyprolis nu se modifică în cazul reducerii dozei
[a.] Dacă simptomele nu se remit, se întrerupe tratamentul cu Kyprolis

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală

Pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă au fost înrolaţi în studiile clinice în care Kyprolis s-a administrat în asociere cu dexametazonă dar au fost excluşi din studiile clinice în care Kyprolis s-a administrat în asociere cu lenalidomidă. Astfel, există date limitate pentru Kyprolis administrat în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă la pacienții cu clearance-ul creatininei (ClCr) < 50 ml/min. Reducerea corespunzătoare a dozei pentru doza iniţială de lenalidomidă la pacienţii cu insuficienţă renală la momentul iniţial ar trebui să fie luată în considerare în conformitate cu recomandările din rezumatul caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă.

Nu este recomandată ajustarea dozei iniţiale de Kyprolis la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă la momentul iniţial sau la pacienţii trataţi cu dializă cronicăpe baza datelor de farmacocinetică disponibile (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, în studiile clinice de fază 3, incidenţa evenimentelor adverse de tip insuficienţă renală acută a fost mai mare la pacienţii cu clearance-ul creatininei la momentul iniţial mai mic decât la pacienţii cu clearance-ul creatininei la momentul iniţial mai mare.

Funcţia renală trebuie evaluată la iniţierea tratamentului și monitorizată cel puţin lunar sau în conformitate cu regulile de practică clinică, în special la pacienţii cu clearance-ul creatininei mai mic la momentul iniţial (ClCr < 30 ml/min). Trebuie efectuate modificări corespunzătoare ale dozei, în funcție de toxicitate (a se vedea tabelul 4). Sunt disponibile date limitate privind eficacitatea și siguranța la pacienții cu clearance-ul creatininei < 30 ml/min la momentul inițial.

Deoarece clearance-ul prin dializă al concentrațiilor de Kyprolis nu a fost studiat, medicamentul trebuie administrat după procedura de dializă.

Insuficienţă hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă au fost excluși din studiile clinice în care Kyprolis s-a administrat în asociere fie cu lenalidomidă și dexametazonă fie numai cu dexametazonă.

Farmacocinetica Kyprolis nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Nu se recomandă nicio ajustare a dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată pe baza datelor de farmacocinetică disponibile. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată la momentul inițial s-a raportat o incidență mai mare a tulburărilor funcției hepatice, de tipul evenimente adverse de grad ≥ 3 și evenimente adverse grave, comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.4 și 5.2). Enzimele hepatice și bilirubina trebuie evaluate la inițierea tratamentului cu carfilzomib și monitorizate lunar în timpul tratamentului, indiferent de valorile inițiale ale acestor parametri și trebuie efectuate ajustări adecvate ale dozei în funcție de toxicitate (vezi tabelul 4). O atenție specială trebuie acordată pacienților cu insuficiență hepatică

moderată și severă ca urmare a existenței unor date de eficacitate și siguranță foarte limitate la această populație.

Vârstnici

În general, incidenţa unor evenimente adverse (inclusiv insuficienţă cardiacă) în studiile clinice a fost mai mare la pacienţii cu vârsta ≥ 75 de ani, comparativ cu pacienţii cu vârsta < 75 de ani (vezi pct 4.4).

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea Kyprolis la copii şi adolescenţi nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Kyprolis se administrează intravenos în perfuzie. Doza de 20/27 mg/m^2 se administrează pe durata a 10 minute. Doza de 20/56 mg/m^2 se administrează pe durata a 30 de minute.

Kyprolis nu trebuie administrat prin injectare intravenoasă rapidă sau în bolus.

Linia de administrare intravenoasă trebuie spălată cu soluţie salină normală sau cu soluţie de glucoză 5% injectabilă imediat înainte şi după administrarea Kyprolis.

Kyprolis nu trebuie amestecat sau administrat în perfuzie cu alte medicamente.

Pentru instrucţiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
- Femei care alăptează (vezi pct. 4.6).

Deoarece Kyprolis se administrează în asociere cu alte medicamente, citiţi rezumatele caracteristicilor produsului ale acestor medicamente pentru contraindicaţii suplimentare.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Deoarece Kyprolis se administrează în asociere cu alte medicamente, rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente trebuie citit înainte de începerea tratamentului cu Kyprolis. Deoarece lenalidomida se poate utiliza în asociere cu Kyprolis, se va acorda atenţie deosebită testelor de sarcină şi prevenţiei sarcinii (vezi pct. 4.6).

Tulburări cardiace

Insuficienţa cardiacă nou apărută sau agravată (de exemplu, insuficienţa cardiacă congestivă, edemul pulmonar, scăderea fracţiei de ejecţie), ischemia miocardică şi infarctul miocardic au survenit după administrarea Kyprolis. Decesul prin stop cardiac a survenit la interval de o zi după administrarea Kyprolis şi decese au fost raportate în cazurile de insuficienţă cardiacă şi infarct miocardic. Pentru potenţialele efecte corelate cu doza, vezi pct. 4.8.

Este necesară hidratarea adecvată înainte de administrarea dozelor ciclului 1 de tratament, însă toţi pacienţii trebuie monitorizaţi în vederea depistării semnelor de supraîncărcare volemică, mai ales cei cu risc de insuficienţă cardiacă. Volumul total de lichide poate fi ajustat în funcţie de starea clinică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă la momentul începerii tratamentului sau la care există riscul apariţiei insuficienţei cardiace (vezi pct. 4.2).

În cazul evenimentelor cardiace de grad 3 sau 4, se opreşte tratamentul cu Kyprolis până la recuperare şi se va avea în vedere reiniţierea potenţială a acestuia cu următoarea doză mai mică pe baza evaluării beneficiu/risc (vezi pct. 4.2).

Riscul de insuficienţă cardiacă este crescut la pacienţii vârstnici (≥ 75 de ani). Riscul de insuficienţă cardiacă este de asemenea crescut la pacienţii asiatici.

Se recomandă efectuarea unei evaluări amănunţite a factorilor de risc cardiovascular înainte de începerea tratamentului.

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă Clasa III şi IV conform clasificării NYHA (*New York Heart Association*), cu infarct miocardic de dată recentă şi anomalii de conducere cardiacă necontrolate prin medicaţie nu au fost eligibili pentru participarea la studiile clinice. Aceşti pacienţi ar putea avea risc crescut de complicaţii cardiace. Pacienţii cu semne şi simptome de insuficienţă cardiacă Clasa III şi IV conform clasificării NYHA, cu infarct miocardic recent (în ultimele 4 luni) şi pacienţii cu angină pectorală necontrolată sau aritmii trebuie să beneficieze de o evaluare cardiologică complexă înainte de începerea tratamentului cu Kyprolis. Această evaluare trebuie să optimizeze starea pacientului, o atenţie specială acordându-se controlului tensiunii arteriale şi managementului lichidelor corporale. În acest context pacienţii trebuie trataţi cu atenţie şi rămân sub supraveghere atentă.

Modificări la nivelul electrocardiogramei

În studiile clinice şi după punerea pe piaţă s-au raportat cazuri de prelungire a intervalului QT. Au fost raportate cazuri de tahicardie ventriculară la pacienţii cărora li s-a administrat Kyprolis.

Toxicitate pulmonară

Sindromul de detresă respiratorie acută (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), insuficienţa respiratorie acută şi pneumopatia infiltrativă difuză acută cum sunt pneumonită şi pneumopatie interstiţială au survenit la pacienţii trataţi cu Kyprolis. Unele dintre aceste evenimente au dus la deces. Se evaluează şi se opreşte tratamentul cu Kyprolis până la remisiune şi se va avea în vedere reiniţierea potenţială a acestuia pe baza evaluării raportului beneficiu/risc (vezi pct. 4.2).

Hipertensiune arterială pulmonară

Hipertensiunea arterială pulmonară a fost raportată la pacienţii trataţi cu Kyprolis. Unele dintre aceste evenimente au dus la deces. Se evaluează fiecare caz în parte. Se opreşte tratamentul cu Kyprolis până la remisiunea sau la revenirea la nivelul iniţial a hipertensiunii arteriale pulmonare şi se va avea în vedere reiniţierea potenţială a acestuia pe baza evaluării raportului beneficiu/risc (vezi pct. 4.2).

Dispnee

Dispneea a fost raportată frecvent la pacienţii trataţi cu Kyprolis. Se evaluează dispneea pentru a exclude afecţiunile cardiopulmonare inclusiv insuficienţă cardiacă şi sindroame pulmonare. Se opreşte tratamentul cu Kyprolis în cazul dispneei de grad 3 şi 4 până la remisiune sau la revenirea la nivelul iniţial şi se va avea în vedere reiniţierea potenţială a acestuia pe baza evaluării raportului beneficiu/risc (vezi pct. 4.2 and 4.8).

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială, inclusiv criză hipertensivă şi urgenţă hipertensivă, a fost observată în cazul tratamentului cu Kyprolis. Unele dintre aceste evenimente au dus la deces. Hipertensiunea arterială a fost raportată mai frecvent la pacienţii trataţi cu Kyprolis în asociere cu daratumumab în studiul 20160275. Se recomandă controlul hipertensiunii arteriale înainte de începerea şi în timpul tratamentului. Toţi pacienţii trebuie evaluaţi de rutină pentru depistarea hipertensiunii arteriale în cursul tratamentului cu Kyprolis şi trataţi după caz. În cazul în care hipertensiunea arterială nu poate fi controlată, doza de Kyprolis trebuie redusă. În cazul crizelor hipertensive, se opreşte tratamentul cu

Kyprolis până la remisiune sau la revenirea la nivelul iniţial şi se va avea în vedere reiniţierea potenţială a acestuia pe baza evaluării raportului beneficiu/risc (vezi pct. 4.2).

Insuficienţă renală acută

S-au raportat cazuri de insuficienţă renală acută la pacienţii trataţi cu Kyprolis. Unele dintre aceste evenimente au dus la deces. Insuficienţa renală acută a fost raportată mai frecvent la pacienţii cu mielom multiplu avansat recidivat şi refractar trataţi cu Kyprolis în monoterapie. În studiile clinice de fază 3, incidenţa evenimentelor adverse de tip insuficienţă renală acută a fost mai mare la subiecţii cu clearance-ul creatininei la momentul iniţial mai mic decât la subiecţii cu clearance-ul creatininei la momentul iniţial mai mare. Clearance-ul creatininei a fost stabil la majoritatea pacienţilor. Se monitorizează funcţia renală cel puţin lunar sau conform ghidurilor de practică clinică, în special la pacienţii cu un clearance al creatininei mai mic la momentul iniţial. Se reduce doza sau se întrerupe administrarea, după caz (vezi pct. 4.2).

Sindrom de liză tumorală

S-au raportat cazuri de sindrom de liză tumorală (SLT), inclusiv care au dus la deces, la pacienţii trataţi cu Kyprolis. Pacienţii cu încărcătură tumorală mare trebuie consideraţi ca având risc crescut de SLT. Trebuie asigurată hidratarea adecvată a pacienţilor înainte de administrarea Kyprolis în cadrul ciclului 1 de tratament şi în cadrul ciclurilor ulterioare, după caz (vezi pct. 4.2). Medicamentele hipouricemiante trebuie avute în vedere la pacienţii cu risc înalt de apariţie a SLT. Pacienţii vor fi monitorizaţi pentru depistarea semnelor de SLT pe durata tratamentului, inclusiv prin determinări regulate ale nivelurilor serice de electroliţi, şi se vor aplica măsurile necesare. Se opreşte tratamentul cu Kyprolis până la remisiunea SLT (vezi pct. 4.2).

Reacţii determinate de administrarea în perfuzie

Reacţiile determinate de administrarea în perfuzie, inclusiv cele care pun în pericol viaţa, au fost raportate la pacienţii trataţi cu Kyprolis. Simptomele pot include febră, frisoane, artralgie, mialgie, hiperemie facială, edem facial, vărsături, slăbiciune, scurtarea respiraţiei, hipotensiune arterială, sincopă, bradicardie, constricţie toracică sau angină. Aceste reacţii pot surveni imediat după sau în interval de până la 24 de ore după administrarea Kyprolis. Dexametazona se administrează înainte de Kyprolis în vederea reducerii incidenţei şi severităţii reacţiilor (vezi pct. 4.2).

Hemoragie si trombocitopenie

La pacienţii trataţi cu Kyprolis au fost raportate cazuri de hemoragie (de exemplu hemoragie gastro-intestinală, pulmonară şi intracraniană), care a fost deseori asociată cu trombocitopenie. Dintre aceste cazuri, câteva au fost letale (vezi pct. 4.8).

Kyprolis provoacă trombocitopenie, niveluri minime ale trombocitelor fiind observate în ziua 8 sau ziua 15 a fiecărui ciclu de tratament cu durata de 28 de zile, obţinându-se recuperarea numărului de trombocite de la începutul tratamentul înainte de momentul iniţierii următorului ciclu de tratament (vezi pct. 4.8). Numărul de trombocite trebuie monitorizat frecvent în timpul tratamentului cu Kyprolis. Se reduce doza sau se întrerupe administrarea, după caz (vezi pct. 4.2).

Evenimente tromboembolice venoase

La pacienţii la care s-a administrat Kyprolis au fost raportate cazuri de evenimente tromboembolice venoase, inclusiv tromboză venoasă profundă şi embolism pulmonar cu final letal.

Pacienţii cu factori de risc pentru tromboembolism – inclusiv tromboză în antecedente – trebuie monitorizaţi îndeaproape. Trebuie acţionat pentru reducerea la minimum a tuturor factorilor de risc modificabili (de exemplu fumatul, hipertensiunea arterială şi hiperlipidemia). Este necesară precauţie în cazul administrării concomitente a altor agenţi care pot creşte riscul de tromboză (de exemplu agenţi eritropoietici sau terapie de înlocuire hormonală). Pacienţii şi medicii sunt sfătuiţi să fie atenţi la

semnele şi simptomele de tromboembolism. Pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite asistenţă medicală dacă prezintă simptome cum sunt scurtarea respiraţiei, durere în piept, hemoptizie, umflare sau dureri în braţe şi picioare.

Profilaxia trombotică trebuie luată în considerare pe baza evaluării individuale a raportului beneficiu/risc.

Toxicitate hepatică

S-au raportat cazuri de insuficienţă hepatică, inclusiv care au dus la deces. Kyprolis poate determina creşteri ale nivelurilor serice ale transaminazelor (vezi pct. 4.8). Se reduce doza sau se întrerupe administrarea, după caz (vezi pct. 4.2). Se monitorizează nivelurile plasmatice ale enzimelor hepatice şi bilirubinei la momentul iniţierii tratamentului şi lunar în timpul tratamentului cu carfilzomib, indiferent de valorile de la momentul iniţial.

Microangiopatie trombotică

S-au raportat cazuri de microangiopatie trombotică, inclusiv purpură trombocitopenică trombotică şi sindrom hemolitic uremic (PTT/SHU) la pacienţii trataţi cu Kyprolis. Unele dintre aceste evenimente au dus la deces. Se supraveghează pacienţii pentru depistarea semnelor şi simptomelor PTT/SHU. Dacă se suspectează acest diagnostic, se opreşte tratamentul cu Kyprolis şi se evaluează pacienţii pentru prezenţa PTT/SHU. În cazul în care se exclude diagnosticul de PTT/SHU, se poate relua tratamentul cu Kyprolis. Nu există date privind siguranţa reluării tratamentului cu Kyprolis la pacienţii cu antecedente de PTT/SHU.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă

La pacienţii trataţi cu Kyprolis s-au raportat cazuri de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR). SEPR, cunoscut anterior sub denumirea sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile (SLPR), este o tulburare neurologică rară în care tabloul clinic se poate prezenta cu crize convulsive, cefalee, letargie, confuzie, cecitate, afectarea conştienţei şi alte tulburări vizuale şi neurologice, însoţite de hipertensiune arterială, iar diagnosticul este confirmat de teste imagistice neuro-radiologice. Se întrerupe tratamentul cu Kyprolis în cazul în care se suspectează SEPR. Nu există date privind siguranţa reiniţierii tratamentului cu Kyprolis la pacienţii la care a survenit anterior SEPR.

Reactivarea virusului hepatitei B (VHB)

Au fost raportate cazuri de reactivare a virusului hepatitei B (VHB) la pacienţii trataţi cu carfilzomib.

Toţi pacienţii trebuie examinaţi pentru VHB înainte de începerea tratamentului cu carfilzomib. Pentru pacienţii cu serologie pozitivă VHB, trebuie luată în considerare profilaxia cu antivirale. Aceştia trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor clinice şi de laborator ale reactivării VHB în timpul şi după încheierea tratamentului. Dacă este cazul, trebuie consultaţi experţi în tratamentul infecţiei cu VHB. Nu se cunoaşte siguranţa reluării tratamentului cu carfilzomib după ce reactivarea VHB este controlată în mod corespunzător. Prin urmare, reluarea terapiei trebuie discutată cu experţii în tratarea VHB.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă

Au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) la pacienţii trataţi cu carfilzomib care au urmat o terapie imunosupresivă anterioară sau concomitentă.

Pacienţii trataţi cu carfilzomib trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor neurologice, cognitive sau de comportament nou apărute sau agravate de natură să sugereze apariţia LMP ca parte a diagnosticului diferenţial al afecțiunilor sistemului nervos central (SNC).

Dacă se suspectează apariţia LMP, administrarea trebuie suspendată până când LMP a fost exclusă de către un specialist prin analize de diagnosticare adecvate. Dacă LMP este confirmată, tratamentul cu carfilzomib trebuie întrerupt.

Contracepţie

Pacientele de sex feminin cu potenţial fertil (şi/sau partenerii lor) trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului şi o lună după terminarea tratamentului. Pacienţii de sex masculin trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului şi 3 luni după terminarea tratamentului dacă partenera lor este gravidă sau are potenţial fertil şi nu utilizează metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.6). Carfilzomib poate să scadă eficacitatea contraceptivelor orale (vezi pct. 4.5).

Conţinutul în sodiu

Kyprolis 10 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
Acest medicament conţine 37 mg sodiu pe flacon de 10 mg echivalent cu 1,9% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Kyprolis 30 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
Acest medicament conţine 109 mg sodiu pe flacon de 30 mg echivalent cu 5,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Kyprolis 60 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
Acest medicament conţine 216 mg sodiu pe flacon de 60 mg echivalent cu 11% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Conţinut de ciclodextrină

Kyprolis 10 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
Acest medicament conţine 500 mg ciclodextrină (eter betadexsulfobutil sodic) per flacon de 10 mg care este echivalent cu 88 mg/kg pentru un adult cu greutatea de 70 kg.

Kyprolis 30 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
Acest medicament conţine 1500 mg ciclodextrină (eter betadexsulfobutil sodic) per flacon de 30 mg care este echivalent cu 88 mg/kg pentru un adult cu greutatea de 70 kg.

Kyprolis 60 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
Acest medicament conţine 3000 mg ciclodextrină (eter betadexsulfobutil sodic) per flacon de 60 mg care este echivalent cu 88 mg/kg pentru un adult cu greutatea de 70 kg.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Carfilzomib este metabolizat în principal prin activitatea peptidazei şi epoxid hidrolazei şi, în consecinţă, este puţin probabil ca profilul farmacocinetic al carfilzomib să fie influenţat de administrarea concomitentă a inhibitorilor şi inductorilor citocromului P450.

Studiile *in vitro* au arătat că utilizarea carfilzomib nu a indus activitatea CYP3A4 în culturile de hepatocite umane. Un studiu clinic în care s-a utilizat midazolam cu administrare orală ca medicament cu acţiune asupra CYP3A efectuat cu carfilzomib în doză de 27 mg/m^2 (perfuzie cu durata de 2-10 minute) a demonstrat că profilul farmacocinetic al midazolam nu a fost influenţat de administrarea concomitentă a carfilzomib ceea ce arată că nu se aşteaptă ca utilizarea carfilzomib să inhibe metabolizarea substratelor CYP3A4/5 şi că nu este un inductor al CYP3A4 la subiecţii umani. Nu s-au efectuat studii clinice cu doza de 56 mg/m^2. Cu toate acestea nu se cunoaşte dacă carfilzomib este un inductor al CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 şi 2B6 la concentraţii terapeutice. Se recomandă prudenţă atunci când carfilzomib se asociază cu medicamente care sunt substrat pentru aceste enzime, cum sunt contraceptivele orale. Dacă pacienta utilizează contraceptive orale trebuie luate măsuri

eficace pentru evitarea sarcinii (vezi pct. 4.6 şi citiţi rezumatul caracteristicilor produsului actual pentru lenalidomidă) şi trebuie folosită o metodă alternativă eficace de contracepţie.

Carfilzomib nu inhibă CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 şi 2D6 *in vitro* şi prin urmare nu este de aşteptat să influenţeze expunerea la medicamente substrat pentru aceste enzime ca rezultat al inhibării lor.

Carfilzomib este un substrat al glicoproteinei P (gp-P) dar nu este un substrat al BCRP. Cu toate acestea, având în vedere administrarea intravenoasă şi metabolizarea extensivă a Kyprolis, este puţin probabil ca profilul farmacocinetic al carfilzomib să fie influenţat de inhibitorii sau inductorii gp-P sau BCRP. *In vitro*, la concentraţii (3 µM) mai mici decât cele aşteptate pentru dozele terapeutice carfilzomib inhibă cu 25% efluxul de digoxină, care este substrat pentru gp-P. Se recomandă prudenţă atunci când carfilzomib se asociază cu medicamente substrat pentru gp-P (de exemplu digoxină, colchicină).

In vitro, carfilzomib inhibă OATP1B1 cu un CI_{50} = 2,01 µM şi nu se ştie dacă poate inhiba sau nu la nivel sistemic alţi transportori OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 şi BSEP. Carfilzomib nu inhibă UGT2B7 umană dar inhibă UGT1A1 umană cu un CI_{50} de 5,5 µM. De asemenea având în vedere eliminarea rapidă a carfilzomibului cu o scădere rapidă a concentraţiei sistemice la 5 minute după terminarea perfuziei, riscul interacţiunilor relevante clinic cu medicamente substrat pentru OATP1B1 si UGT1A1 este probabil mic.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femei cu potenţial fertil/Contracepţie la bărbaţi şi femei

Pacientele de sex feminin cu potenţial fertil tratate cu Kyprolis (şi/sau partenerii lor) trebuie să utilizeze măsuri de contracepţie eficace în timpul tratamentului şi o lună după terminarea tratamentului.

Nu se poate exclude faptul că eficacitatea contraceptivelor orale poate fi redusă în timpul utilizării carfilzomibului (vezi pct. 4.5). În plus, din cauza unui risc crescut de evenimente tromboembolice venoase asociat cu utilizarea carfilzomibului, femeile trebuie să evite utilizarea contraceptivelor hormonale care sunt asociate cu un risc de tromboză în timpul utilizării carfilzomib (vezi pct. 4.4 si 4.8). Dacă o pacientă utilizează la momentul începerii utilizării carfilzomib contraceptive orale sau o metodă hormonală de contracepţie care este asociată cu un risc de tromboză, pacienta trebuie să înceapă să utilizeze o metodă alternativă eficace de contracepţie.

Pacienţii de sex masculin trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi 3 luni după tratament dacă partenera lor este gravidă sau este o femeie cu potenţial fertil şi nu utilizează măsuri eficace de contracepţie.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea carfilzomib la femeile gravide.

Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3).

Având în vedere mecanismul său de acţiune şi rezultatele testelor efectuate la animale, Kyprolis poate avea efecte nocive la făt în cazul utilizării la gravide. Kyprolis nu trebuie administrat în timpul sarcinii cu excepţia cazului in care beneficiul potenţial depăşeste riscul potenţial pentru făt. În cazul în care Kyprolis este utilizat în timpul sarcinii sau în cazul în care pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului, aceasta trebuie avertizată cu privire la riscul potenţial pentru făt.

Lenalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanţă activă cu efect teratogen la om cunoscut care produce defecte de naştere severe care pun viaţa în pericol. În cazul în care se utilizează lenalidomida în timpul sarcinii, se aşteaptă un efect

teratogen al acesteia la om. Condiţiile Programului de prevenire a sarcinilor pentru lenalidomidă trebuie îndeplinite de toţi pacienţii cu excepţia cazurilor în care există dovezi solide că pacienta nu are potenţial fertil. Citiţi varianta actuală a rezumatului caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă fie carfilzomib sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman. Având în vedere proprietăţile sale farmacologice nu se poate exclude un risc pentru sugari. In consecinţă, ca măsură de precauţie, alăptarea este contraindicată in timpul utilizării Kyprolis si 2 zile după tratament.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii la animale privind fertilitatea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Kyprolis are influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

În studiile clinice s-au observat fatigabilitate, ameţeli, leşin, înceţoşare a vederii, somnolenţă şi/sau scădere a tensiunii arteriale. Pacienţii trataţi cu Kyprolis trebuie sfătuiţi să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje în cazul în care apar oricare dintre aceste simptome.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Reacţiile adverse grave care pot apărea în timpul tratamentului cu Kyprolis includ: insuficienţă cardiacă, infarct miocardic, stop cardiac, ischemie miocardică, boală interstițială pulmonară, pneumonită, sindrom de detresă respiratorie acută, insuficienţă respiratorie acută, hipertensiune arterială pulmonară, dispnee, hipertensiune arterială inclusiv crize hipertensive, leziune renală acută, sindrom de liză tumorală, reacţii datorate administrării în perfuzie, hemoragie gastro-intestinală, hemoragie intracraniană, hemoragie pulmonară, trombocitopenie, insuficienţă hepatică, reactivarea virusului hepatitei B, SEPR, microangiopatie trombotică şi PTT/SHU. În studiile clinice cu Kyprolis toxicitatea cardiacă şi dispneea au apărut în mod tipic devreme în cursul tratamentului cu Kyprolis (vezi pct. 4.4). Cele mai frecvente reacţii adverse (care au survenit la > 20% dintre subiecţi) au fost: anemie, fatigabilitate, trombocitopenie, greaţă, diaree, pirexie, dispnee, infecţii de tract respirator, tuse şi neutropenie.

După dozele iniţiale de 20 mg/m^2 carfilzomib, doza a fost crescută la 27 mg/m^2 în studiul PX-171-009 şi la 56 mg/m^2 în studiul 2011-003 (vezi pct. 5.1). O comparaţie încrucişată privind reacţiile adverse survenite în braţul de tratament cu Kyprolis şi dexametazonă (Kd) din studiul 2011-003 faţă de braţul în care s-a administrat Kyprolis, lenalidomidă şi dexametazonă (KRd) al studiului PX-171-009 sugerează că este posibil să existe o relaţie între doză şi următoarele reacţii adverse: insuficienţă cardiacă (Kd 8,2%, KRd 6,4%), dispnee (Kd 30,9%, KRd 22,7%), hipertensiune arterială (Kd 25,9%, KRd 15,8%) şi hipertensiunea arterială pulmonară (Kd 1,3%, KRd 0,8%).

În studiul 20160275 (vezi pct. 5.1), în cadrul căruia administrarea Kyprolis în asociere cu daratumumab şi cu dexametazonă (KdD) a fost comparată cu administrarea Kyprolis în asociere cu dexametazonă (Kd), decesele cauzate de evenimente adverse în intervalul de 30 de zile după ultima doză din orice tratament de studiu au survenit la 10% dintre pacienţi în braţul de tratament cu KdD comparativ cu 5% dintre pacienţi în braţul de tratament cu Kd. Infecţiile (5% faţă de 3%) au reprezentat cauza cea mai frecventă a decesului la pacienţii din cele două braţe de tratament (KdD faţă de Kd). Riscul de apariţie a evenimentelor adverse letale în timpul tratamentului a fost mai mare la subiecţii cu vârsta ≥ 65 de ani. Evenimente adverse grave au fost raportate la 56% dintre pacienţii din braţul de tratament cu KdD şi la 46% dintre cei din braţul Kd. Cele mai frecvente evenimente adverse grave raportate în braţul de tratament cu KdD în comparaţie cu braţul de tratament cu Kd au fost:

anemie (2% faţă de 1%), diaree (2% faţă de 0%), pirexie (4% faţă de 2%), pneumonie (12% faţă de 9%), gripă (4% faţă de 1%), sepsis (4% faţă de 1%) şi bronşită (2% faţă de 0%).

Prezentarea reacţiilor adverse sub formă de tabel

Reacţiile adverse sunt prezentate în cele ce urmează pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă (vezi Tabelul 6). Categoriile de frecvenţă au fost determinate pe baza ratelor brute ale incidenţei reportate pentru fiecare reacţie adversă într-o bază de date provenită din studiile clinice cumulate (n = 3878). Pentru fiecare categorie de aparate, sisteme şi organe şi de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tabelul 6. Prezentarea reacţiilor adverse sub formă de tabel

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	**Foarte frecvente (≥ 1/10)**	**Frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10)**	**Mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100)**	**Rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000)**
Infecţii şi infestări	Pneumonie Infecţii de tract respirator	Sepsis Infecţie pulmonară Gripă Infecţie cu Herpes zoster* Infecţii de tract urinar Bronşită Gastroenterită Infecţii virale Rinofaringită Rinită	Colită cu Clostridium difficile Infecţie cu citomegalovirus Reactivarea virusului hepatitei B	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate la medicament	
Tulburări hematologice şi limfatice	Trombocitopenie Neutropenie Anemie Limfopenie Leucopenie	Neutropenie febrilă	SHU PTT	Microangiopatie trombotică
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Hipokalemie Scăderea apetitului alimentar	Deshidratare Hiperpotasemie Hipomagneziemie Hiponatremie Hipercalcemie Hipocalcemie Hipofosfatemie Hiperuricemie Hipoalbuminemie Hiperglicemie	Sindrom de liză tumorală	
Tulburări psihice	Insomnie	Anxietate Stare de confuzie		
Tulburări ale sistemului nervos	Ameţeli Neuropatie periferică Cefalee	Parestezie Hipoaestezie	Hemoragie intracraniană Accident vascular-cerebral SEPR	
Tulburări oculare		Cataractă Înceţoşarea vederii		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10)	Mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000)
Tulburări acustice şi vestibulare		Tinitus		
Tulburări cardiace		Insuficienţă cardiacă Infarct miocardic Fibrilaţie atrială Tahicardie Scăderea fracţiei de ejecţie Palpitaţii	Stop cardiac Cardiomiopatie Ischemie miocardică Pericardită Lichid pericardic Tahicardie ventriculară	
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Tromboză venoasă profundă Hipotensiune arterială Hiperemie facială tranzitorie	Criză hipertensivă Hemoragie	Urgenţă hipertensivă
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Dispnee Tuse	Embolie pulmonară Edem pulmonar Epistaxis Durere orofaringiană Disfonie Respiraţie şuierătoare Hipertensiune arterială pulmonară	ARDS Insuficienţă respiratorie acută Hemoragie pulmonară Pneumopatie interstiţială Pneumonită	
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături Diaree Constipaţie Durere abdominală Greaţă	Hemoragie gastro-intestinală Dispepsie Durere dentară	Perforaţie gastro-intestinală Pancreatită acută	
Tulburări hepatobiliare		Creşterea nivelurilor alanin aminotransferazei Creşterea nivelurilor aspartat aminotransferazei Creşterea nivelurilor gamma-glutamiltransferazei Hiperbilirubinemie	Insuficienţă hepatică Colestază	
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat		Erupţie cutanată tranzitorie Prurit Eritem Hiperhidroză		Angioedem
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Durere de spate Artralgie Durere la nivelul extremităţilor Spasme musculare	Durere musculo-scheletică Durere toracică musculo-scheletică Durere osoasă Mialgie Slăbiciune musculară		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10)	Mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000)
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Creşterea nivelurilor serice ale creatininei	Leziune renală acută Insuficienţă renală Disfuncţie renală Scăderea clearance-ului renal al creatininei		
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Pirexie Edem periferic Astenie Fatigabilitate Frisoane	Durere toracică Durere Reacţii la nivelul locului de administrare în perfuzie Boală asemănătoare gripei Stare generală de rău	Sindrom de disfuncție multiplă de organ	
Investigaţii diagnostice		Creşterea nivelurilor proteinei C-reactive Creşterea nivelurilor sangvine de acid uric		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Reacții provocate de administrarea în perfuzie		

*Frecvența se calculează pe baza datelor din studiile clinice în care majoritatea pacienților au folosit profilaxia

Descrierea reacţiilor adverse selecţionate

Insuficienţă cardiacă, infarct miocardic şi ischemie miocardică

În studiile clinice efectuate cu Kyprolis, insuficienţa cardiacă a fost raportată la aproximativ 5% dintre pacienţi (aproximativ 3% dintre pacienţi au prezentat evenimente de grad ≥ 3), infarctul miocardic a fost raportat la aproximativ 1% dintre pacienţi (aproximativ 1% dintre pacienţi au prezentat evenimente de grad ≥ 3) şi ischemia miocardică a fost raportată la < 1% dintre pacienţi (< 1% dintre pacienţi au prezentat evenimente de grad ≥ 3). Aceste evenimente au survenit de obicei precoce după iniţierea tratamentului cu Kyprolis (< 5 cicluri de tratament).

În studiul 20160275, incidenţa totală a tulburărilor cardiace (evenimente de orice grad şi de toate gradele) la subgrupul de pacienţi cu tulburări vasculare la momentul iniţial sau hipertensiune arterială la momentul iniţial a fost de 29,9% faţă de 19,8% (braţul KdD faţă de braţul Kd) şi, respectiv, de 30,6% faţă de 18,1%. Pentru evenimentele cardiace letale, incidenţa a fost de 1,9% faţă de 0,0% (braţul KdD faţă de braţul Kd) şi, respectiv, de 1,5% faţă de 0,0%. Niciun tip unic de eveniment cardiac nu a reprezentat diferenţa raportată între braţul KdD faţă de braţul Kd în subgrupul de pacienţi cu tulburări vasculare la momentul iniţial sau cu hipertensiune arterială la momentul iniţial.

Pentru conduita clinică în cazul tulburărilor cardiace survenite în timpul tratamentului cu Kyprolis, vezi pct. 4.4.

Dispnee

Dispneea a fost raportată la aproximativ 24% dintre subiecţii înrolaţi în studiile clinice efectuate cu Kyprolis. Majoritatea reacţiilor adverse de tip dispnee au fost non-grave (< 5% dintre pacienţi au

prezentat evenimente de grad ≥ 3), s-au remis, au dus rareori la întreruperea tratamentului şi au survenit precoce după iniţierea tratamentului (< 3 cicluri). Pentru conduita clinică în cazul dispneei survenite în timpul tratamentului cu Kyprolis, vezi pct. 4.4.

Hipertensiune arterială inclusiv crize hipertensive

Crizele hipertensive (urgenţă hipertensivă) au survenit după administrarea Kyprolis. Unele dintre aceste evenimente au dus la deces. În studiile clinice, evenimentele adverse de tip hipertensiune arterială au survenit la aproximativ 21% dintre subiecţi şi aproximativ 8% dintre pacienţi au avut evenimente de hipertensiune arterială de grad ≥ 3, însă crizele hipertensive au survenit la < 0,5% dintre subiecţi. Incidenţa evenimentelor adverse de tip hipertensiune arterială a fost similară între pacienţii cu sau fără antecedente de hipertensiune arterială. Pentru conduita clinică în cazul hipertensiunii arteriale survenite în timpul tratamentului cu Kyprolis, vezi pct. 4.4.

Trombocitopenie

Trombocitopenia a fost raportată la aproximativ 33% dintre subiecţii înrolaţi în studiile clinice efectuate cu Kyprolis şi aproximativ 20% dintre pacienţi au avut evenimente de grad ≥ 3. În studiul 20160275, incidenţa trombocitopeniei de grad ≥ 3 fost de 24,4% în braţul de tratament cu KdD şi de 16,3% în braţul de tratament cu Kd. Kyprolis provoacă trombocitopenie din cauza inhibării formării trombocitelor din megacariocite, care determină forma clasică de trombocitopenie ciclică, niveluri minime ale trombocitelor survenind în ziua 8 sau 15 a fiecărui ciclu de tratament cu durata de 28 de zile, care se asociază de obicei cu remisiune până la nivelul iniţial înainte de începutul ciclului următor de tratament. Pentru conduita clinică în cazul trombocitopeniei survenite în timpul tratamentului cu Kyprolis, vezi pct. 4.4.

Tromboembolie venoasă

Evenimente de tip tromboembolie venoasă, inclusiv tromboză venoasă profundă şi embolie pulmonară care au dus la deces, au fost raportate la pacienţii trataţi cu Kyprolis (vezi pct. 4.4). Incidenţa totală a tromboemboliei venoase a fost mai mare în braţul de tratament cu Kyprolis din trei studii de fază 3. În studiul PX-171-009, incidenţa tromboemboliei venoase a fost de 15,6% în braţul de tratament KRd şi de 9,0% în cel de tratament Rd. Tromboembolia venoasă de grad ≥ 3 a fost raportată la 5,6% dintre pacienţii din braţul de tratament KRd şi la 3,9% dintre pacienţii din cel de tratament Rd. În studiul 2011-003, incidenţa tromboemboliei venoase a fost de 12,5% în braţul Kd şi de 3,3% în cel de tratament cu bortezomib şi dexametazonă (Vd). Tromboembolia venoasă de grad ≥ 3 a fost raportată la 3,5% dintre pacienţii din braţul de tratament Kd şi la 1,8% dintre cei din braţul Vd. În studiul 20160275, incidenţa evenimentelor tromboembolice venoase a fost de 6,2% în braţul de tratament cu KdD şi de 11,1% în braţul de tratament cu Kd. Evenimente tromboembolice venoase de grad ≥ 3 au fost raportate la 1,9% dintre pacienţii din braţul de tratament cu KdD şi la 6,5% dintre cei din braţul Kd.

Insuficienţă hepatică

Cazuri de insuficienţă hepatică, inclusiv care au dus la deces, au fost raportate la < 1% dintre subiecţii înrolaţi în studiile clinice efectuate cu Kyprolis. Pentru conduita clinică în cazul toxicităţii hepatice survenite în timpul tratamentului cu Kyprolis, vezi pct. 4.4.

Neuropatie periferică

Într-un studiu randomizat, deschis, multicentric, efectuat la pacienţi trataţi cu Kyprolis în doză de 20/56 mg/m^2 administrat în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute în asociere cu dexametazonă (Kd, n = 464) comparativ cu bortezomib plus dexametazonă (Vd, n = 465), cazuri de neuropatie periferică de grad ≥ 2 au fost raportate la 7% dintre pacienţii cu mielom multiplu recidivat din braţul de tratament Kd, comparativ cu 35% din braţul Vd la momentul analizei SG pre-planificate. În studiul 20160275, au fost raportate cazuri de neuropatie periferică de grad 2 şi de grad mai mare la

10,1% dintre pacienţii cu mielom multiplu recidivant în braţul de tratament cu KdD, comparativ cu 3,9% în braţul de tratament cu Kd.

Reacţii cauzate de administrarea în perfuzie

În studiul 20160275, a existat un risc mai mare de reacţii determinate de administrarea în perfuzie atunci când carfilzomib este administrat împreună cu daratumumab.

Infecţii de tract respirator

În studiul 20160275, infecţiile de tract respirator raportate ca reacţii adverse grave au survenit în fiecare grup de tratament (27,6% în braţul de tratament cu KdD şi 15,0% în braţul de tratament cu Kd). În studiul 20160275, pneumonia raportată ca reacţie adversă gravă a survenit în fiecare grup de tratament (15,3% în braţul de tratament cu KdD şi 9,8% în braţul de tratament cu Kd). 1,3% şi 0% dintre evenimente au fost letale în braţul de tratament cu KdD şi, respectiv, în braţul de tratament cu Kd.

Afecţiuni maligne primare secundare

În studiul 20160275, au fost raportate afecţiuni maligne primare secundare în fiecare grup de tratament (1,9% în braţul de tratament cu KdD şi 1,3% în braţul de tratament cu Kd).

Infecţii oportuniste

În studiul 20160275, au fost raportate infecţii oportuniste în fiecare grup de tratament (9,4% în braţul de tratament cu KdD şi 3,9% în braţul de tratament cu Kd). Infecţiile oportuniste care au apărut la ≥ 1% dintre pacienţii din braţul de tratament cu KdD au inclus infecţie cu herpes zoster, candidoză orală, herpes oral şi herpes simplex.

Reactivarea hepatitei B

În studiul 20160275, incidenţa reactivării hepatitei B a fost de 0,6% în braţul de tratament cu KdD faţă de 0% în braţul de tratament cu Kd.

Alte grupe speciale de pacienţi

Pacienţi vârstnici

Per ansamblu, incidenţa anumitor evenimente adverse (inclusiv aritmiile cardiace, insuficienţă cardiacă (vezi pct. 4.4), dispnee, leucopenie şi trombocitopenie) în studiile clinice efectuate cu Kyprolis a fost mai mare la pacienţii cu vârsta ≥ 75 de ani comparativ cu cei < 75 de ani.

În studiul 20160275, 47% din cei 308 pacienţi care au primit KdD 20/56 mg/m^2 de două ori pe săptămână aveau vârsta ≥ 65 de ani. În braţul de tratament cu KdD al studiului, evenimentele adverse letale în timpul tratamentului au apărut la 6% dintre pacienţii cu vârsta < 65 de ani şi la 14% dintre pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani. În braţul de tratament cu Kd, aceste evenimente au apărut la 8% dintre pacienţii cu vârsta < 65 de ani şi la 3% dintre pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În prezent, pentru a concluziona cu privire la siguranţa dozelor mai mari decât cele evaluate în studiile clinice, informaţiile sunt insuficiente. Debutul brusc al frisoanelor, hipotensiunii arteriale, insuficienţei renale, trombocitopeniei şi limfopeniei au fost raportate după o doză de 200 mg de Kyprolis administrată accidental.

Nu se cunoaşte un antidot specific pentru supradozajul cu carfilzomib. În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat, în principal pentru depistarea reacţiilor adverse ale Kyprolis prezentate la pct. 4.8.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice, alţi agenţi antineoplazici, codul ATC: L01XG02

Mecanism de acţiune

Carfilzomib este un inhibitor al proteazomului de tip tetrapeptid epoxicetonic care se leagă selectiv şi ireversibil de situsurile active ale proteazomului 20S care conţin treonină la extremitatea N terminală, particula centrală cu rol proteolitic din proteazomul 26S şi prezintă activitate minimă sau absentă împotriva altor clase de proteaze. Carfilzomib a prezentat activităţi antiproliferative şi proapoptotice în modele preclinice de tumori solide şi hematologice. La animale, carfilzomib a inhibat activitatea proteazomului în sânge şi ţesuturi şi a întârziat creşterea tumorală în modele de mielom multiplu. S-a constatat că, *in vitro*, carfilzomib are neurotoxicitate minimă şi reacţie minimă faţă de alte proteaze, care nu au legătură cu proteazomul.

Efecte farmacodinamice

Administrarea intravenoasă a carfilzomib a dus la supresia activităţii similare chimotripsinei (CT-L) a proteazomului măsurată în sânge la 1 oră după prima doză. Dozele ≥ 15 mg/m^2 au indus constant inhibarea (≥ 80%) activităţii CT-L a proteazomului. În plus, administrarea carfilzomib a dus la inhibarea subunităţilor de tip proteina 2 membranară latentă (LMP2 - *latent membrane protein 2*) şi de tip complexul 1 endopeptidază multicatalitică (MECL1 - *multicatalytic endopeptidase complex-like 1*) ale imunoproteazomului care a variat între 26% -32% şi, respectiv, 41% - 49%, pentru doza de 20 mg/m^2. Inhibarea proteazomului a fost menţinută ≥ 48 ore după prima doză de carfilzomib în fiecare săptămână de administrare. Administrarea asociată cu lenalidomidă şi dexametazonă nu a avut niciun impact asupra inhibării proteazomului.

Pentru doza mai mare, de 56 mg/m^2, a existat atât o inhibare mai mare a subunităţilor CT-L (≥ 90%) comparativ cu dozele cuprinse între 15 şi 20 mg/m^2, dar şi o inhibare mai mare a altor subunităţi ale proteazomului (LMP7, MECL1 şi LMP2). A existat o potenţare de aproximativ 8%, 23% şi 34% a inhibării subunităţilor LMP7, MECL1 şi, respectiv, LMP2 cu doza de 56 mg/m^2 comparativ cu cea observată cu dozele între 15 şi 20 mg/m^2. Carfilzomib a determinat o inhibare similară a proteazomului în cazul administrării în perfuzie cu durata între 2 şi 10 minute şi cu durata de 30 de minute cu cele două 2 doze (20 şi 36 mg/m^2) testate.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Kyprolis în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor cu mielom multiplu recidivat – studiul PX-171-009 (ASPIRE)

Siguranţa şi eficacitatea Kyprolis au fost evaluate într-un studiu randomizat, deschis, multicentric care a înrolat 792 pacienţi cu mielom multiplu recidivat care a investigat tratamentul asociat cu Kyprolis,

lenalidomidă şi dexametazonă comparativ cu cel cu lenalidomidă şi dexametazonă randomizarea fiind în raport de 1:1.

Acest studiu a evaluat Kyprolis în doză iniţială de 20 mg/m^2, crescută la doza de 27 mg/m^2 în ziua 8 a ciclului 1 de tratament, administrată de două ori pe săptămână în 3 din 4 săptămâni, în perfuzie intravenoasă cu durata de 10 minute. Tratamentul cu Kyprolis a fost administrat timp de maximum 18 cicluri cu excepţia cazurilor de întrerupere precoce a tratamentului din cauza apariţiei progresiei bolii sau a toxicităţii inacceptabile. Administrarea lenalidomidei şi dexametazonei a putut continua până la apariţia progresiei bolii sau a toxicităţii inacceptabile.

Pacienţii care au îndeplinit criteriile următoare au fost excluşi din studiu: valori ale clearance-ului creatininei < 50 ml/min, insuficienţă cardiacă congestivă clasa III - IV conform clasificării NYHA (*New York Heart Association*) sau infarct miocardic survenit în ultimele 4 luni, progresia bolii în timpul tratamentului cu o schemă care conţine bortezomib sau progresia în timpul primelor 3 luni de la iniţierea tratamentului cu lenalidomidă şi dexametazonă sau progresia la orice moment al tratamentului cu lenalidomidă şi dexametazonă dacă aceasta a fost cea mai recentă linie de tratament a subiectului. Criteriile de eligibilitate ale studiului au permis înrolarea unui subset mic de pacienţi cu mielom multiplu refractar la bortezomib (n = 118) sau lenalidomidă (n = 57). Subiecţii înrolaţi au fost definiţi ca refractari la o terapie dacă ei au îndeplinit oricare din următoarele 3 criterii: nerespondenţi (< răspuns minim) la orice schemă de tratament; progresia în cursul oricărei scheme de tratament sau progresia în decurs de 60 de zile de la terminarea oricărei scheme de tratament. Acest studiu nu a evaluat raportul beneficiu/risc în rândul populaţiei refractare.

Statusul bolii şi alte caracteristici la momentul iniţial au fost bine echilibrate între cele două braţe de tratament, inclusiv vârsta (64 ani, interval 31 – 91 ani), sex (56% bărbaţi), scorul de performanţă ECOG (48% cu scor de performanţă 1), mutaţiile genetice cu risc înalt, constând din subtipurile genetice t(4; 14), t(14; 16) sau deleţia 17p în ≥ 60% din celulele plasmatice (13%), mutaţiile genetice cu risc necunoscut care au inclus subiecţi ale căror rezultate nu au fost colectate sau analizate (47%), şi stadiul III de boală conform ISS la momentul iniţial (20%). Subiecţii au fost trataţi anterior cu 1 pană la 3 linii de tratament (mediana 2), inclusiv tratamentul anterior cu bortezomib (66%), talidomidă (44%) şi lenalidomidă (20%).

Rezultatele studiului PX-171-009 sunt rezumate în Tabelul 7 şi în figura 1 şi 2.

Tabelul 7. Rezumatul rezultatelor analizei eficacităţii în studiul PX-171-009 efectuat la pacienţi cu mielom multiplu recidivat

	Terapie asociată KRd	
	Braţul de tratament cu KRd[a] (N = 396)	**Braţul de tratament cu Rd[a] (N = 396)**
SFP, mediana în luni (IÎ 95%)	26,3 (23,3, 30,5)	17,6 (15,0, 20,6)
RR (IÎ 95%); valoarea p unidirecţională[b]	0,69 (0,57, 0,83); < 0,0001	
SG, mediana în luni (IÎ 95%)	48,3 (42,4, 52,8)	40,4 (33,6, 44,4)
RR (IÎ 95%); valoarea p unidirecţională[b]	0,79 (0,67, 0,95); 0,0045	
RRG, n (%)	345 (87,1)	264 (66,7)
RCs	56 (14,1)	17 (4,3)
RC	70 (17,7)	20 (5,1)
RPFB	151 (38,1)	123 (31,1)
RP	68 (17,2)	104 (26,3)
IÎ 95% pentru RRG	83,4, 90,3	61,8, 71,3
Valoarea p unidirecţională	< 0,0001	

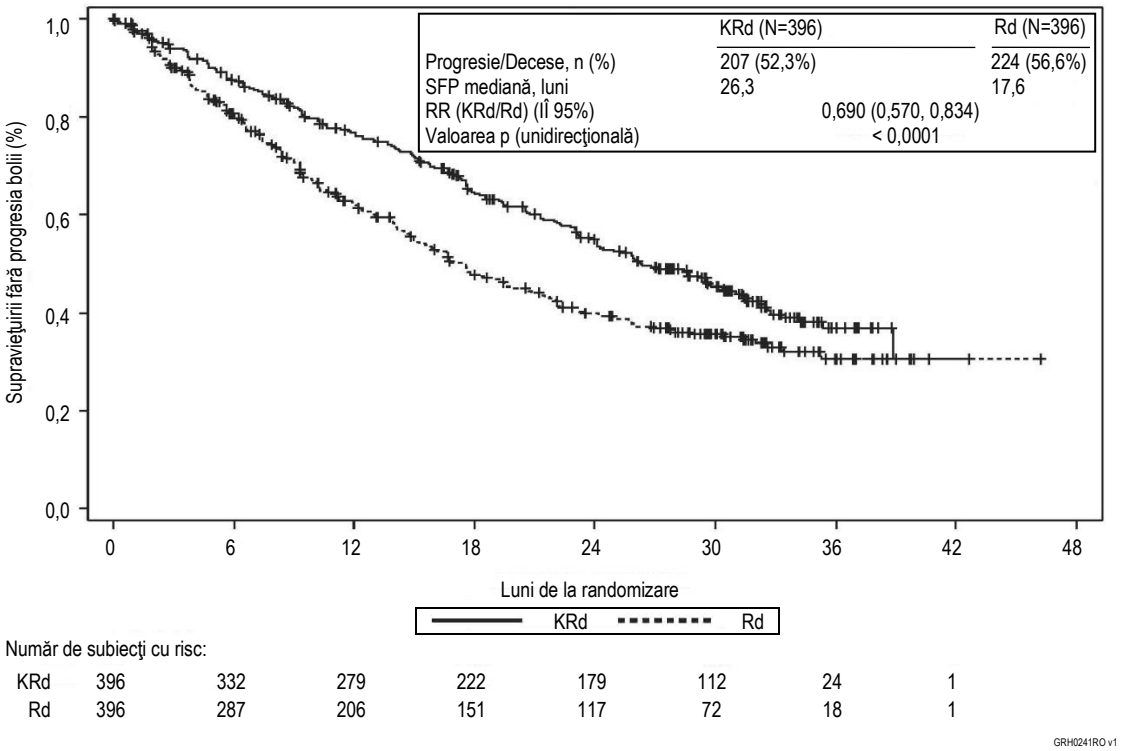
KRd = Kyprolis, lenalidomidă şi dexametazonă; Rd = lenalidomidă şi dexametazonă; SFP = supravieţuire fără progresia bolii; RR = rată de risc; IÎ = interval de încredere; SG = supravieţuire globală; RRG = rată de răspuns global; RCs = răspuns complet strict; RC = răspuns complet; RPFB = răspuns parţial foarte bun; RP = răspuns parţial; IMWG = Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom *(International Myeloma Working Group)*;

EBMT = Societatea Europeană pentru transfuzii şi transplant medular *(European blood and marrow transplantation)*
[a.] Conform determinării de un Comitet independent de recenzie care a folosit criteriile standard IMWG/EBMT pentru răspunsul obiectiv
[b.] Semnificativ statistic

Pacienţii din braţul de tratament cu Kyprolis, lenalidomidă şi dexametazonă (KRd) au demonstrat creşterea supravieţuirii fără progresia bolii (SFP) comparativ cu cei din braţul care a primit lenalidomidă şi dexametazonă(Rd) (RR = 0,69, cu o valoare p unidirecţională < 0,0001). Aceasta reprezintă o îmbunătăţire de 45% a SFP sau o reducere de 31% a riscului de eveniment determinată folosind criteriile standard de răspuns obiectiv ale Grupului Internaţional de Lucru pentru Mielom Multiplu (IMWG - *International Myeloma Working Group*)/Grupul European pentru transfuzii şi transplant medular (EBMT - *European Blood and Marrow Transplantation*) de către un Comitet independent de recenzie (CIR).

Beneficiul în privinţa SFP al KRd a fost observat constant în toate subgrupurile, inclusiv pacienţi cu vârsta ≥ 75 de ani (n = 96), pacienţi cu mutaţii genetice cu risc înalt (n = 100) sau necunoscut (n = 375) şi pacienţi cu valori iniţiale ale clearance-ului creatininei între 30 şi < 50 ml/min (n = 56).

Figura 1. Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare supravieţuirii fără progresia bolii la pacienţi cu mielom multiplu recidivat[a]

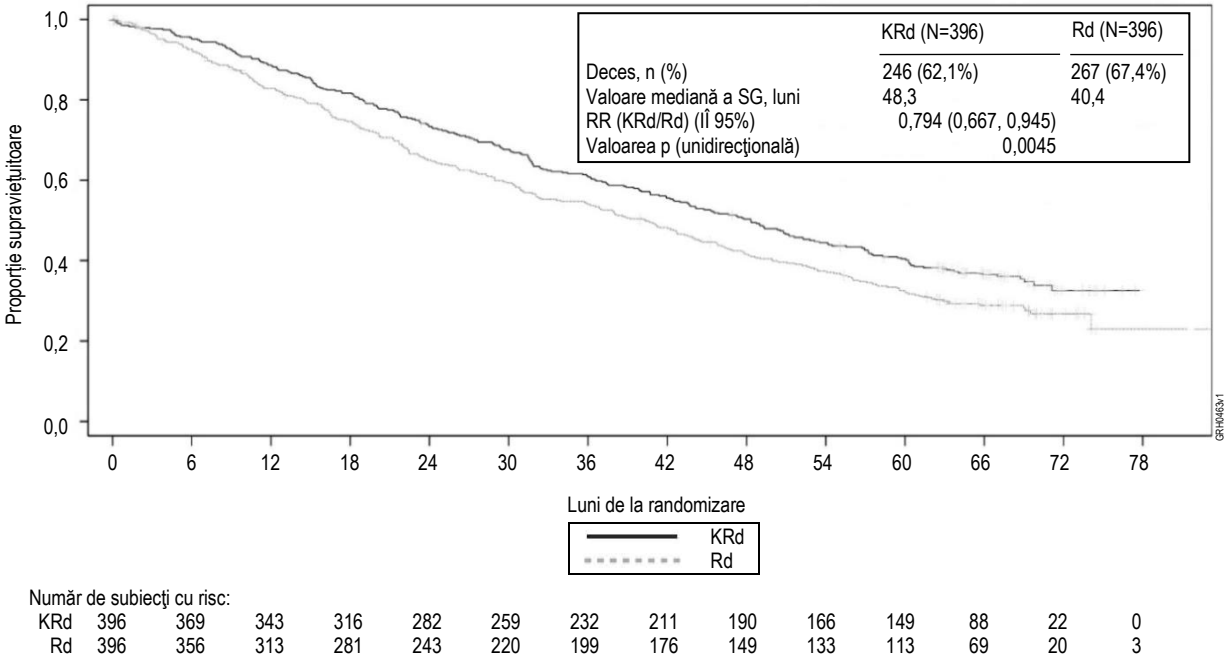


KRd = Kyprolis, lenalidomidă şi dexametazonă; Rd = lenalidomidă, dexametazonă; SFP = supravieţuire fără progresia bolii; RR = rata de risc; IÎ = interval de încredere; IMWG = Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom (*International Myeloma Working Group*); EBMT = Grupul European pentru transfuzii şi transplant medular (*European blood and marrow transplantation*)
Observaţie: Rezultatele privind răspunsul şi progresia bolii au fost determinate folosind criteriile standard de răspuns obiectiv IMWG/EBMT.
[a.] Studiul PX-171-009

O analiză pre-planificată a supravieţuirii globale (SG) a fost efectuată după 246 decese în brațul KRd și 267 de decese în brațul Rd. Durata mediană de monitorizare a fost de aproximativ 67 de luni. Un avantaj statistic semnificativ în ceea ce privește SG a fost observat la pacienții din brațul KRd comparativ cu pacienții din brațul Rd. Pacienții din brațul KRd au prezentat o reducere cu 21% a riscului de deces comparativ cu cei din brațul Rd (RR = 0,79; IÎ 95%: 0,67; 0,95; valoarea p = 0,0045).

Valoarea mediană a SG s-a îmbunătățit cu 7,9 luni la pacienții din brațul KRd comparativ cu cei din brațul Rd (vezi tabelul 7 și figura 2).

Figura 2. Curba Kaplan-Meier pentru supravieţuirea globală în mielomul multiplu recidivat[a]



Număr de subiecţi cu risc:

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, lenalidomidă şi dexametazonă; Rd = lenalidomidă şi dexametazonă; SG = supravieţuire globală; RR = rata de risc; IÎ = interval de încredere

[a.] Studiul PX-171-009

Pacienţii trataţi cu KRd au raportat îmbunătăţirea stării generale de sănătate, cu scoruri mai mari pentru Starea generală de sănătate/Calitatea vieţii comparativ cu Rd pe durata a 18 cicluri de tratament (valoarea P unidirecţională = 0,0001) măsurate cu ajutorul chestionarului EORTC QLQ-C30, un instrument validat în mielomul multiplu.

Kyprolis în asociere cu dexametazonă în tratamentul pacienţilor cu mielom multiplu recidivat – studiul 2011-003 (ENDEAVOR)

Siguranţa şi eficacitatea Kyprolis au fost evaluate într-un studiu de fază 3 randomizat, deschis, multicentric, efectuat cu Kyprolis şi dexametazonă (Kd) comparativ cu bortezomib şi dexametazonă (Vd). În total, au fost înrolaţi şi randomizaţi 929 pacienţi cu mielom multiplu recidivat sau refractar trataţi anterior cu 1 - 3 linii de tratament (464 în braţul de tratament cu Kd; 465 în braţul de tratament cu Vd).

Acest studiu a evaluat Kyprolis în doză iniţială de 20 mg/m^2, crescută la doza de 56 mg/m^2 în ziua 8 a ciclului 1 de tratament, administrată de două ori pe săptămână în 3 din 4 săptămâni, în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute până la apariţia progresiei bolii sau a toxicităţii inacceptabile.

Pacienţii randomizaţi în braţul de tratament cu Vd au putut primi bortezomib fie intravenos (n = 108) fie subcutanat (n = 357). Pacienţii care au întrunit următoarele criterii au fost excluşi din studiu: valori ale clearance-ului creatininei < 15 ml/min, insuficienţă cardiacă congestivă conform clasificării NYHA clasa III - IV, infarct miocardic survenit în ultimele 4 luni sau fracţie de ejecţie ventriculară stângă (FEVS) < 40%. Criteriile de includere în studiu au permis înrolarea pacienţilor trataţi anterior cu carfilzomib (n = 3) sau bortezomib (n = 502) dacă aceştia au avut cel puţin răspuns parţial (RP) la terapia anterioară cu un inhibitor al proteazomului, nu au întrerupt terapia cu inhibitor al proteazomului din cauza toxicităţii şi au avut o pauză de cel puţin 6 luni fără tratament cu inhibitor al proteazomului după ultima doză administrată.

Caracteristicile demografice şi iniţiale ale pacienţilor înrolaţi în studiul 2011-003 au fost echilibrate între cele două braţe de tratament, inclusiv în ceea ce priveşte tratamentul anterior cu bortezomib (54%), tratamentul anterior cu lenalidomidă (38%), caracterul refractar la tratamentul cu lenalidomidă (25%), vârsta (65 ani, interval 30-89 ani), sexul (51% bărbaţi), scorul de performanţă ECOG (45% cu scor de performanţă 1), mutaţiile genetice cu risc înalt, constând din subtipurile genetice t(4;14) sau t(14;16) la 10% sau mai mult din plasmocitele verificate, sau deleţia 17p la nivelul a ≥ 20% din plasmocite (23%), mutaţiile genetice cu risc necunoscut, care au inclus subiecţi ale căror rezultate nu au fost colectate sau analizate (9%) şi stadiul III de boală conform ISS la momentul iniţial (24%).

Rezultatele studiului 2011-003 sunt rezumate în tabelul 8.

Tabelul 8. Rezumatul rezultatelor analizei eficacităţii în studiul 2011-003 efectuat la pacienţi cu mielom multiplu recidivat

	Braţul de tratament cu Kd (N = 464)	**Braţul de tratament cu Vd (N = 465)**
SFP, mediana în luni (IÎ 95%)[a]	18,7 (15,6, NE)	9,4 (8,4, 10,4)
RR (IÎ 95%); valoarea p unidirecţională[b]	0,533 (0,44, 0,65); < 0,0001	
Valoarea mediană a supraviețuirii globale în luni (IÎ 95%)	47,6 (42,5, NE)	40,0 (32,6, 42,3)
RR (IÎ 95%); valoarea p unidirecţională[b]	0,791 (0,65, 0,96); 0,010	
RRG, n (%)[a, c]	357 (76,9)	291 (62,6)
≥ RC[d]	58 (12,5)	29 (6,2)
≥ RPFB[e]	252 (54,3)	133 (28,6)
IÎ 95% pentru RRG	72,8, 80,7	58,0, 67,0
Valoarea p unidirecţională[b]	< 0,0001	

Kd = Kyprolis şi dexametazonă; Vd = bortezomib şi dexametazonă; IÎ = interval de încredere; NE = nu poate fi estimat; RR = rată de risc; RRG = rată de răspuns global; RC = răspuns complet; RPFB = răspuns parţial foarte bun

[a.] Aceste criterii au fost determinate de un Comitet independent de recenzie

[b.] Semnificativ statistic

[c.] Răspunsul global este definit ca obţinerea celui mai bun răspuns global de tip RP, RPFB, RC sau RCs

[d.] Semnificativ statistic, valoare p unidirecţională = 0,0005

[e.] Semnificativ statistic, valoare p unidirecţională = 0,0001

Studiul a demonstrat creşterea semnificativă a SFP în cazul pacienţilor din braţul de tratament cu Kd comparativ cu cei din braţul de tratament cu Vd (RR: 0,53, IÎ 95%: 0,44 – 0,65 [valoarea p < 0,0001]) (vezi figura 3).

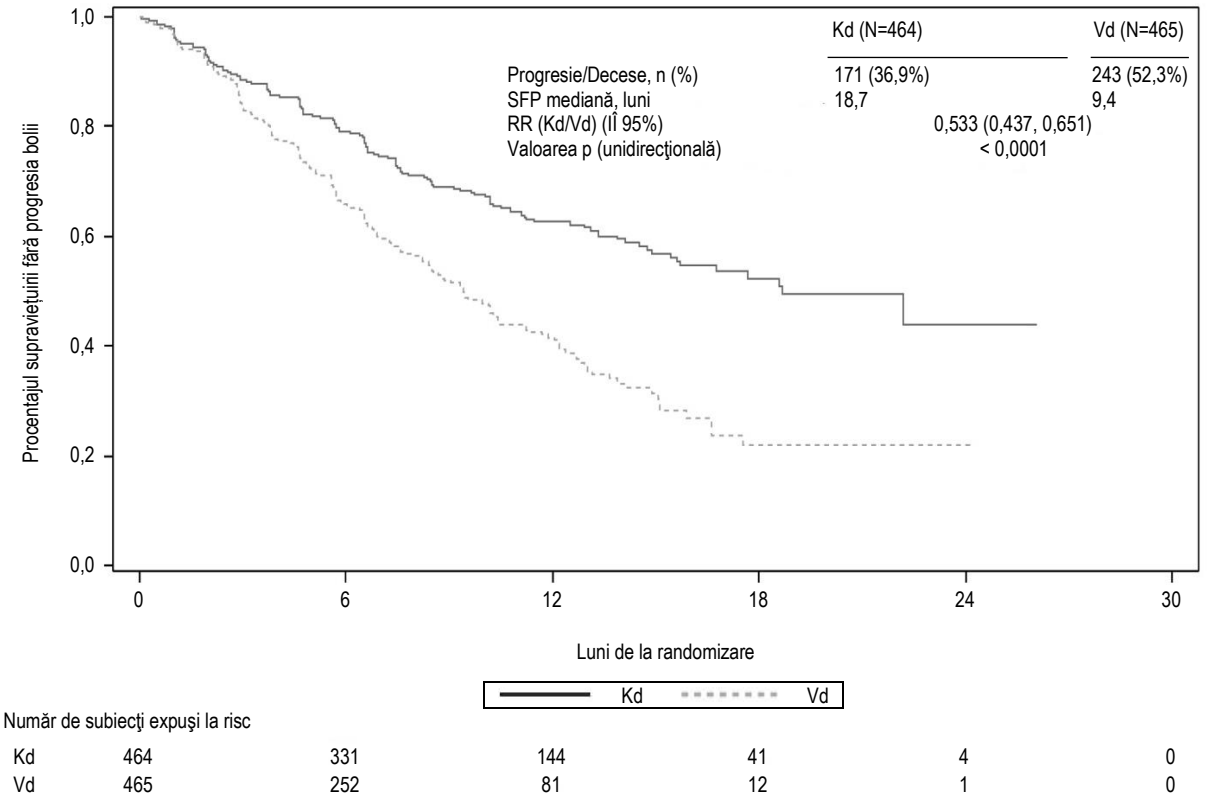
Rezultate similare în privinţa SFP au fost observate în cazul pacienţilor trataţi anterior cu bortezomib (RR 0,56, IÎ 95%: 0,44 - 0,73) şi al celor netrataţi anterior cu bortezomib (RR 0,48, IÎ 95%: 0,36 - 0,66).

Beneficiul în privinţa SFP al tratamentului cu Kd a fost observat constant în toate subgrupurile, inclusiv pacienţi cu vârsta ≥ 75 de ani (n = 143), pacienţi cu mutaţii genetice cu risc înalt (n = 210) şi pacienţii cu valori iniţiale ale clearance-ului creatininei între 30 şi < 50 ml/min (n = 128).

În cazul pacienţilor trataţi anterior cu bortezomib (54%), durata mediană a SFP a fost de 15,6 luni în braţul de tratament cu Kd faţă de 8,1 luni în cel de tratament cu Vd (RR = 0,56, IÎ 95%: 0,44 – 0,73), iar RRG a fost de 71,2% faţă de 60,3%.

În cazul pacienţilor trataţi anterior cu lenalidomidă (38%), durata mediană a SFP a fost de 12,9 luni în braţul de tratament cu Kd faţă de 7,3 luni în cel de tratament cu Vd (RR = 0,69, IÎ 95%: 0,52 - 0,92), RRG a fost de 70,1% faţă de 59,3%. La pacienţii refractari la lenalidomidă (25%), durata mediană a SFP a fost de 8,6 luni în braţul de tratament cu Kd faţă de 6,6 luni în cel de tratament cu Vd (RR = 0,80, IÎ 95%: 0,57 – 1,11), iar RRG a fost de 61,9% faţă de 54,9%.

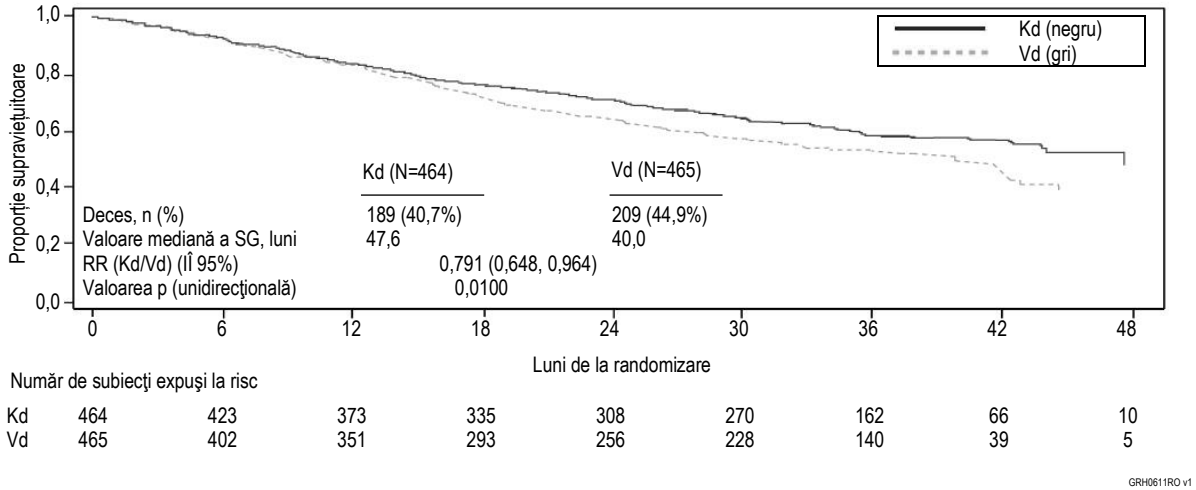
Figura 3. Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare supravieţuirii fără progresia bolii conform evaluării IRC (populaţie cu intenţie de tratament) în studiul 2011-003



Kd = Kyprolis şi dexametazonă; Vd = bortezomib şi dexametazonă; SFP = supravieţuire fără progresia bolii; RR = rata de risc; IÎ = interval de încredere

A fost efectuată o a doua analiză interimară pre-planificată a SG după 189 de decese în brațul Kd și 209 de decese în brațul Vd. La momentul analizei, au fost înregistrate 80% din evenimentele urmărite. Urmărirea mediană a fost de aproximativ 37 de luni. Un avantaj semnificativ statistic în SG a fost observat la pacienții din brațul Kd comparativ cu pacienții din brațul Vd (RR = 0,791; IÎ 95%: 0,65, 0,96; valoarea p = 0,010 (vezi figura 4).

Figura 4. Curba Kaplan-Meier pentru supravieţuirea globală în studiul 2011-003 privind mielomul multiplu recidivat



Kd = Kyprolis şi dexametazonă; Vd = bortezomib şi dexametazonă; SG = supravieţuire globală; RR = rata de risc; IÎ = interval de încredere

Kyprolis în asociere cu daratumumab şi dexametazonă în tratamentul pacienţilor cu mielom multiplu recidivat sau refractar– studiul 20160275 (CANDOR)

Siguranţa şi eficacitatea Kyprolis au fost evaluate într-un studiu de superioritate de fază 3 randomizat, deschis, multicentric, efectuat cu Kyprolis cu daratumumab şi dexametazonă (KdD) comparativ cu Kyprolis şi dexametazonă (Kd). În total, au fost înrolaţi şi randomizaţi 466 de pacienţi cu mielom multiplu recidivat sau refractar trataţi anterior cu 1 - 3 linii de tratament într-un raport de randomizare de 2:1 (312 în braţul de tratament cu KdD şi 154 în braţul de tratament cu Kd).

În braţele de tratament cu KdD şi cu Kd, Kyprolis a fost evaluat în doză iniţială de 20 mg/m^2, crescută la doza de 56 mg/m^2 în ziua 8 a ciclului 1 de tratament, administrată de două ori pe săptămână în 3 din 4 săptămâni, în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute.

Au fost excluşi din studiu pacienţii care au prezentat următoarele afecţiuni: astm bronşic persistent moderat sau sever cunoscut în ultimii 2 ani, boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) cunoscută cu un VEF1 < 50% din valoarea normală prevăzută, insuficienţă cardiacă congestivă activă.

Caracteristicile demografice şi iniţiale au fost, în general, consistente între cele două braţe, incluzând sexul (57,5% bărbaţi), rasa (78,5% subiecţi albi), vârsta (64 de ani, interval 29-84 de ani), tratamentul anterior cu bortezomib (90%), mutaţii genetice cu risc ridicat, refractare la bortezomib (29%), constând din subtipurile genetice t (4; 14), t (14; 16) sau deleţie17p (16%) şi mutaţii genetice cu risc necunoscut care au inclus subiecţi cu rezultate neefectuate, eşuate sau în cantitate insuficientă (51%). O proporţie mai mică de subiecţi au avut vârsta ≥ 75 de ani în grupul KdD (9,0%) decât în grupul Kd (14,3%). Subiecţii au avut o mediană (interval) de 2,0 (1 până la 4) linii anterioare de tratament. Un procent mai mare de subiecţi au suferit un transplant anterior în grupul KdD (62,5%) comparativ cu grupul Kd (48,7%). Doar 1 pacient din braţul de tratament cu KdD a urmat terapie anterioară cu anticorpi monoclonali împotriva CD38.

Rezultatele analizei primare din cadrul studiului 20160275 sunt rezumate în Tabelul 9 şi în figurile 5 şi 6.

Tabelul 9. Rezumatul rezultatelor analizei primare a eficacităţii din cadrul studiului 20160275

	Braţul de tratament cu KdD (N = 312)	**Braţul de tratament cu Kd (N = 154)**
SFP, mediana în luni (IÎ 95%)[a]	NE (NE, NE)	15,8 (12,1, NE)
RR (IÎ 95%); valoarea p unidirecţională[b]	0,630 (0,464, 0,854); 0,0014	
RRG (%) (IÎ 95%)[a, c]	84,3 (79,8, 88,1)	74,7 (67,0, 81,3)
Categoria de răspuns, n (%)		
N cu răspuns	263	115
RC	89 (28,5)	16 (10,4)
BRM [-] RC	43 (13,8)	5 (3,2)
RPFB	127 (40,7)	59 (38,3)
RP	47 (15,1)	40 (26,0)
Raportul de cote	1,925 (1,184, 3,129)	
Valoarea p unidirecţională[b]	0,0040	
BRM[-]RC la 12 luni	12,5 (9,0, 16,7)	1,3 (0,2, 4,6)
Raportul de cote	11,329 (2,703, 47,476)	
Valoarea p unidirecţională[b]	< 0,0001	

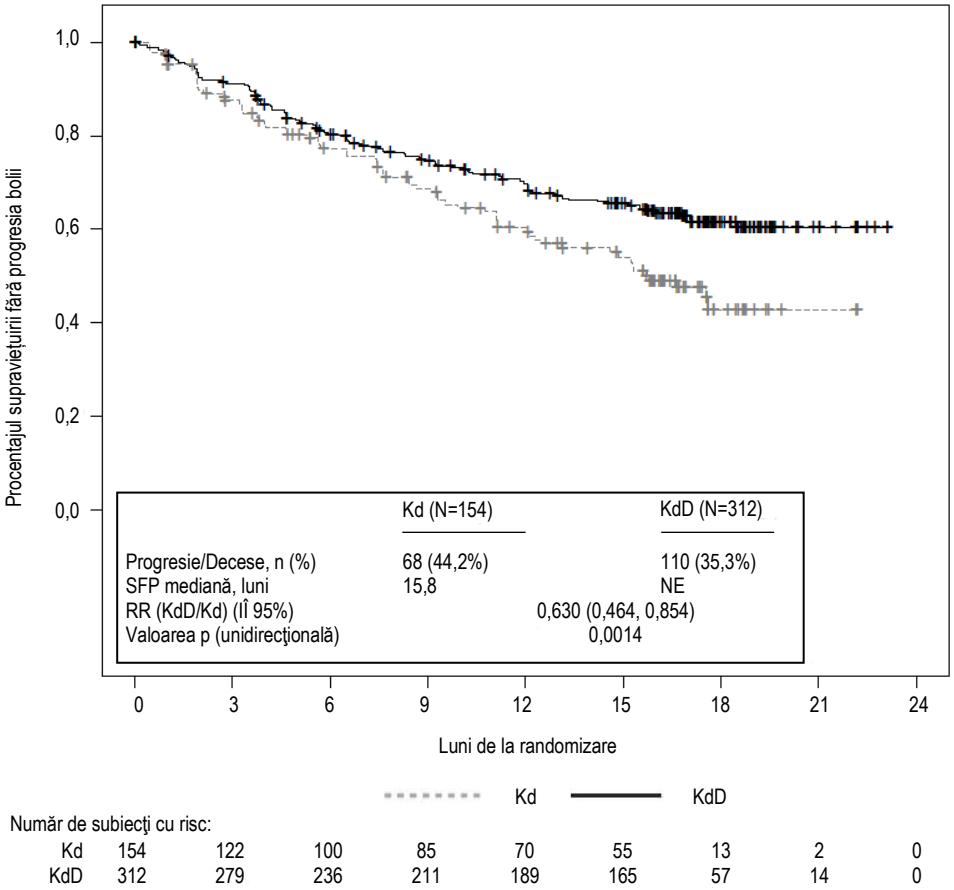
KdD = Kyprolis cu dexametazonă şi daratumumab; Kd = Kyprolis şi dexametazonă; IÎ = interval de încredere; NE = nu poate fi estimat; RR = rată de risc; RRG = rată de răspuns global; RC = răspuns complet; RPFB = răspuns parţial foarte bun; BRM[-]RC = răspuns complet cu boală reziduală minimă negativă (sau fără).
[a.] Aceste criterii au fost determinate de un Comitet independent de recenzie folosind criteriile de răspuns ale IMWG
[b.] Semnificativ statistic
[c.] Răspunsul global este definit ca obţinerea celui mai bun răspuns global de tip RP, RPFB, RC sau mai bun
Data limită a colectării de date pentru analiza primară: 14 iulie 2019

La momentul analizei primare de SFP, studiul a demonstrat o îmbunătăţire a SFP în braţul de tratament cu KdD în comparaţie cu braţul de tratament cu Kd (rata de risc [RR] = 0,630; IÎ 95%: 0,464, 0,854; p = 0,0014), ceea ce reprezintă o reducere cu 37% a riscului de progresie a bolii sau de deces la pacienţii trataţi cu KdD. Durata mediană a SFP nu a putut fi estimată pentru braţul de tratament cu KdD şi a fost de 15,8 luni în braţul de tratament cu Kd.

În cazul pacienţilor trataţi anterior cu lenalidomidă (42,3%), durata mediană a SFP nu a putut fi estimată în braţul de tratament cu KdD faţă de 12,1 luni în braţul de tratament cu Kd (RR = 0,52, IÎ 95%: 0,34, 0,80), RRG a fost de 78,9% faţă de 74,3% (RG = 1,29, IÎ 95%: 0,65, 2,54) şi BRM[-]RC la 12 luni a fost de 11,4% faţă de 0,0% (RG = NE, IÎ 95%: NE, NE). La pacienţii refractari la lenalidomidă (33%), durata mediană a SFP nu a putut fi estimată în braţul de tratament cu KdD faţă de 11,1 luni în braţul de tratament cu Kd (RR = 0,45, IÎ 95%: 0,28, 0,74), iar RRG a fost de 79,8% faţă de 72,7% (RG = 1,48, IÎ 95%: 0,69, 3,20) şi BRM[-]RC la 12 luni a fost de 13,1% faţă de 0,0% (RR = NE, IÎ 95%: NE, NE).

Sunt disponibile date limitate pentru pacienţii vârstnici (≥ 75 ani). În total, 43 de pacienţi cu vârsta peste 75 de ani au fost înrolați în studiul 20160275 (25 de pacienţi în grupul KdD şi 18 pacienţi în grupul Kd). A fost observat un RR de 1,459 (IÎ 95%: 0,504, 4,223) pentru SFP. Riscul de apariţie a evenimentelor adverse letale în timpul tratamentului a fost mai mare la subiecţii cu vârsta ≥ 65 de ani (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu KdD trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu vârsta ≥ 75 de ani după o analiză individuală atentă a potenţialelor beneficii/riscuri.

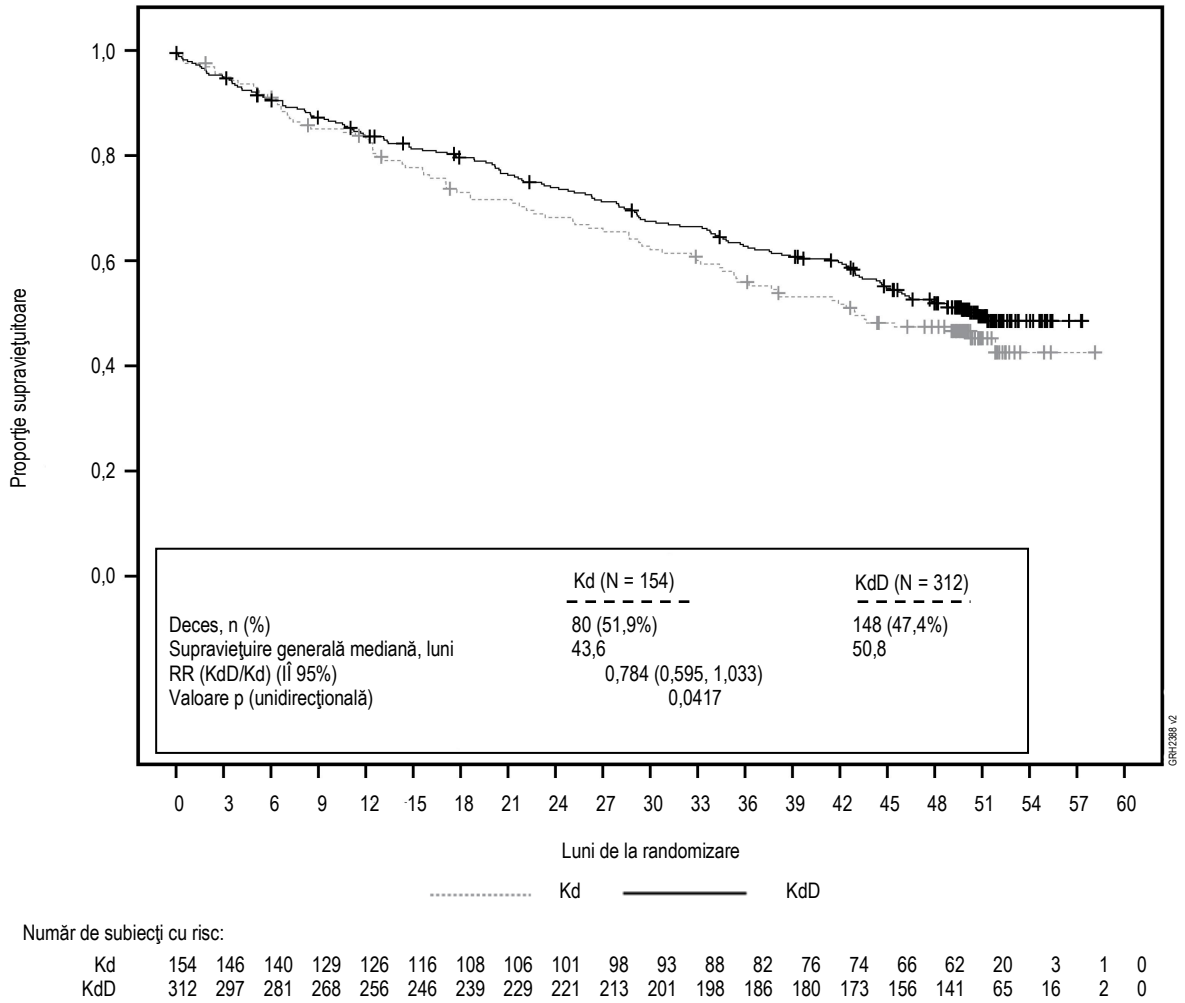
Figura 5. Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii conform evaluării IRC (populaţie cu intenţie de tratament) în studiul 20160275



RRG a fost de 84,3% la pacienţii din braţul de tratament cu KdD şi de 74,7% la cei din braţul de tratament cu Kd (vezi tabelul 9). Durata mediană a răspunsului nu a putut fi estimată pentru braţul de tratament cu KdD şi a fost de 16,6 luni (13,9, NE) pentru braţul de tratament cu Kd. Timpul median până la răspuns a fost de 1,0 (1, 14) luni pentru braţul de tratament cu KdD şi de 1,0 (1, 10) luni pentru braţul de tratament cu Kd.

La data efectuării analizei finale, 148 de subiecţi (47,4%) din grupul KdD şi 80 de subiecţi (51,9%) din grupul Kd decedaseră. Valoarea mediană a SG (IÎ 95%) a fost de 50,8 (44,7, NE) luni pentru grupul KdD şi de 43,6 (35,3, NE) luni pentru grupul Kd, RR (KdD/Kd) fiind 0,784 (IÎ 95%: 0,595, 1,033; valoare p unidirecţională p = 0,0417). Această valoare p unidirecţională nu a atins nivelul de semnificaţie statistică de 0,021 pentru această analiză finală. Durata medie de urmărire a fost de 50,6 luni în grupul KdD şi de 50,1 luni în grupul Kd.

Figura 6. Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare supravieţuirii generale în studiul 20160275



Kyprolis în monoterapie la pacienţi cu mielom multiplu recidivat şi refractar

Experienţă clinică suplimentară este provenită din utilizarea Kyprolis în monoterapie la pacienţi cu mielom multiplu recidivat şi refractar. Studiul PX-171-011 a fost un studiu deschis, randomizat de fază 3 (N = 315; a fost necesar ca pacienţii să fi primit anterior ≥ 3 terapii). Pacienţii înrolaţi în studiul PX-171-011 au primit anterior mai multe tratamente şi au avut niveluri mai mici ale funcţiei de organ şi medulare comparativ cu cei înrolaţi în studiul PX-171-009. PX-171-011 a evaluat Kyprolis în monoterapie şi un braţ comparator (corticosteroizi si ciclofosfamida). Studiul nu a atins criteriul de evaluare principal de eficacitate de a demonstra superioritatea administrării Kyprolis în monoterapie faţă de braţul de control în ceea ce priveşte supravieţuirea generală (RR = 0,975 [IÎ 95%: 0,760, 1,249]). PX-171-003A1 a fost un studiu de fază 2 cu un singur braţ (N = 266; a fost necesar ca pacienţii să fi primit anterior ≥ 2 terapii), care a atins criteriul de evaluare principal de eficacitate al IRC-RRG evaluat (22,9%).

Electrofiziologie cardiacă

O evaluare a posibilelor efecte ale carfilzomib asupra funcţiei cardiace a fost efectuată prin analiza, pe calea citirii oarbe centrale, triplicării EKG la 154 subiecţi cu malignităţi avansate, inclusiv mielom multiplu. Efectul carfilzomib asupra repolarizarii cardiace utilizand intervalul QT şi corecţia Fridericia (interval QTcF) şi analiza relaţiei concentraţie-QTc nu arată un semnal clar al unui efect corelat cu doza. Limita superioară a intervalului de incredere 95% (IÎ) unidirecţional pentru efectul predictibil asupra QTcF la C_{max} a fost de 4,8 msec. Utilizând corecţia Bazett (interval QTcB), limita superioara a

intervalului de incredere 95% (IÎ) unidirecţional pentru efectul predictibil asupra QTcB la C_{max} a fost de 5,9 msec.

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Kyprolis la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în mielom multiplu (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie

Valoarea C_{max} şi ASC după o perfuzie intravenoasă cu durata între 2 şi 10 minute a unei doze de 27 mg/m^2 au fost de 4232 ng/ml şi, respectiv, de 379 ng•hr/ml. După doze repetate de 15 şi 20 mg/m^2 Kyprolis, expunerea sistemică (ASC) şi timpul de înjumătăţire plasmatică au fost similare în zilele 1 şi 15 sau 16 ale ciclului 1 de tratament, sugerând că nu a existat o acumulare sistemică a carfilzomib. La doze între 20 şi 56 mg/m^2, a existat o creştere dependentă de doză a expunerii.

O perfuzie cu durata de 30 de minute s-a asociat cu valori similare ale timpului de înjumătăţire plasmatică şi ASC, însă cu valori de 2-3 ori mai mici ale C_{max} comparativ cu cele observate cu o perfuzie cu durata între 2-10 minute a aceleiaşi doze. După administrarea în perfuzie cu durata de 30 de minute a dozei de 56 mg/m^2, valoarea ASC (948 ng•hr/ml) a fost de aproximativ 2,5 ori mai mare decât cea observată cu doza de 27 mg/m^2, iar valoarea C_{max} (2079 ng/ml) a fost mai mică faţă de cea observată în cazul administrării a 27 mg/m^2 în perfuzie cu durata între 2-10 minute.

Distribuţie

Valoarea medie a volumului de distribuţie la starea de echilibru corespunzătoare unei doze de 20 mg/m^2 de carfilzomib a fost de 28 l. În cazul testelor *in vitro*, legarea carfilzomib de proteinele din plasma umană a fost în medie de 97% pentru un interval de concentraţii variind între 0,4 şi 4 micromolar.

Metabolizare

Carfilzomib a fost metabolizat rapid şi în proporţie mare. Metaboliţii predominanţi determinaţi în plasmă şi urină umane şi generaţi *in vitro* de hepatocite umane au fost fragmente peptidice şi diolul carfilzomib, sugerând că scindarea de către peptidaze şi hidroliza epoxidică au fost principalele căi de metabolizare. Mecanismele mediate de citocromul P450 au avut un rol minor în metabolizarea carfilzomib per ansamblu. Metaboliţii nu au o activitate biologică cunoscută.

Eliminare

După administrarea intravenoasă a dozelor ≥ 15 mg/m^2, carfilzomib a fost rapid eliminat din circulaţia sistemică, timpul de înjumătăţire plasmatică fiind ≤ 1 oră în ziua 1 a ciclului 1 de tratament. Eliminarea sistemică a variat între 151 şi 263 l/oră, şi a depăşit circulaţia hepatică, sugerând eliminarea în mare parte extrahepatică a carfilzomib. Carfilzomib este eliminat în principal prin metabolizare, urmată de excreţia metaboliţilor acestuia în urină.

Grupe speciale de pacienţi

Analizele de farmacocinetică populaţională indică faptul că nu există efecte ale vârstei, sexului sau rasei asupra profilului farmacocinetic al carfilzomib.

Insuficienţă hepatică

Un studiu de farmacocinetică a evaluat 33 de pacienți cu afecțiuni maligne avansate recidivate sau progresive (tumori solide; n = 31 sau afecţiuni hematologice maligne; n = 2), care au avut funcţie hepatică normală (bilirubină ≤ limita superioară a valorilor normale [LSVN]; aspartat aminotransferază [ASAT] ≤ LSVN, n = 10), insuficiență hepatică ușoară (bilirubină > 1-1,5 × LSVN sau ASAT > LSVN, dar bilirubina ≤ LSVN, n = 14), sau insuficiență hepatică moderată (bilirubină > 1,5-3 × LSVN, orice valoare a ASAT, n = 9). Farmacocinetica carfilzomib nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (bilirubină > 3 × LSVN și orice valoare a ASAT). Kyprolis, în monoterapie, a fost administrat intravenos în decurs de 30 de minute în doză de 20 mg/m^2 în zilele 1 și 2 și 27 mg/m^2 în zilele 8, 9, 15 și 16 ale ciclului 1. Dacă a fost tolerată, pacienților li s-a administrat o doză inițială de 56 mg/m^2 în ciclul 2. Starea funcției hepatice la momentul inițial nu a avut un efect pronunțat asupra expunerii sistemice totale (ASC_{final}) la carfilzomib după administrarea în doză unică sau în doze repetate (procentele mediei geometrice a ASC_{final} la doza de 27 mg/m^2 administrată în ciclul 1, ziua 16 pentru insuficiență renală ușoară și moderată comparativ cu funcția hepatică normală au fost 144,4% și, respectiv, 126,1%, iar la doza de 56 mg/m^2 administrată în ciclul 2, ziua 1 au fost 144,7% și 121,1%). Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată la momentul inițial, având toți tumori solide, a existat o incidență mai mare a tulburărărilor funcției hepatice, a evenimentelor adverse cu grad ≥ 3 și a evenimente adverse grave, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală (vezi pct 4.2).

Insuficienţă renală

Farmacocinetica carfilzomib a fost studiată în cadrul a două studii la pacienți cu insuficiență renală.

Primul studiu a fost efectuat la 50 de pacienți cu mielom multiplu cu funcție renală normală (ClCr > 80 ml/min, n = 12), cu insuficiență renală ușoară (ClCr 50-80 ml/min, n = 12), moderată (ClCr 30-49 ml/min, n = 10) și severă (ClCr < 30 ml/min, n = 8) și la pacienți cu dializă cronică (n = 8). Kyprolis, în monoterapie, a fost administrat intravenos în decurs de 2 până la 10 minute, la doze de până la 20 mg/m^2. Datele de farmacocinetică au fost colectate de la pacienți după administrarea dozei de 15 mg/m^2, în ciclul 1 și 20 mg/m^2, în ciclul 2. Al doilea studiu a fost efectuat la 23 pacienți cu mielom multiplu recidivat cu clearance-ul creatininei ≥ 75 ml/min (n = 13) și pacienți cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care necesită dializă (n = 10). Datele de farmacocinetică s-au colectat de la pacienți după administrarea unei doze de 27 mg/m^2 sub formă de perfuzie timp de 30 minute, în ciclul 1, ziua 16 și 56 mg/m^2 în ciclu 2, ziua 1.

Rezultatele din ambele studii arată că starea funcției renale nu a avut un efect pronunțat asupra expunerii la carfilzomib după administrarea de doze unice sau repetate. Procentele mediei geometrice a ASC_{final} la doza de 15 mg/m^2 administrată în ciclul 1, ziua 1 pentru insuficiența renală ușoară, moderată, severă și dializă cronică, comparativ cu funcția renală normală au fost 124,36%, 111,07%, 84,73% și, respectiv, 121,72%. Procentele mediei geometrice a ASC_{final} la doza de 27 mg/m^2 administrată în ciclul 1, ziua 16 și la doza de 56 mg/m^2 administrată în ciclul 2, ziua 1 pentru BRST comparativ cu funcția renală normală au fost 139,72% și, respectiv, 132,75%. În primul studiu, metabolitul M14, un fragment de peptidă și metabolitul circulant preponderent, a crescut de 2 și 3 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă, și, respectiv, de 7 ori la pacienții care necesită dializă (pe baza ASC_{final}). În al doilea studiu, expunerile pentru M14 au fost mai mari (aproximativ de 4 ori) la subiecții cu BRST decât la subiecții cu funcție renală normală. Acest metabolit nu are activități biologice cunoscute. Evenimente adverse grave legate de înrăutățirea funcției renale au fost mai frecvente la pacienții cu disfuncție renală inițială (vezi pct 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranţă

Carfilzomib a avut efect clastogen *in vitro* la testul de depistare a aberaţiilor cromozomiale efectuat pe limfocite din sângele periferic. Carfilzomib nu a avut efect mutagen *in vitro* la testul de depistare a mutaţiilor la nivel bacterian (Ames) şi nu a avut efect clastogen în testul *in vivo* pe micronuclei medulari la modele murine.

Maimuţele care au primit o doză unică in bolus intravenos de carfilzomib de 3 mg/kg (care corespunde la 36 mg/m^2 şi este similara dozei recomandate la om de 27 mg/m^2 în funcţie de suprafaţa corporală) au prezentat hipotensiune arterială, creşterea frecvenţei cardiace şi creşterea nivelurilor serice ale troponinei T. Administrarea repetată în bolus intravenos a carfilzomib ≥ 2 mg/kg/doză la şobolani şi 2 mg/kg/doză la maimuţe folosind scheme de administrare similare celor utilizate în practica clinică au dus la decese prin toxicităţi survenite la nivelul sistemelor cardiovascular (insuficienţă cardiacă, fibroză cardiacă, acumularea pericardică de lichid, hemoragie/degenerare cardiacă), gastrointestinal (necroză/hemoragie), renal (glomerulonefropatie, necroză tubulară, disfuncţie) şi pulmonar (hemoragie/inflamaţie). Doza de 2 mg/kg/doză la şobolani este aproximativ jumătate din doza recomandată la om de 27 mg/m^2 în funcţie de suprafaţa corporală. Doza cea mai mare care produce efecte toxice non-severe de 0,5 mg/kg la maimuţe a produs inflamaţie interstiţială la nivelul rinichilor însoţită de uşoară glomerulopatie şi uşoară inflamaţie cardiacă. Aceste rezultate s-au raportat la o doză de 6 mg/m^2 care este mai mică decat doza la om de 27 mg/m^2.

Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea cu carfilzomib. Nu s-au observat efecte asupra ţesuturilor sistemului reproducător în timpul studiilor de toxicitate de administrare repetată timp de 28 de zile la şobolani şi maimuţe sau în studiile de evaluare a toxicităţii cronice cu durata de 6 luni la şobolan şi de la 9 luni la maimuţe. Carfilzomib a provocat toxicitate embriofetală la femele de iepure gestante în doze mai mici decât cele utilizate la pacienţii trataţi cu dozele recomandate. Carfilzomib administrat femelelor de şobolan gestante în perioada de organogeneză nu a fost teratogen în doze de până la 2 mg/kg/zi care este aproximativ jumătate din doza recomandată la om de 27 mg/m^2 în funcţie de greutatea corporală.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Eter betadexsulfobutil sodic
Acid citric anhidru (E330)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilităţi

În absenţa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Kyprolis pulbere pentru soluţie perfuzabilă nu trebuie amestecat cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon cu pulbere (nedeschis)

3 ani.

Soluţie reconstituită

S-a demonstrat că soluţiile reconstituite în uz din flacon, seringă sau pungă cu soluţie perfuzabilă intravenos îşi menţine stabilitatea fizico-chimică timp de 24 de ore la temperaturi de 2°C – 8°C sau timp de 4 ore la 25°C. Intervalul de timp între reconstituire şi administrare nu trebuie să depăşească 24 de ore.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, intervalul de timp şi condiţiile de păstrare înaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului şi nu trebuie să depăşească 24 de ore la temperaturi între 2°C – 8°C.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Kyprolis 10 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
Flacon din sticlă transparentă de tip I de 10 ml, închis cu dop elastomeric laminat cu fluoropolimeri şi o capsă de aluminiu cu capac de plastic de tip flip off de culoare albastru deschis.

Kyprolis 30 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
Flacon din sticlă transparentă de tip I de 30 ml, închis cu dop elastomeric laminat cu fluoropolimeri şi o capsă de aluminiu cu capac de plastic de tip flip off de culoare portocaliu.

Kyprolis 60 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
Flacon din sticlă transparentă de tip I de 50 ml, închis cu dop elastomeric laminat cu fluoropolimeri şi o capsă de aluminiu cu capac de plastic de tip flip off de culoare violet.

Cutie cu un flacon.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Precauţii generale

Carfilzomib este un agent citotoxic. Prin urmare, trebuie să procedaţi cu atenţie în timpul manipulării şi pregătirii Kyprolis. Se recomandă utilizarea mănuşilor şi a altor echipamente de protecţie.

Reconstituirea şi pregătirea pentru administrare intravenoasă

Flacoanele Kyprolis nu conţin conservanţi antimicrobieni şi sunt destinate pentru utilizare unică. Trebuie respectate tehnicile aseptice adecvate.

Soluţia reconstituită conţine carfilzomib în concentraţie de 2 mg/ml. Citiţi în întregime instrucţiunile de pregătire înainte de reconstituire:

1. Calculaţi doza (mg/m^2) şi numărul de flacoane de Kyprolis necesare folosind suprafaţa corporală a pacientului la momentul începerii tratamentului. Pacienţii cu suprafaţă corporală mai mare de 2,2 m^2 trebuie să primească o doză bazată pe o valoare a suprafeţei corporale egală cu 2,2 m^2. Pentru modificări ale greutăţii corporale ≤ 20% nu sunt necesare ajustări ale dozei.

2. Scoateţi flaconul din frigider chiar înaintea utilizării.

3. Utilizaţi numai un ac de mărimea 21 G sau mai mult (ac cu diametru exterior de 0,8 mm sau mai mic) pentru a reconstitui fiecare flacon în condiţii aseptice, injectând lent 5 ml (pentru flaconul de 10 mg), 15 ml (pentru flaconul de 30 mg) sau 29 ml (pentru flaconul de 60 mg) de apă pentru preparate injectabile prin dop şi îndreptând soluţia spre PERETELE FLACONULUI pentru a diminua formarea de spumă.

4. Rotiţi şi/sau răsturnaţi flaconul cu blândeţe timp de aproximativ 1 minut sau până la dizolvarea completă. NU AGITAŢI FLACONUL. Dacă se formează spumă, lăsaţi soluţia să se liniştească în flacon până spuma dispare (aproximativ 5 minute) şi soluţia se limpezeşte.

5. Înainte de administrare inspectaţi vizual soluţia pentru depistarea particulelor şi a modificărilor de culoare. Soluţia reconstituită trebuie să fie limpede, incoloră până la uşor gălbuie şi nu trebuie admininistrată dacă prezintă particule şi modificări de culoare.

6. Soluţia nefolosită şi rămasă în flacon trebuie aruncată.

7. Kyprolis poate fi administrat direct prin perfuzie intravenoasă sau opţional în pungă IV. A nu se administra prin injectare intravenoasă rapidă sau în bolus.

8. În cazul administrării în pungă IV, utilizaţi numai un ac de mărimea 21 G sau mai mult (ac cu diametru exterior de 0,8 mm sau mai mic) pentru a extrage doza calculată din flacon şi introduceţi-o în pungă IV de 50 ml sau 100 ml care conţine soluţie de glucoză 5% pentru preparate injectabile.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 19 Noiembrie 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 25 iunie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

decembrie 2023

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricanţilor responsabili pentru eliberarea seriei
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerinţele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kyprolis 10 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
carfilzomib

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conţine carfilzomib 10 mg.
După reconstituire, 1 ml de soluţie conţine carfilzomib 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: Eter betadexsulfobutil sodic, acid citric anhidru (E330), hidroxid de sodiu. Pentru informaţii suplimentare citiţi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Pulbere pentru soluţie perfuzabilă.
1 flacon

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare intravenoasă.
Pentru utilizare unică.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1060/002

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kyprolis 10 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
carfilzomib
IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kyprolis 30 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
carfilzomib

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conţine carfilzomib 30 mg.
După reconstituire, 1 ml de soluţie conţine carfilzomib 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: Eter betadexsulfobutil sodic, acid citric anhidru (E330), hidroxid de sodiu. Pentru informaţii suplimentare citiţi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Pulbere pentru soluţie perfuzabilă.
1 flacon

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare intravenoasă.
Pentru utilizare unică.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1060/003

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kyprolis 30 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
carfilzomib

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conţine carfilzomib 30 mg.
După reconstituire, 1 ml de soluţie conţine carfilzomib 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Eter betadexsulfobutil sodic, acid citric anhidru (E330), hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Pulbere pentru soluţie perfuzabilă.

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare intravenoasă.
Pentru utilizare unică.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1060/003

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kyprolis 60 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
carfilzomib

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conţine carfilzomib 60 mg.
După reconstituire, 1 ml de soluţie conţine carfilzomib 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: Eter betadexsulfobutil sodic, acid citric anhidru (E330), hidroxid de sodiu. Pentru informaţii suplimentare citiţi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Pulbere pentru soluţie perfuzabilă.
1 flacon

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare intravenoasă.
Pentru utilizare unică.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1060/001

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kyprolis 60 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
carfilzomib

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conţine carfilzomib 60 mg.
După reconstituire, 1 ml de soluţie conţine carfilzomib 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Eter betadexsulfobutil sodic, acid citric anhidru (E330), hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Pulbere pentru soluţie perfuzabilă.

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare intravenoasă.
Pentru utilizare unică.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1060/001

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informaţii pentru pacient

Kyprolis 10 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
Kyprolis 30 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
Kyprolis 60 mg pulbere pentru soluţie perfuzabilă
carfilzomib

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este Kyprolis şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Kyprolis
3. Cum să utilizaţi Kyprolis
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Kyprolis
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Kyprolis şi pentru ce se utilizează

Kyprolis este un medicament care conţine substanţa activă carfilzomib.

Carfilzomib acţionează prin inhibarea proteazomului. Proteazomul este un sistem din interiorul celulelor care distruge proteinele când acestea sunt deteriorate sau nu mai sunt necesare. Prin prevenirea deteriorării proteinelor din celulele canceroase, care este foarte probabil să conţină mai multe proteine anormale, Kyprolis determină moartea celulelor canceroase.

Kyprolis este utilizat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu care au primit anterior cel puţin un tratament pentru această afecţiune. Mielomul multiplu este un cancer al celulelor denumite plasmocite (un tip de celule albe din sânge).

Kyprolis vă va fi administrat împreună cu daratumumab şi dexametazonă, cu lenalidomidă şi dexametazonă sau numai împreună cu dexametazonă. Daratumumab, lenalidomida şi dexametazona sunt alte medicamente utilizate pentru tratamentul mielomului multiplu.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Kyprolis

Medicul dumneavoastră vă va examina şi va analiza toate antecedentele medicale personale. Veţi fi supravegheat strict pe durata tratamentului. Înainte de iniţierea tratamentului cu Kyprolis şi pe durata acestuia, vi se vor efectua teste de sânge. Acestea au rolul de a verifica că aveţi suficiente celule în componenţa sângelui şi că ficatul şi rinichii dumneavoastră funcţionează în mod adecvat. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vor verifica dacă aveţi un consum suficient de lichide.

Trebuie să citiţi prospectul tuturor medicamentelor pe care le luaţi împreună cu Kyprolis ca să înţelegeţi informaţiile referitoare la acestea.

Nu utilizaţi Kyprolis dacă sunteţi alergic la carfilzomib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenţionări şi precauţii

Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală în cazul în care oricare dintre acestea vi se aplică înainte de a utiliza Kyprolis. Este posibil să fie necesare teste suplimentare pentru a verifica modul de funcţionare a inimii, rinichilor şi ficatului.

- Probleme cu inima, inclusiv antecedente de durere în piept (angină), infarct miocardic, bătăi neregulate ale inimii, hipertensiune arterială sau dacă aţi luat vreodată medicamente pentru tratamentul unei probleme de inimă
- Probleme cu plămânii, inclusiv antecedente de scurtare a respiraţiei atunci când nu faceţi nimic sau când vă mişcaţi (dispnee)
- Probleme cu rinichii, inclusiv pierderea funcţiei acestora (insuficienţă renală) sau dacă aţi efectuat vreodată şedinţe de dializă
- Probleme cu ficatul, inclusiv antecedente de hepatită, ficat gras sau dacă vi s-a spus vreodată că ficatul dumneavoastră nu funcţionează aşa cum trebuie
- Sângerări neobişnuite, inclusiv apariţia rapidă a vânătăilor, sângerărilor dintr-o leziune, cum este o tăietură, care durează mai mult ca de obicei până la oprire; sau sângerări interne, cum sunt tuse cu sânge, vărsături cu sânge, materii fecale de culoare neagră sau sânge roşu strălucitor în fecale; sau sângerări în creier care duc la amorţirea sau paralizia bruscă a feţei, picioarelor sau braţelor pe o parte, dureri severe de cap apărute brusc sau dificultăţi de vedere sau dificultăţi în vorbire sau înghiţire. Aceasta poate arăta că aveţi un număr redus de plachete în sânge (celule care ajută la coagularea sângelui)
- Aţi avut anterior cheaguri de sânge în vene
- Umflare sau dureri la nivelul picioarelor sau braţelor (care pot fi un simptom de cheaguri sanguine în venele profunde ale picioarelor sau braţelor), dureri de piept sau scurtarea respiraţiei (care pot fi un simptom al cheagurilor de sânge în plămâni)
- Orice altă boală importantă pentru care aţi fost internat în spital sau pentru care aţi primit orice tratament medicamentos.

<u>Probleme la care trebuie să fiţi atent</u>

Trebuie să fiţi atent la anumite simptome în timpul tratamentului cu Kyprolis pentru a reduce riscul de apariţie a oricăror probleme. Kyprolis poate agrava anumite probleme sau poate provoca reacţii adverse grave, care pot fi letale, cum sunt probleme cu inima, probleme cu plămânii, probleme cu rinichii, sindrom de liză tumorală (o afecţiune care pune viaţa în pericol şi care apare când celulele canceroase se distrug şi eliberează conţinutul lor în circuitul sanguin), reacţii la administrarea în perfuzie a Kyprolis, apariţia unor vânătăi sau sângerări neobişnuite (inclusiv sângerări interne), cheaguri de sânge în vene, probleme cu ficatul, anumite boli de sânge şi o boală neurologică denumită sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR). Vezi „Probleme la care trebuie să fiţi atent“ la pct. 4.

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă aţi suferit de sau dacă suspectaţi că sufériţi de o infecţie cu virusul hepatitei B. Motivul este faptul că acest medicament ar putea cauza reactivarea virusului hepatitei B. Medicul dumneavoastră vă va examina pentru a depista semnele acestei infecţii înainte, în timpul și la o perioadă de timp după tratamentul cu acest medicament. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă resimţiţi o stare de oboseală agravată sau dacă observaţi îngălbenirea pielii sau a regiunii albe a ochilor.

În orice moment în timpul administrării tratamentului sau după încheierea acestuia, spuneţi imediat medicului sau asistentei medicale dacă: experimentaţi vedere înceţoşată, pierderea vederii sau vedere dublă, dificultăţi de vorbire, slăbiciune într-un braţ sau picior, schimbare a modului în care mergeţi sau probleme cu echilibrul, amorţeală persistentă, scăderea sensibilităţii sau pierderea sensibilităţii, pierderea memoriei sau confuzie. Toate acestea pot fi simptome ale unei afecţiuni cerebrale grave și potențial letale, cunoscute sub denumirea de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). Dacă

aţi avut aceste simptome înainte de tratamentul cu carfilzomib, spuneţi medicului dumneavoastră despre orice modificare a acestor simptome.

Kyprolis împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente. Acestea includ orice medicamente achiziţionate fără prescripţie medicală, cum sunt vitamine sau remedii din plante.

Spuneţi medicului dumneavoastră sau asistentei dacă luaţi medicamente utilizate pentru prevenirea sarcinii cum sunt contraceptivele orale sau alte contraceptive hormonale, deoarece se poate ca acestea să nu fie adecvate pentru utilizarea cu Kyprolis.

Sarcina şi alăptarea

Femei care utilizează Kyprolis

Nu luaţi Kyprolis dacă sunteţi gravidă, credeţi că sunteţi gravidă sau dacă încercaţi să rămâneţi gravidă. Tratamentul cu Kyprolis nu a fost evaluat la gravide. În timpul tratamentului cu Kyprolis şi 30 de zile după oprirea tratamentului, trebuie să utilizaţi o metoda adecvată de prevenire a sarcinii pentru a vă asigura că nu rămâneţi gravidă. Trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală despre metode corespunzătoare de contracepţie.

Dacă rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu Kyprolis, anunţaţi imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

Nu luaţi Kyprolis dacă alăptaţi. Nu se cunoaşte dacă Kyprolis trece în lapte la om.

Se aşteaptă ca lenalidomida să aibă efecte nocive la copilul nenăscut. Deoarece Kyprolis este utilizat împreună cu lenalidomidă trebuie să respectaţi programul de prevenire a sarcinii (vezi prospectul pentru lenalidomidă pentru informaţii despre prevenirea sarcinii şi discutaţi cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală).

Barbaţi care utilizează Kyprolis

În timpul tratamentului cu Kyprolis şi 90 de zile după oprirea tratamentului, trebuie să utilizaţi un prezervativ, chiar dacă partenera dumneavoastră este gravidă.

Dacă partenera dumneavoastră devine gravidă în timp ce sunteţi tratat cu Kyprolis sau în intervalul de 90 de zile după oprirea tratamentului anunţaţi imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

În timpul tratamentului cu Kyprolis este posibil să vă confruntaţi cu stări de oboseală, ameţeli, leşin şi/sau scăderea valorilor tensiunii arteriale. Acestea pot reduce capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceţi vehicule sau nu folosiţi utilaje dacă aveţi aceste simptome.

Kyprolis conţine sodiu

Acest medicament conţine 37 mg sodiu pe flacon de 10 mg echivalent cu 1,9% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conţine 109 mg sodiu pe flacon de 30 mg echivalent cu 5,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conţine 216 mg sodiu pe flacon de 60 mg echivalent cu 11% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Kyprolis conţine ciclodextrină

Acest medicament conţine 500 mg ciclodextrină (eter betadexsulfobutil sodic) per flacon de 10 mg care este echivalent cu 88 mg/kg pentru un adult cu greutatea de 70 kg.

Acest medicament conţine 1500 mg ciclodextrină (eter betadexsulfobutil sodic) per flacon de 30 mg care este echivalent cu 88 mg/kg pentru un adult cu greutatea de 70 kg.

Acest medicament conţine 3000 mg ciclodextrină (eter betadexsulfobutil sodic) per flacon de 60 mg care este echivalent cu 88 mg/kg pentru un adult cu greutatea de 70 kg.

3. Cum să utilizaţi Kyprolis

Kyprolis vă va fi administrat de un medic sau de o asistentă medicală. Doza va fi calculată în funcţie de înălţimea şi de greutatea dumneavoastră (suprafaţa corporală). Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va stabili doza de Kyprolis pe care o veţi primi.

Kyprolis vă va fi administrat în venă prin perfuzie. Perfuzia poate avea o durată de până la 30 de minute. Kyprolis se administrează 2 zile la rând, în fiecare săptămână timp de 3 săptămâni, urmate de o săptămână de pauză.

Fiecare perioadă cu durata de 28 de zile este un ciclu de tratament. Aceasta înseamnă că Kyprolis va fi administrat în zilele 1, 2, 8, 9, 15 şi 16 ale fiecărui ciclu de tratament cu durata de 28 de zile. Dozele care se administrează în ziua 8 şi 9 a fiecărui ciclu de tratament nu vor mai fi administrate începând cu ciclul 13 de tratament în cazul în care primiţi tratament cu Kyprolis împreună cu lenalidomidă şi dexametazonă.

Majoritatea pacienţilor vor primi tratament atât timp cât boala lor se îmbunătăţeşte sau rămâne stabilă. Cu toate acestea, tratamentul cu Kyprolis poate fi oprit şi dacă vă confruntaţi cu reacţii adverse care nu pot fi rezolvate.

De asemenea, împreună cu Kyprolis veţi primi fie lenalidomidă şi dexametazonă, daratumumab şi dexametazonă, fie numai dexametazonă. Se poate să primiţi şi alte medicamente.

Dacă vi se administrează mai mult Kyprolis decât trebuie

Deoarece acest medicament este administrat de un medic sau de asistenta medicală, este puţin probabil că vi se va administra mai mult decât trebuie. Cu toate acestea, dacă vi se administrează prea mult Kyprolis, medicul dumneavoastră vă va supraveghea pentru a depista reacţiile adverse.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Probleme la care trebuie să fiţi atent

Unele reacţii adverse pot fi grave. Spuneţi cât mai repede medicului dumneavoastră dacă vă confruntaţi cu oricare dintre aceste simptome:

- Dureri în piept, scurtarea respiraţiei sau dacă apare umflarea picioarelor, care ar putea fi simptome de probleme cu inima
- Respiraţie dificilă, inclusiv scurtarea respiraţiei atunci când nu faceţi nimic sau când vă mişcaţi sau tuse (dispnee), accelerarea respiraţiei, senzaţia că nu puteţi inspira suficient aer, respiraţie şuierătoare sau tuse, care pot fi semne de efecte toxice la nivelul plămânilor
- Creşterea foarte mare a valorilor tensiunii arteriale, dureri intense în piept, durere intensă de cap, confuzie, înceţoşarea vederii, greaţă şi vărsături sau anxietate severă, care ar putea fi semnele unei probleme denumite criză hipertensivă
- Scurtarea respiraţiei în cazul efectuării unor activităţi zilnice sau când nu faceţi nimic, bătăi dezordonate ale inimii, puls accelerat, oboseală, ameţeli şi senzaţie de leşin, care pot fi semne ale unei probleme de sănătate denumite hipertensiune arterială pulmonară
- Umflarea gambelor, picioarelor sau mâinilor, pierderea poftei de mâncare, eliminarea unei cantităţi mai mici de urină sau rezultate anormale ale testelor de sânge, care pot fi simptomele unor probleme cu rinichii sau insuficienţă renală
- O reacţie adversă denumită sindrom de liză tumorală, care poate fi cauzată de distrugerea rapidă a celulelor afectate de cancer şi poate provoca bătăi dezordonate ale inimii, insuficienţă renală sau rezultate anormale ale testelor de sânge
- Febră, frisoane sau tremurături, dureri de articulaţii, durere de muşchi, înroşirea sau umflarea feţei, buzelor, limbii şi/sau a gâtului care poate provoca dificultăţi de respiraţie sau înghiţire (angioedem), stare de slăbiciune, scurtarea respiraţiei, valori scăzute ale tensiunii arteriale, leşin, ritm cardiac scăzut, senzaţia de presiune în piept sau durere în piept pot să apară ca reacţii determinate de administrarea în perfuzie
- Apariţia unor vânătăi sau sângerări neobişnuite, cum este o tăietură, care durează mai mult ca de obicei până la oprirea sângerării; sau sângerări interne, cum sunt tuse cu sânge, vărsături cu sânge, materii fecale de culoare neagră sau sânge roşu strălucitor în fecale; sau sângerări în creier care duc la amorţirea sau paralizia bruscă a feţei, picioarelor sau braţelor pe o parte, dureri severe de cap apărute brusc sau dificultăţi de vedere sau dificultăţi în vorbire sau înghiţire
- Umflare sau dureri la nivelul picioarelor sau braţelor (care pot fi un simptom de cheaguri sanguine în venele profunde ale picioarelor sau braţelor), dureri de piept sau scurtarea respiraţiei (care pot fi un simptom al cheagurilor de sânge în plămâni)
- Îngălbenirea pielii şi ochilor (icter), durere sau umflarea abdomenului, greaţă sau vărsături care pot fi simptome de probleme hepatice inclusiv insuficienţă hepatică. Dacă aţi suferit vreodată de o infecţie cu virusul hepatitei B, tratamentul cu acest medicament poate provoca reactivarea infecţiei cu hepatita B
- Sângerări, vânătăi, slăbiciune, confuzie, febră, greaţă, vărsături şi diaree şi insuficienţă renală acută, care pot fi semne ale unei boli a sângelui cunoscute sub denumirea de microangiopatie trombotică
- Dureri de cap, confuzie, convulsii (crize), pierderea vederii şi valori înalte ale tensiunii arteriale (hipertensiune arterială), care ar putea fi simptome ale unei afecţiuni neurologice cunoscute sub denumirea de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR).

Alte reacţii adverse posibile

Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- Infecţie gravă a plămânilor (pneumonie)
- Infecţii ale căilor respiratorii (infecţii ale căilor aeriene)
- Nivel redus de trombocite, care poate provoca apariţia rapidă a vânătăilor sau sângerărilor (trombocitopenie)
- Nivel redus de celule albe din sânge, care poate provoca scăderea capacităţii de combatere a infecţiilor şi se poate asocia cu febră
- Nivel redus de celule roşii din sânge (anemie) care poate provoca oboseală şi fatigabilitate

- Rezultate modificate ale testelor de sânge (scăderea nivelurilor de potasiu din sânge, creşterea nivelurilor din sânge de creatinină)
- Scăderea apetitului alimentar
- Imposibilitatea de a adormi (insomnie)
- Durere de cap
- Amorţeală, furnicături sau scăderea sensibilităţii la nivelul mâinilor şi/sau picioarelor
- Ameţeli
- Creşterea valorilor tensiunii arteriale (hipertensiune arterială)
- Scurtarea respiraţiei
- Tuse
- Diaree
- Greaţă
- Constipaţie
- Vărsături
- Durere de stomac
- Durere de spate
- Durere de articulaţii
- Durere la nivelul membrelor, mâinilor sau picioarelor
- Spasme musculare
- Febră
- Frisoane
- Umflarea mâinilor, picioarelor sau gambelor
- Senzaţie de slăbiciune
- Oboseală (fatigabilitate)

Reacţii adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- Reacții cauzate de administrarea în perfuzie
- Insuficienţă cardiacă şi probleme cardiace inclusiv bătăi rapide, puternice sau dezordonate ale inimii
- Atac de cord
- Probleme ale rinichilor, inclusiv insuficienţă renală
- Cheaguri de sânge la nivelul venelor (tromboză venoasă profundă)
- Senzaţie de căldură extremă
- Cheaguri de sânge la nivelul plămânilor
- Acumularea de lichid la nivelul plămânilor
- Respiraţie şuierătoare
- Infecţii grave inclusiv infecţie a sângelui (sepsis)
- Infecție pulmonară
- Probleme cu ficatul inclusiv creşterea nivelului enzimelor hepatice în sânge
- Simptome similare gripei (gripă)
- Reactivarea virusului varicelei (zona zoster) care poate provoca erupții trecătoare pe piele și durere (herpes zoster)
- Infecţii de tract urinar (infecţii ale structurilor care transportă urina)
- Tuse care poate include senzaţie de presiune sau durere în piept, nas înfundat (bronsită)
- Durere de gât
- Inflamaţie a nasului şi gâtului
- Secreţii nazale, congestie nazală sau strănut
- Infecţii virale
- Infecție la nivelul stomacului și intestinului (gastroenterită)
- Sângerare la nivelul stomacului și intestinului gros
- Modificări ale rezultatelor testelor de sânge (scăderea nivelurilor de sodiu, magneziu, proteine, calciu sau fosfat din sânge, creşterea nivelurilor de calciu, acid uric, potasiu, bilirubină, proteină C-reactivă sau zahăr din sânge)
- Deshidratare

- Anxietate
- Stare de confuzie
- Înceţoşarea vederii
- Cataractă
- Scăderea valorilor tensiunii arteriale (hipotensiune arterială)
- Sângerări nazale
- Modificare a vocii sau răguşeală
- Indigestie
- Durere de dinţi
- Erupţie trecătoare pe piele
- Durere osoasă, durere de muşchi, durere în piept
- Slăbiciune a muşchilor
- Durere de muşchi
- Mâncărimi ale pielii
- Înroşirea pielii
- Intensificarea transpiraţiei
- Durere
- Durere, umflare, iritaţie sau disconfort la locul unde vi s-a administrat injecţia în venă
- Țiuit în urechi (tinitus)
- O senzație generală de boală sau disconfort

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
- Sângerare la nivelul plămânilor
- Inflamare a intestinului gros produsă de bacteria denumită Clostridium difficile
- Reacţie alergică la Kyprolis
- Insuficienţa mai multor organe
- Reducerea cantităţii de sânge care ajunge la nivelul inimii
- Sângerări la nivelul creierului
- Accident vascular-cerebral
- Respirație dificlă, respirație rapidă și/sau extremități ale degetelor și buze ușor albastre (sindromul de detresă respiratorie acută)
- Inflamarea membranei care acoperă inima (pericardită), simptome care pot include durere în spatele osului din dreptul inimii, care uneori se poate simţi la nivelul gâtului sau umerilor, însoţită uneori de febră
- Acumularea de lichid la nivelul membranei care acoperă inima (efuziune pericardică), cu simptome care includ durere la nivelul pieptului sau presiune şi scurtarea respiraţiei
- Staţionarea secreţiei de bilă din ficat (colestază), care poate provoca mâncărimi ale pielii, îngălbenirea pielii, urină foarte închisă la culoare şi scaune foarte deschise la culoare
- Perforație la nivelul sistemului digestiv
- Infecţie cu citomegalovirus
- Reactivarea infecţiei cu hepatita B (inflamaţia virală a ficatului)
- Inflamaţia pancreasului

Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct (vezi detaliile mai jos). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

5. Cum se păstrează Kyprolis

Kyprolis va fi păstrat în farmacie.

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon şi pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Soluţia reconstituită trebuie să fie limpede, incoloră până la uşor gălbuie şi nu trebuie administrată dacă prezintă particule şi modificări de culoare.

Kyprolis este destinat pentru utilizare unică. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Kyprolis

- Substanţa activă este carfilzomib. Fiecare flacon conţine carfilzomib 10 mg, 30 mg sau 60 mg. După reconstituire, 1 ml soluţie conţine carfilzomib 2 mg.
- Celelalte componente sunt eter betadexsulfobutil sodic, acid citric anhidru (E330) şi hidroxid de sodiu (vezi punctul 2 „Kyprolis conţine sodiu”).

Cum arată Kyprolis şi conţinutul ambalajului

Kyprolis este ambalat în flacon din sticlă şi se prezintă ca pulbere pentru soluţie perfuzabilă de culoare albă până la aproape albă, care trebuie reconstituită (dizolvată) înainte de utilizare. Soluţia reconstituită este limpede, incoloră până la uşor gălbuie.

Fiecare cutie conţine 1 flacon.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Fabricantul
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Fabricantul
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Acest prospect a fost revizuit în aprilie 2021.

Alte surse de informaţii

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente.

Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:

Instrucţiuni pentru reconstituirea şi pregătirea Kyprolis pulbere pentru soluţie perfuzabilă în vederea administrării intravenoase

Carfilzomib este un agent citotoxic. Prin urmare, trebuie să procedaţi cu atenţie în timpul manipulării şi pregătirii Kyprolis. Se recomandă utilizarea mănuşilor şi a altor echipamente de protecţie.

Flacoanele Kyprolis nu conţin conservanţi antimicrobieni şi sunt destinate pentru utilizare unică. Trebuie respectate tehnicile aseptice adecvate.

Soluţia reconstituită conţine carfilzomib în concentraţie de 2 mg/ml. Citiţi în întregime instrucţiunile de pregătire înainte de reconstituire:

1. Calculaţi doza (mg/m^2) şi numărul de flacoane de Kyprolis necesare folosind suprafaţa corporală a pacientului la momentul începerii tratamentului. Pacienţii cu suprafaţă corporală mai mare de 2,2 m^2 trebuie să primească o doză bazată pe o valoare a suprafeţei corporale egală cu 2,2 m^2. Pentru modificări ale greutăţii corporale ≤ 20% nu sunt necesare ajustări ale dozei.

2. Scoateţi flaconul din frigider chiar înaintea utilizării.

3. Utilizaţi numai un ac de mărimea 21 G sau mai mult (ac cu diametru exterior de 0,8 mm sau mai mic) pentru a reconstitui fiecare flacon în condiţii aseptice, injectând lent 5 ml (pentru flaconul de 10 mg), 15 ml (pentru flaconul de 30 mg) sau 29 ml (pentru flaconul de 60 mg) de apă pentru preparate injectabile prin dop şi îndreptând soluţia spre PERETELE FLACONULUI pentru a diminua formarea de spumă.

4. Rotiţi şi/sau răsturnaţi flaconul cu blândeţe timp de aproximativ 1 minut sau până la dizolvarea completă. NU AGITAŢI FLACONUL. Dacă se formează spumă, lăsaţi soluţia să se liniştească în flacon până spuma dispare (aproximativ 5 minute) şi soluţia se limpezeşte.

5. Înainte de administrare inspectaţi vizual soluţia pentru depistarea particulelor şi a modificărilor de culoare. Soluţia reconstituită trebuie să fie limpede, incoloră până la uşor gălbuie şi nu trebuie admininistrată dacă prezintă particule şi modificări de culoare.

6. Soluţia nefolosită şi rămasă în flacon trebuie aruncată.

7. Kyprolis poate fi administrat direct prin perfuzie intravenoasă sau opţional în pungă IV. A nu se administra prin injectare intravenoasă rapidă sau în bolus.

8. În cazul administrării în pungă IV, utilizaţi numai un ac de mărimea 21 G sau mai mult (ac cu diametru exterior de 0,8 mm sau mai mic) pentru a extrage doza calculată din flacon şi introduceţi-o în pungă IV de 50 ml sau 100 ml care conţine soluţie de glucoză 5% pentru preparate injectabile.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, intervalul de timp şi condiţiile de păstrare înaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului şi nu trebuie să depăşească 24 de ore la temperaturi între 2°C – 8°C.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.