

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kyprolis 10 mg poudre pour solution pour perfusion
Kyprolis 30 mg poudre pour solution pour perfusion
Kyprolis 60 mg poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kyprolis 10 mg poudre pour solution pour perfusion
Chaque flacon contient 10 mg de carfilzomib.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque flacon contient 37 mg de sodium.

Chaque flacon contient 500 mg de cyclodextrine (bétadex sulfobutyl éther de sodium).

Kyprolis 30 mg poudre pour solution pour perfusion
Chaque flacon contient 30 mg de carfilzomib.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque flacon contient 109 mg de sodium.

Chaque flacon contient 1 500 mg de cyclodextrine (bétadex sulfobutyl éther de sodium).

Kyprolis 60 mg poudre pour solution pour perfusion
Chaque flacon contient 60 mg de carfilzomib.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque flacon contient 216 mg de sodium.

Chaque flacon contient 3 000 mg de cyclodextrine (bétadex sulfobutyl éther de sodium).

Après reconstitution, 1 mL de solution contient 2 mg de carfilzomib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

Poudre lyophilisée de couleur blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kyprolis en association avec le daratumumab et la dexaméthasone, avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou avec la dexaméthasone seule, est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Kyprolis doit être supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

La dose est calculée en fonction de la surface corporelle (SC) initiale du patient. Les patients dont la SC est supérieure à 2,2 m² doivent recevoir une dose basée sur une SC de 2,2 m². Des ajustements de dose ne sont pas nécessaires en cas de modifications du poids inférieures ou égales à 20 %.

Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone

Lorsqu'il est associé au lénalidomide et à la dexaméthasone, Kyprolis est administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes, pendant deux jours consécutifs chaque semaine pendant trois semaines (jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16), suivies d'une période de repos sans traitement de 12 jours (jours 17 à 28) tel qu'indiqué dans le tableau 1. Chaque période de 28 jours constitue un cycle de traitement.

Kyprolis est administré à la dose initiale de 20 mg/m² (dose maximale : 44 mg) les jours 1 et 2 du cycle 1. Si le médicament est toléré, la dose doit être augmentée le jour 8 du cycle 1 à une dose de 27 mg/m² (dose maximale : 60 mg). À partir du cycle 13, les doses de Kyprolis des jours 8 et 9 ne sont pas administrées.

Le traitement peut être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Le traitement par Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pendant plus de 18 cycles doit s'appuyer sur une évaluation individuelle du bénéfice/risque car les données de tolérance et de toxicité du carfilzomib au-delà de 18 cycles sont limitées (voir rubrique 5.1).

En association avec Kyprolis, le lénalidomide est administré à la dose de 25 mg par voie orale les jours 1 à 21 et la dexaméthasone à la dose de 40 mg par voie orale ou intraveineuse les jours 1, 8, 15 et 22 des cycles de 28 jours. Une réduction appropriée de la dose initiale de lénalidomide doit être envisagée conformément aux recommandations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit en vigueur du lénalidomide, par exemple chez les patients présentant une insuffisance rénale avant le traitement. La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes à 4 heures avant Kyprolis.

Tableau 1. Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone

	Cycle 1										
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4	
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexaméthasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lénalidomide	25 mg par jour.									-	-
	Cycles 2 à 12										
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4	
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexaméthasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lénalidomide	25 mg par jour.									-	-

	Cycles 13 et suivants										
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4	
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexaméthasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lénalidomide	25 mg par jour.									-	-

^a. La durée de perfusion est de 10 minutes et demeure constante au cours des cycles

Kyprolis en association avec la dexaméthasone

Lorsqu'il est associé à la dexaméthasone, Kyprolis est administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes pendant deux jours consécutifs, chaque semaine pendant trois semaines (jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16), suivies d'une période de repos sans traitement de 12 jours (jours 17 à 28) tel qu'indiqué dans le tableau 2. Chaque période de 28 jours constitue un cycle de traitement.

Kyprolis est administré à la dose initiale de 20 mg/m² (dose maximale : 44 mg) les jours 1 et 2 du cycle 1. Si le médicament est bien toléré, la dose doit être augmentée le jour 8 du cycle 1 à une dose de 56 mg/m² (dose maximale : 123 mg).

Le traitement peut être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Lorsque Kyprolis est associé à la dexaméthasone seule, la dexaméthasone est administrée à la dose de 20 mg par voie orale ou intraveineuse les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 du cycle de 28 jours. La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes à 4 heures avant Kyprolis.

Tableau 2. Kyprolis en association avec la dexaméthasone seule

	Cycle 1											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jour 23	Jours 24 à 28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexaméthasone (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Cycle 2 et suivants											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jour 23	Jours 24 à 28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexaméthasone (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a. La durée de perfusion est de 30 minutes et demeure constante au cours des cycles

Kyprolis en association avec le daratumumab et la dexaméthasone

Lorsqu'il est associé au daratumumab et à la dexaméthasone, Kyprolis est administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes pendant deux jours consécutifs, chaque semaine pendant trois semaines (jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16) suivies d'une période de repos sans traitement de 12 jours (jours 17 à 28) tel qu'indiqué dans le tableau 3. Chaque période de 28 jours constitue un cycle de traitement.

Kyprolis est administré à la dose initiale de 20 mg/m² (dose maximale : 44 mg) les jours 1 et 2 du cycle 1. Si le médicament est bien toléré, la dose doit être augmentée le jour 8 du cycle 1 à une dose de 56 mg/m² (dose maximale : 123 mg).

Le traitement peut être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

La dexaméthasone est administrée à la dose de 20 mg par voie orale ou intraveineuse les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16, et à la dose de 40 mg par voie orale ou intraveineuse le jour 22 de chaque cycle de 28 jours. Pour les patients âgés de plus de 75 ans, la dexaméthasone est administrée à la dose de 20 mg par voie orale ou intraveineuse une fois par semaine après la première semaine. La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes à 4 heures avant Kyprolis.

Le daratumumab peut être administré par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée.

S'il est administré par voie intraveineuse, le daratumumab est administré à la dose de 16 mg/kg de poids corporel ; avec une dose fractionnée de 8 mg/kg les jours 1 et 2 du cycle 1. Ensuite, le daratumumab est administré à la dose de 16 mg/kg une fois par semaine les jours 8, 15 et 22 du cycle 1 et les jours 1, 8, 15 et 22 du cycle 2, puis toutes les 2 semaines durant 4 cycles (cycles 3 à 6), puis toutes les 4 semaines durant les cycles suivants ou jusqu'à la progression de la maladie.

Alternativement, le daratumumab peut être administré par voie sous-cutanée à la dose de 1 800 mg les jours 1, 8, 15 et 22 du cycle 1 et les jours 1, 8, 15 et 22 du cycle 2, puis toutes les 2 semaines durant 4 cycles (cycles 3 à 6), puis toutes les 4 semaines durant les cycles suivants ou jusqu'à la progression de la maladie.

Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du daratumumab pour des informations supplémentaires concernant l'utilisation de la formulation sous-cutanée.

Les jours où plusieurs de ces médicaments sont administrés, l'ordre d'administration recommandé est le suivant : dexaméthasone, prémédication avant la perfusion de daratumumab (voir rubrique *Médicaments concomitants*), carfilzomib, daratumumab puis médication post-perfusion de daratumumab (voir rubrique *Médicaments concomitants*).

Se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit du daratumumab et de la dexaméthasone pour des informations supplémentaires concernant l'administration.

Tableau 3. Kyprolis en association avec la dexaméthasone et le daratumumab

	Cycle 1											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jour 23	Jours 24 à 28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexaméthasone (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (par voie intraveineuse OU sous-cutanée)												
Administration par voie intraveineuse (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Administration par voie sous-cutanée (mg)	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-
	Cycle 2											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jour 23	Jours 24 à 28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexaméthasone (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (par voie intraveineuse OU sous-cutanée)												
Administration par voie intraveineuse (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Administration par voie sous-cutanée (mg)	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-
	Cycles 3 à 6											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jour 23	Jours 24 à 28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexaméthasone (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (par voie intraveineuse OU sous-cutanée)												
Administration par voie intraveineuse (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
Administration par voie sous-cutanée (mg)	1 800	-	-	-	-	-	1 800	-	-	-	-	-

	Cycles 7 et suivants											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jour 23	Jours 24 à 28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexaméthasone (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (par voie intraveineuse OU sous-cutanée)												
Administration par voie intraveineuse (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Administration par voie sous-cutanée (mg)	1 800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a. La durée de perfusion est de 30 minutes et demeure constante au cours des cycles

^b. Pour les patients âgés de plus de 75 ans, la dexaméthasone est administrée à la dose de 20 mg par voie orale ou intraveineuse une fois par semaine après la première semaine.

Médicaments concomitants

Une prophylaxie antivirale doit être envisagée chez les patients traités par Kyprolis afin de diminuer le risque de réactivation du virus varicelle-zona (voir rubrique 4.8).

Une thromboprophylaxie est recommandée chez les patients traités par Kyprolis en association avec le daratumumab et la dexaméthasone, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou avec la dexaméthasone seule, et doit s'appuyer sur l'évaluation des risques sous-jacents et de l'état clinique du patient. Pour les autres médicaments concomitants qui peuvent être requis, comme l'utilisation de médicaments prophylactiques anti-acides, se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit en vigueur pour le lénalidomide et la dexaméthasone.

Chez les patients traités par Kyprolis en association avec le daratumumab et la dexaméthasone, une prémédication est requise avant la perfusion pour réduire le risque de réactions liées à la perfusion de daratumumab.

Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du daratumumab pour des informations supplémentaires concernant les médicaments concomitants, y compris la médication avant et après la perfusion.

Surveillance de l'hydratation et de l'équilibre hydro-électrolytique

Une hydratation adéquate est requise avant l'administration du traitement au cycle 1, en particulier chez les patients présentant un risque élevé de syndrome de lyse tumorale ou de toxicité rénale. Tous les patients doivent être surveillés pour détecter des signes de surcharge hydrique et les besoins hydriques doivent être adaptés au cas par cas pour chaque patient. Le volume total de liquides peut être ajusté en cas d'indication clinique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque préexistante ou un risque d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.4).

L'hydratation recommandée comprend à la fois des liquides par voie orale (30 mL/kg/jour pendant 48 heures avant le jour 1 du cycle 1) et des solutés intraveineux (250 mL à 500 mL d'un soluté intraveineux approprié avant l'administration de chaque dose pendant le cycle 1). Administrer un volume supplémentaire de 250 mL à 500 mL de soluté intraveineux si nécessaire après la perfusion de Kyprolis au cycle 1. L'hydratation par voie orale et/ou intraveineuse doit être poursuivie selon les besoins, lors des cycles suivants.

Lors d'une administration en association avec le daratumumab par voie intraveineuse, une hydratation par voie orale et/ou intraveineuse n'est pas nécessaire les jours où le daratumumab est administré par voie intraveineuse.

Le taux de potassium sérique doit être surveillé chaque mois, ou plus fréquemment pendant le traitement par Kyprolis selon le tableau clinique ; la fréquence de la surveillance dépendra du taux de potassium sérique mesuré avant l'initiation du traitement, des traitements concomitants (par exemple médicaments connus pour accroître le risque d'hypokaliémie), et des comorbidités associées.

Modifications posologiques recommandées

La posologie doit être modifiée en fonction de la toxicité de Kyprolis. Les actions et modifications posologiques recommandées sont présentées dans le tableau 4. Les diminutions de la posologie sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 4. Modifications posologiques pendant le traitement par Kyprolis

Toxicité hématologique	Action recommandée
<ul style="list-style-type: none"> • Polynucléaires neutrophiles < $0,5 \times 10^9/L$ (voir rubrique 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement <ul style="list-style-type: none"> - En cas de récupération à $\geq 0,5 \times 10^9/L$, poursuivre le traitement au même palier de dose. • En cas de diminutions ultérieures à $< 0,5 \times 10^9/L$, suivre les recommandations ci-dessus et envisager de diminuer la dose d'un palier lors de la reprise du traitement par Kyprolis^a.
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie fébrile • Polynucléaires neutrophiles < $0,5 \times 10^9/L$ et une température orale > $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ou deux mesures consécutives > $38,0 \text{ }^\circ\text{C}$ sur une durée de 2 heures 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement • Si le nombre de polynucléaires neutrophiles revient au grade initial et si la fièvre se résorbe, reprendre au même palier de dose.
<ul style="list-style-type: none"> • Plaquettes < $10 \times 10^9/L$ ou signes de saignements avec thrombopénie (voir rubrique 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement <ul style="list-style-type: none"> - En cas de récupération à $\geq 10 \times 10^9/L$, et/ou de saignement maîtrisé, poursuivre le traitement au même palier de dose. • En cas de diminutions ultérieures à $< 10 \times 10^9/L$, suivre les recommandations ci-dessus et envisager de diminuer la dose d'un palier lors de la reprise du traitement par Kyprolis^a.
Toxicité non hématologique (rénale)	Action recommandée
<ul style="list-style-type: none"> • Créatininémie ≥ 2 fois la valeur avant le traitement ; ou • Clairance de la créatinine < 15 mL/min (ou diminutions de la clairance de la créatinine à une valeur $\leq 50 \%$ de la valeur avant traitement) ou nécessité de dialyse (voir rubrique 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement et continuer à surveiller la fonction rénale (créatininémie ou clairance de la créatinine). <ul style="list-style-type: none"> - Le traitement par Kyprolis doit être repris après récupération de la fonction rénale à une valeur diminuée au maximum de 25% par rapport à la valeur initiale ; envisager la reprise en diminuant la dose d'un palier^a. • Chez les patients sous dialyse traités par Kyprolis, la dose doit être administrée après la séance de dialyse.
Autres toxicités non hématologiques	Action recommandée
<ul style="list-style-type: none"> • Toutes autres toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement jusqu'à la résolution ou le retour au grade initial. • Envisager de reprendre le traitement lors de la prochaine administration planifiée en diminuant la dose d'un palier^a.

^a. Voir tableau 5 pour les diminutions de la posologie

Tableau 5. Diminutions de la posologie de Kyprolis

Traitement	Dose de Kyprolis	Première diminution de dose de Kyprolis	Deuxième diminution de dose de Kyprolis	Troisième diminution de dose de Kyprolis
Kyprolis, lénalidomide, et dexaméthasone	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^a	—
Kyprolis et dexaméthasone	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a
Kyprolis, daratumumab et dexaméthasone	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

Note : Les durées de perfusion de Kyprolis restent identiques lors des diminutions de posologie

^a. Si les symptômes ne disparaissent pas, le traitement par Kyprolis doit être interrompu

Populations particulières

Insuffisance rénale

Les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ont été inclus dans les études associant Kyprolis-dexaméthasone, mais exclus des études associant Kyprolis-lénalidomide. Les données sont donc limitées chez les patients ayant une clairance de la créatinine (ClCr < 50 mL/min) recevant Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone. Chez les patients présentant une insuffisance rénale à l'initiation du traitement, la dose initiale de lénalidomide devra être diminuée de façon appropriée selon les termes du résumé des caractéristiques du produit de lénalidomide.

Aucun ajustement de la posologie initiale de Kyprolis n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ou chez les patients sous dialyse avant le traitement sur la base des données de pharmacocinétique disponibles (voir rubrique 5.2). Cependant, dans les études cliniques de phase 3, l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë a été plus élevée chez les patients ayant une clairance de la créatinine faible à l'initiation du traitement par rapport à ceux ayant une clairance de la créatinine plus élevée à l'initiation du traitement.

La fonction rénale doit être évaluée à l'initiation du traitement et surveillée au moins une fois par mois ou conformément aux recommandations de pratique clinique courante, en particulier chez les patients dont la clairance de la créatinine (ClCr < 30 mL/min) est plus faible à l'initiation du traitement. Des modifications posologiques appropriées en fonction de la toxicité doivent être effectuées (voir tableau 4). Les données d'efficacité et de sécurité sont limitées chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min à l'initiation du traitement.

La clairance de dialyse des concentrations de Kyprolis n'ayant pas été étudiée, le médicament doit être administré après la séance de dialyse.

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère ont été exclus des études associant Kyprolis au lénalidomide et à la dexaméthasone ou à la dexaméthasone seule.

La pharmacocinétique de Kyprolis n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Aucun ajustement de la posologie initiale n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée sur la base des données de pharmacocinétique disponibles. Cependant, une incidence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique, d'événements indésirables de grade ≥ 3 et d'événements indésirables graves a été rapportée chez les patients présentant une insuffisance hépatique initiale légère ou modérée en comparaison avec les patients ayant une fonction hépatique initiale normale (voir rubriques 4.4 et 5.2). Les enzymes hépatiques et la bilirubine doivent être évaluées à l'initiation du traitement et surveillées mensuellement pendant le traitement par carfilzomib, quelles que soient les valeurs initiales, et une

modification posologique appropriée doit être effectuée en fonction de la toxicité (voir tableau 4). Une attention particulière doit être accordée aux patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère compte tenu des données très limitées d'efficacité et de sécurité dans cette population.

Patients âgés

Globalement, l'incidence de certains événements indésirables (y compris l'insuffisance cardiaque) dans les études cliniques a été plus élevée chez les patients de 75 ans et plus, que chez les patients âgés de moins de 75 ans (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Kyprolis chez les enfants et adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Kyprolis doit être administré en perfusion intraveineuse. Les doses de 20/27 mg/m² sont administrées sur une durée de 10 minutes. Les doses de 20/56 mg/m² doivent être administrées sur une durée de 30 minutes.

Kyprolis ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou en bolus.

La ligne de perfusion intraveineuse doit être rincée avec une solution normale de chlorure de sodium ou avec une solution injectable de glucose à 5 % immédiatement avant et après l'administration de Kyprolis.

Kyprolis ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou administré dans la même ligne de perfusion.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

Kyprolis étant administré en association avec d'autres médicaments, se référer à leur Résumé des Caractéristiques du Produit pour consulter les contre-indications supplémentaires.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Kyprolis étant administré en association avec d'autres médicaments, le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments doit être consulté avant l'initiation du traitement par Kyprolis. Le lénalidomide pouvant être utilisé en association avec Kyprolis, il convient d'être particulièrement attentif aux exigences de tests de grossesse et de contraception lors du traitement par le lénalidomide (voir rubrique 4.6).

Affections cardiaques

Des cas d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque (par exemple insuffisance cardiaque congestive, œdème pulmonaire, diminution de la fraction d'éjection), d'une ischémie myocardique et d'un infarctus du myocarde ont été observés après l'administration de Kyprolis. Un décès dû à un arrêt cardiaque est survenu dans les 24 heures suivant l'administration de Kyprolis et des cas d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde d'issue fatale ont été rapportés. Pour les relations effet-dose potentielles, voir rubrique 4.8.

Bien qu'une hydratation adéquate soit nécessaire avant la perfusion du cycle 1, tous les patients doivent être surveillés pour détecter des signes de surcharge hydrique, en particulier les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque. Le volume total de liquides peut être ajusté en cas d'indication clinique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque préexistante ou un risque d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.2).

En cas d'évènements cardiaques de grade 3 ou 4, suspendre le traitement par Kyprolis jusqu'à résolution. La reprise du traitement à la dose réduite d'un palier ne sera envisagée qu'après une évaluation de la balance bénéfice/risque (voir rubrique 4.2).

Le risque d'insuffisance cardiaque est majoré chez les patients âgés (≥ 75 ans). Le risque d'insuffisance cardiaque est également majoré chez les patients asiatiques.

Une évaluation approfondie des facteurs de risque cardiovasculaire avant de débiter le traitement est recommandée.

Les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe III ou IV de la New York Heart Association (NYHA), ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou présentant des troubles de la conduction cardiaque non contrôlés par des traitements étaient exclus des études cliniques. Le risque de complications cardiaques peut être majoré chez ces patients. Les patients présentant des signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV NYHA, des antécédents récents d'infarctus du myocarde (au cours des 4 derniers mois), et les patients présentant une angine de poitrine ou des arythmies non contrôlées, doivent faire l'objet d'une évaluation cardiologique complète, avant de débiter le traitement par Kyprolis. Cette évaluation a pour objectif d'optimiser l'état du patient, avec une attention particulière portée au contrôle de la tension artérielle et à la gestion de l'hydratation. Par la suite, les patients doivent être traités avec précaution et rester sous surveillance étroite.

Modifications électrocardiographiques

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés au cours des études cliniques et après la commercialisation. Des cas de tachycardie ventriculaire ont été rapportés chez des patients traités par Kyprolis.

Toxicité pulmonaire

Des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA), des cas d'insuffisance respiratoire aiguë et des maladies pulmonaires infiltrantes diffuses aiguës (par exemple : pneumopathie et syndrome interstitiel pulmonaire) ont été observés chez les patients recevant Kyprolis. Certains de ces évènements ont été fatals. Évaluer et suspendre Kyprolis jusqu'à résolution et envisager de reprendre le traitement par Kyprolis en fonction d'une évaluation de la balance bénéfice/risque (voir rubrique 4.2).

Hypertension pulmonaire

Une hypertension pulmonaire a été rapportée chez des patients traités par Kyprolis. Certains de ces évènements ont été fatals. Procéder à une évaluation adaptée. En cas d'hypertension pulmonaire, suspendre Kyprolis jusqu'à résolution ou retour aux valeurs initiales et envisager de reprendre le traitement par Kyprolis en fonction d'une évaluation de la balance bénéfice/risque (voir rubrique 4.2).

Dyspnée

Une dyspnée a été fréquemment rapportée chez les patients traités par Kyprolis. Évaluer la dyspnée afin d'exclure les pathologies cardiopulmonaires, notamment l'insuffisance cardiaque et les syndromes pulmonaires. En cas de dyspnée de grade 3 et 4, suspendre Kyprolis jusqu'à résolution ou retour aux valeurs initiales et envisager de reprendre le traitement par Kyprolis en fonction d'une évaluation de la balance bénéfice/risque (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Hypertension

Des cas d'hypertension, notamment des crises et des urgences hypertensives, ont été observés avec Kyprolis. Certains de ces événements ont été fatals. Des cas d'hypertension ont été rapportés plus fréquemment chez des patients ayant reçu Kyprolis en association avec le daratumumab dans l'étude 20160275. Il est recommandé que l'hypertension soit contrôlée préalablement à l'initiation du traitement et pendant le traitement. Tous les patients traités par Kyprolis doivent faire l'objet d'une surveillance régulière de l'hypertension et d'un traitement si nécessaire. Si l'hypertension ne peut être maîtrisée, la dose de Kyprolis doit être réduite. En cas de crises hypertensives, suspendre Kyprolis jusqu'à résolution ou retour aux valeurs initiales et envisager de reprendre le traitement par Kyprolis en fonction d'une évaluation de la balance bénéfice/risque (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients traités par Kyprolis. Certains de ces événements ont été fatals. Une insuffisance rénale aiguë a été rapportée plus fréquemment chez les patients atteints d'un myélome multiple avancé en rechute et réfractaire qui recevaient Kyprolis en monothérapie. Dans les études cliniques de phase 3, l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë a été plus élevée chez les patients ayant une clairance de la créatinine faible à l'initiation du traitement par rapport à ceux ayant une clairance de la créatinine plus élevée à l'initiation du traitement. La clairance de la créatinine est restée stable dans le temps pour la majorité des patients. La fonction rénale doit être surveillée au moins une fois par mois ou conformément aux recommandations de pratique clinique courante, en particulier chez les patients dont la clairance de la créatinine est plus faible à l'initiation du traitement. La dose doit être diminuée ou le traitement interrompu tel qu'approprié (voir rubrique 4.2).

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT), dont certains d'issue fatale, ont été observés chez des patients qui recevaient Kyprolis. Les patients dont la charge tumorale est élevée doivent être considérés comme ayant un plus grand risque de SLT. Il convient de s'assurer que les patients sont bien hydratés avant l'administration de Kyprolis pendant le cycle 1, et lors des cycles suivants si nécessaire (voir rubrique 4.2). L'administration de médicaments hypo-uricémiants doit être envisagée chez les patients présentant un risque élevé de SLT. Les signes de SLT en cours de traitement doivent être surveillés, avec notamment des contrôles réguliers de l'ionogramme, et traités rapidement. Le traitement par Kyprolis doit être interrompu jusqu'à la résolution du SLT (voir rubrique 4.2).

Réactions à la perfusion

Des réactions à la perfusion, dont certaines engageant le pronostic vital, ont été rapportées chez des patients qui recevaient Kyprolis. Les symptômes peuvent être : fièvre, frissons, arthralgies, myalgies, rougeur faciale, œdème du visage, vomissements, faiblesse, essoufflement, hypotension, syncope, bradycardie, oppression thoracique ou angor. Ces réactions peuvent survenir immédiatement ou dans les 24 heures suivant l'administration de Kyprolis. La dexaméthasone doit être administrée avant la perfusion de Kyprolis pour réduire l'incidence et la sévérité des réactions (voir rubrique 4.2).

Hémorragie et thrombopénie

Des cas d'hémorragie (par exemple hémorragie gastro-intestinale, pulmonaire, intracrânienne) ont été rapportés chez les patients traités par Kyprolis, souvent associés à des thrombopénies. Pour certains de ces événements, l'évolution a été fatale (voir rubrique 4.8).

Kyprolis provoque une thrombopénie, les nadirs plaquettaires survenant au jour 8 ou au jour 15 de chaque cycle de 28 jours, avec récupération à la valeur initiale au début du cycle suivant (voir rubrique 4.8). La numération des plaquettes doit être surveillée fréquemment au cours du traitement

par Kyprolis. La dose doit être diminuée ou le traitement interrompu tel qu'approprié (voir rubrique 4.2).

Évènements thromboemboliques veineux

Des cas d'évènements thromboemboliques veineux, notamment de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires d'issue fatale, ont été rapportés chez les patients traités par Kyprolis.

Les patients présentant des facteurs de risque connus de maladie thromboembolique - notamment antécédent de thromboses - doivent être étroitement surveillés. Des mesures doivent être prises pour essayer de réduire tous les facteurs de risques modifiables (par exemple le tabagisme, l'hypertension et l'hyperlipidémie). Une attention particulière est requise lors de l'administration concomitante d'autres agents susceptibles d'augmenter le risque de thrombose (par exemple agents stimulant l'érythropoïèse ou traitement hormonal substitutif). Les patients et les professionnels de santé doivent être attentifs à la survenue de tous signes et symptômes de maladie thromboembolique. Les patients doivent être informés qu'ils doivent recevoir des soins médicaux s'ils développent des symptômes tels qu'un essoufflement, une douleur dans la poitrine, une hémoptysie, un gonflement ou des douleurs des bras ou des jambes.

Une thromboprophylaxie doit être envisagée sur la base d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Hépatotoxicité

Des cas d'insuffisance hépatique, incluant des cas d'issue fatale, ont été rapportés. Kyprolis peut entraîner des élévations des transaminases sériques (voir rubrique 4.8). La dose doit être diminuée ou le traitement interrompu tel qu'approprié (voir rubrique 4.2). Les enzymes hépatiques et la bilirubine doivent être surveillées à l'initiation du traitement et chaque mois pendant le traitement par carfilzomib, quelles que soient les valeurs initiales.

Micro-angiopathie thrombotique

Des cas de micro-angiopathie thrombotique, notamment de purpura thrombotique thrombocytopénique et de syndrome hémolytique et urémique (PTT/SHU) ont été rapportés chez des patients recevant Kyprolis. Certains de ces évènements ont été fatals. Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de PTT/SHU. En cas de suspicion, suspendre Kyprolis et évaluer les patients afin de confirmer le diagnostic de PTT/SHU. Si le diagnostic de PTT/SHU est exclu, le traitement par Kyprolis peut être repris. La sécurité de la reprise du traitement par Kyprolis chez les patients ayant présenté un PTT/SHU n'est pas connue.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été rapportés chez des patients recevant Kyprolis. Le SEPR, appelé antérieurement syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR), est une affection neurologique rare qui peut se manifester par des crises convulsives, des céphalées, une léthargie, de la confusion, une cécité, une altération de la conscience et par d'autres troubles visuels et neurologiques accompagnés d'une hypertension ; le diagnostic est confirmé par l'imagerie neuroradiologique. Le traitement par Kyprolis doit être interrompu en cas de suspicion de SEPR. La sécurité de la reprise du traitement par Kyprolis chez les patients ayant présenté un SEPR n'est pas connue.

Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportés chez des patients recevant du carfilzomib.

Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'infection par le VHB avant l'initiation d'un traitement par carfilzomib. Pour les patients ayant une sérologie positive au VHB, une prophylaxie antivirale doit être envisagée. Une surveillance clinique et biologique des signes de réactivation du VHB doit être réalisée chez ces patients pendant le traitement et après l'arrêt du traitement. Un médecin spécialisé dans le traitement de l'infection par le VHB doit être consulté, si nécessaire. La sécurité de la reprise du traitement par carfilzomib, après que la réactivation du VHB a été contrôlée de façon adéquate, n'est pas connue. Par conséquent, la reprise du traitement doit être discutée avec un médecin spécialisé dans la prise en charge du VHB.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés chez des patients recevant du carfilzomib et ayant reçu ou recevant un traitement immunosuppresseur.

Les patients recevant du carfilzomib doivent être surveillés afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de tous signes ou symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux qui pourraient être évocateurs d'une LEMP dans le cadre du diagnostic différentiel des troubles du SNC.

En cas de suspicion de LEMP, toute administration du traitement doit être suspendue tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu par un spécialiste à l'aide de tests diagnostiques appropriés. En cas de confirmation d'une LEMP, le traitement par carfilzomib doit être arrêté.

Contraception

Les femmes en âge de procréer (et/ou leurs partenaires) doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et jusqu'à un mois après le traitement. Les hommes doivent utiliser des moyens de contraception efficaces pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après le traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de mesure de contraception efficace (se référer à la rubrique 4.6). Carfilzomib peut diminuer l'efficacité de certains contraceptifs oraux (se référer à la rubrique 4.5).

Teneur en sodium

Kyprolis 10 mg poudre pour solution pour perfusion

Ce médicament contient 37 mg de sodium par flacon de 10 mg, ce qui équivaut à 1,9 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Kyprolis 30 mg poudre pour solution pour perfusion

Ce médicament contient 109 mg de sodium par flacon de 30 mg, ce qui équivaut à 5,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Kyprolis 60 mg poudre pour solution pour perfusion

Ce médicament contient 216 mg de sodium par flacon de 60 mg, ce qui équivaut à 11 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Teneur en cyclodextrine

Kyprolis 10 mg poudre pour solution pour perfusion

Ce médicament contient 500 mg de cyclodextrine (bétadex sulfobutyl éther de sodium) par flacon de 10 mg, ce qui équivaut à 88 mg/kg pour un adulte de 70 kg.

Kyprolis 30 mg poudre pour solution pour perfusion

Ce médicament contient 1 500 mg de cyclodextrine (bétadex sulfobutyl éther de sodium) par flacon de 30 mg, ce qui équivaut à 88 mg/kg pour un adulte de 70 kg.

Kyprolis 60 mg poudre pour solution pour perfusion

Ce médicament contient 3 000 mg de cyclodextrine (bétadex sulfobutyl éther de sodium) par flacon de 60 mg, ce qui équivaut à 88 mg/kg pour un adulte de 70 kg.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le carfilzomib est métabolisé essentiellement par les activités peptidase et époxyde hydrolase, de ce fait, il est peu probable que son profil pharmacocinétique soit modifié par l'administration concomitante d'inhibiteurs et d'inducteurs du cytochrome P450.

Les études *in vitro* indiquent que le carfilzomib n'est pas un inducteur du CYP3A4 humain dans les hépatocytes humains mis en culture. Une étude clinique utilisant le midazolam oral comme substrat test du CYP3A menée avec du carfilzomib à la dose de 27 mg/m² (en perfusion de 2 à 10 minutes) a montré que l'administration concomitante de carfilzomib ne modifie pas la pharmacocinétique du midazolam, indiquant que le carfilzomib ne devrait pas inhiber le métabolisme des substrats de CYP3A4/5 et n'est pas un inducteur du CYP3A4 chez l'homme. Aucune étude clinique n'a été conduite avec la dose de 56 mg/m². Cependant, on ne sait pas si le carfilzomib est un inducteur des CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2B6 à des concentrations thérapeutiques. L'administration du carfilzomib en association avec des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes, comme des contraceptifs oraux, doit faire l'objet d'une attention particulière. Des mesures efficaces afin d'éviter les grossesses doivent être prises (voir rubrique 4.6 et se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit en vigueur du lénalidomide), une méthode alternative de contraception efficace doit être utilisée par la patiente si elle utilise des contraceptifs oraux.

Le carfilzomib n'inhibe pas les CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2D6 *in vitro* et, par conséquent, il n'est pas attendu qu'il ait une influence sur l'exposition aux médicaments qui sont des substrats de ces enzymes résultant de l'inhibition.

Le carfilzomib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) mais pas de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Cependant, Kyprolis étant administré par voie intraveineuse et fortement métabolisé, il est peu probable que le profil pharmacocinétique du carfilzomib soit modifié par les inhibiteurs ou les inducteurs de la P-gp ou de la BCRP. *In vitro*, à des concentrations (3 µM) inférieures à celles des doses thérapeutiques attendues, le carfilzomib inhibe de 25 % le transport d'efflux de la digoxine, un substrat de la P-gp. L'association du carfilzomib à des substrats de la P-gp (par exemple : digoxine, colchicine), doit faire l'objet d'une attention particulière.

In vitro, le carfilzomib inhibe l'OATP1B1 avec une CI₅₀ = 2,01 µM alors qu'il n'est pas connu si le carfilzomib peut ou non inhiber d'autres transporteurs tels que l'OATP1B3, l'OAT1, l'OAT3, l'OCT2 et le BSEP, au niveau systémique. Le carfilzomib n'inhibe pas l'UGT2B7 humain mais inhibe l'UGT1A1 humain avec une CI₅₀ de 5,5 µM. Néanmoins, au vu de l'élimination rapide de carfilzomib, et notamment la diminution rapide de la concentration systémique dans les 5 minutes suivant la fin de la perfusion, le risque d'interactions cliniquement pertinentes avec les substrats de l'OATP1B1 et l'UGT1A1 est probablement faible.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer traitées par Kyprolis (et/ou leurs partenaires) doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant un mois suivant l'arrêt du traitement.

Il ne peut pas être exclu que l'efficacité des contraceptifs oraux puisse être réduite au cours du traitement par le carfilzomib (voir rubrique 4.5). De plus, en raison du risque accru d'événements thromboemboliques veineux associé au carfilzomib, les femmes doivent éviter d'utiliser des contraceptifs hormonaux associés à un risque de thrombose au cours du traitement par le carfilzomib (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si une patiente a recours à des contraceptifs oraux ou à une méthode de

contraception hormonale qui est associée à un risque de thrombose, la patiente doit choisir une autre méthode de contraception efficace.

Les hommes doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant 3 mois suivant l'arrêt du traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de contraception efficace.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du carfilzomib chez la femme enceinte.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Sur la base de son mécanisme d'action et des données chez l'animal, Kyprolis peut avoir des effets délétères sur le fœtus s'il est administré pendant la grossesse. Kyprolis ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. Si Kyprolis est utilisé pendant la grossesse, ou en cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement par ce médicament, la patiente doit être informée du risque possible pour le fœtus.

Le lénalidomide est structurellement semblable au thalidomide. Le thalidomide est un principe actif connu pour être tératogène chez l'homme, provoquant des anomalies congénitales graves potentiellement létales chez l'enfant à naître. Si le lénalidomide est pris pendant la grossesse, un effet tératogène est attendu chez l'être humain. Les conditions du programme de prévention de la grossesse du lénalidomide doivent être remplies par toutes les patientes, sauf s'il existe des preuves fiables que la patiente n'est pas apte à procréer. Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit actuel du lénalidomide.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du carfilzomib ou ses métabolites dans le lait maternel. Au regard de ses propriétés pharmacologiques, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. En conséquence, par mesure de précaution, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement et au minimum pendant les 2 jours suivant la fin du traitement par Kyprolis.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée chez l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Kyprolis a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des cas de fatigue, de sensations vertigineuses, d'évanouissement, de vision trouble, de somnolence et/ou de chute de la pression artérielle ont été rapportés dans les études cliniques. Les patients traités par Kyprolis doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire ou utiliser des machines s'ils présentent l'un de ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables graves pouvant survenir pendant le traitement par Kyprolis sont : insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, ischémie myocardique, pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie, syndrome de détresse respiratoire aiguë, insuffisance respiratoire aiguë, hypertension pulmonaire, dyspnée, hypertension incluant des crises hypertensives, insuffisance rénale aiguë, syndrome de lyse tumorale, réaction à la perfusion, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie

intracrânienne, hémorragie pulmonaire, thrombopénie, insuffisance hépatique, réactivation du virus de l'hépatite B, SEPR, micro-angiopathie thrombotique et PTT/SHU. Dans les études cliniques de Kyprolis, les cas de toxicité cardiaque et de dyspnée sont survenus au début du traitement par Kyprolis (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez > 20 % des patients) étaient : anémie, fatigue, thrombopénie, nausées, diarrhée, fièvre, dyspnée, infection des voies respiratoires, toux et neutropénie.

Après l'administration d'une dose initiale de carfilzomib à 20 mg/m², la dose a été augmentée à 27 mg/m² dans l'étude PX-171-009 et à 56 mg/m² dans l'étude 2011-003 (voir rubrique 5.1). Une étude comparant les effets indésirables survenus dans le bras Kyprolis et dexaméthasone (Kd) de l'étude 2011-003 *versus* le bras Kyprolis, lénalidomide et dexaméthasone (KRd) de l'étude PX-171-009, suggère qu'il pourrait y avoir une relation dose-dépendante potentielle pour les effets indésirables suivants : insuffisance cardiaque (Kd 8,2 %, KRd 6,4 %), dyspnée (Kd 30,9 %, KRd 22,7 %), hypertension (Kd 25,9 %, KRd 15,8 %), et hypertension pulmonaire (Kd 1,3 %, KRd 0,8 %).

Dans l'étude 20160275 (voir rubrique 5.1), au cours de laquelle l'administration de Kyprolis en association avec le daratumumab et la dexaméthasone (KdD) était comparée à l'administration de Kyprolis en association avec la dexaméthasone (Kd), des décès résultant d'événements indésirables dans les 30 jours qui ont suivi la dernière dose du traitement à l'étude ont été observés chez 10 % des patients du bras KdD par rapport à 5 % des patients du bras Kd. La cause de décès la plus fréquente chez les patients des deux bras (KdD *versus* Kd) était les infections (5 % *versus* 3 %). Le risque d'événements indésirables fatals se produisant en cours de traitement était plus élevé chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 56 % des patients dans le bras KdD et chez 46 % dans le bras Kd. Les événements indésirables graves les plus fréquents rapportés chez les patients du bras KdD par rapport au bras Kd étaient : anémie (2 % *versus* 1 %), diarrhée (2 % *versus* 0 %), fièvre (4 % *versus* 2 %), pneumonie (12 % *versus* 9 %), grippe (4 % *versus* 1 %), sepsis (4 % *versus* 1 %) et bronchite (2 % *versus* 0 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et catégorie de fréquence (voir tableau 6). Les catégories de fréquence ont été déterminées à partir du taux d'incidence brut rapporté pour chaque effet indésirable dans une base de données des études cliniques combinées (n = 3 878). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes et catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 6. Tableau des effets indésirables

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infections et infestations	Pneumonie Infection des voies respiratoires	Sepsis Infection pulmonaire Grippe Zona* Infection urinaire Bronchite Gastro-entérite Infection virale Rhinopharyngite Rhinite	Colite à <i>Clostridium difficile</i> Infection à cytomégalovirus Réactivation du virus de l'hépatite B	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité médicamenteuse	

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie Neutropénie Anémie Lymphopénie Leucopénie	Neutropénie fébrile	SHU PTT	Micro-angiopathie thrombotique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie Diminution de l'appétit	Déshydratation Hyperkaliémie Hypomagnésémie Hyponatrémie Hypercalcémie Hypocalcémie Hypophosphatémie Hyperuricémie Hypoalbuminémie Hyperglycémie	Syndrome de lyse tumorale	
Affections psychiatriques	Insomnie	Anxiété État confusionnel		
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses Neuropathie périphérique Céphalées	Paresthésie Hypoesthésie	Hémorragie intra-crânienne Accident vasculaire cérébral SEPR	
Affections oculaires		Cataracte Vision trouble		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphène		
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque Infarctus du myocarde Fibrillation auriculaire Tachycardie Diminution de la fraction d'éjection Palpitations	Arrêt cardiaque Cardiomyopathie Ischémie myocardique Péricardite Épanchement péricardique Tachycardie ventriculaire	
Affections vasculaires	Hypertension	Thrombose veineuse profonde Hypotension Bouffée vasomotrice	Crise hypertensive Hémorragie	Urgence hypertensive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée Toux	Embolie pulmonaire Œdème pulmonaire Épistaxis Douleur oro-pharyngée Dysphonie Sifflement respiratoire Hypertension pulmonaire	SDRA Insuffisance respiratoire aiguë Hémorragie pulmonaire Syndrome interstitiel pulmonaire Pneumopathie	

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Affections gastro-intestinales	Vomissements Diarrhée Constipation Douleurs abdominales Nausées	Hémorragie gastro-intestinale Dyspepsie Douleurs dentaires	Perforation gastro-intestinale Pancréatite aiguë	
Affections hépatobiliaires		Élévation de l'alanine aminotransférase Élévation de l'aspartate aminotransférase Gamma-glutamyltransférase augmentée Hyperbilirubinémie	Insuffisance hépatique Cholestase	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash Prurit Érythème Hyperhidrose		Œdème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgies Arthralgies Douleurs dans les extrémités Spasmes musculaires	Douleur musculo-squelettique Douleur musculo-squelettique du thorax Douleur osseuse Myalgie Faiblesse musculaire		
Affections du rein et des voies urinaires	Augmentation de la créatininémie	Insuffisance rénale aiguë Insuffisance rénale Atteinte de la fonction rénale Diminution de la clairance de la créatinine		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Œdème périphérique Asthénie Fatigue Frissons	Douleur thoracique Douleur Réactions au site de perfusion Syndrome pseudo-grippal Malaise	Syndrome de défaillance multiviscérale	
Investigations		Augmentation de la protéine C réactive Augmentation de l'uricémie		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Réaction à la perfusion		

* La fréquence est calculée d'après les données des études cliniques dans lesquelles la plupart des patients recevaient une prophylaxie.

Description de certains effets indésirables

Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde et ischémie myocardique

Dans les études cliniques de Kyprolis, une insuffisance cardiaque a été rapportée chez environ 5 % des patients (environ 3 % des patients ont présenté des événements de grade ≥ 3), un infarctus du myocarde a été rapporté chez environ 1 % des patients (environ 1 % des patients ont présenté des événements de grade ≥ 3) et une ischémie myocardique a été rapportée chez < 1 % des patients (< 1 % des patients ont présenté des événements de grade ≥ 3). Ces événements sont généralement survenus au début du traitement par Kyprolis (< 5 cycles).

Dans l'étude 20160275, l'incidence globale des affections cardiaques (événements de tout grade) dans le sous-groupe de patients présentant des antécédents de maladies vasculaires ou d'hypertension était de 29,9 % *versus* 19,8 % (KdD *versus* Kd) et 30,6 % *versus* 18,1 %, respectivement. L'incidence des événements cardiaques fatals était de 1,9 % *versus* 0,0 % (KdD *versus* Kd) et 1,5 % *versus* 0,0 %, respectivement. Dans le sous-groupe de patients présentant des antécédents de maladies vasculaires ou d'hypertension, la différence rapportée entre les bras KdD et Kd ne pouvait être attribuée à un seul type d'évènement cardiaque.

Pour la prise en charge clinique des affections cardiaques pendant le traitement par Kyprolis, voir rubrique 4.4.

Dyspnée

Une dyspnée a été rapportée chez environ 24 % des patients dans les études cliniques de Kyprolis. Dans la majorité des cas, les dyspnées ont été non graves (< 5 % des patients ont présenté des événements de grade ≥ 3), se sont résolues, ont rarement entraîné l'arrêt du traitement et sont apparues au début du traitement (< 3 cycles). Pour la prise en charge clinique de la dyspnée pendant le traitement par Kyprolis, voir rubrique 4.4.

Hypertension y compris crises hypertensives

Les crises hypertensives (urgence hypertensive) se sont produites à la suite de l'administration de Kyprolis. Certains de ces événements ont été fatals. Dans les études cliniques, les événements indésirables d'hypertension se sont produits chez environ 21 % des patients et 8 % des patients ont présenté des événements d'hypertension de grade ≥ 3 , mais les crises hypertensives se sont produites chez $< 0,5$ % des patients. L'incidence des événements indésirables d'hypertension était similaire entre les patients avec ou sans antécédents médicaux d'hypertension. Pour la prise en charge clinique de l'hypertension pendant le traitement par Kyprolis, voir rubrique 4.4.

Thrombopénie

Une thrombopénie a été rapportée chez environ 33 % des patients lors des études cliniques de Kyprolis et environ 20 % des patients ont présenté des événements de grade ≥ 3 . Dans l'étude 20160275, l'incidence des thrombopénies de grade ≥ 3 était de 24,4 % dans le bras KdD et de 16,3 % dans le bras Kd. Kyprolis provoque une thrombopénie par l'inhibition de la formation des plaquettes à partir des mégacaryocytes, ce qui entraîne une thrombopénie cyclique classique, les nadirs plaquettaires survenant au jour 8 ou au jour 15 de chaque cycle de 28 jours, avec généralement récupération à la valeur initiale au début du cycle suivant. Pour la prise en charge clinique de la thrombopénie pendant le traitement par Kyprolis, voir rubrique 4.4.

Évènements thromboemboliques veineux

Des cas d'évènements thromboemboliques veineux, notamment de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires dont l'évolution a été fatale, ont été rapportés chez des patients ayant reçu Kyprolis (voir rubrique 4.4). L'incidence globale des évènements thromboemboliques veineux a été plus élevée dans les bras Kyprolis de trois études de phase 3. Dans l'étude PX-171-009, l'incidence

des évènements thromboemboliques veineux était de 15,6 % dans le bras KRd et de 9,0 % dans le bras Rd. Des évènements thromboemboliques veineux de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 5,6 % des patients dans le bras KRd et chez 3,9 % des patients dans le bras Rd. Dans l'étude 2011 003, l'incidence des évènements thromboemboliques veineux était de 12,5 % dans le bras Kd et 3,3 % dans le bras bortézomib et dexaméthasone (Vd). Des évènements thromboemboliques veineux de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 3,5 % des patients dans le bras Kd et chez 1,8 % dans le bras Vd. Dans l'étude 20160275, l'incidence des évènements thromboemboliques veineux était de 6,2 % dans le bras KdD et de 11,1 % dans le bras Kd. Des évènements thromboemboliques veineux de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 1,9 % des patients dans le bras KdD et chez 6,5 % des patients dans le bras Kd.

Insuffisance hépatique

Des cas d'insuffisance hépatique, dont des cas d'issue fatale, ont été rapportés chez moins de 1 % des patients dans les études cliniques de Kyprolis. Pour la prise en charge clinique de l'hépatotoxicité pendant le traitement par Kyprolis, voir rubrique 4.4.

Neuropathie périphérique

Dans une étude clinique randomisée, multicentrique en ouvert menée chez des patients recevant Kyprolis aux doses de 20/56 mg/m² perfusé pendant 30 minutes en association avec la dexaméthasone (Kd, n = 464) *versus* bortézomib et dexaméthasone (Vd, n = 465), des cas de neuropathie périphérique de grade 2 et de grades supérieurs ont été rapportés chez 7 % des patients avec un myélome multiple en rechute dans le bras Kd, comparé à 35 % dans le bras Vd, au moment de l'analyse pré-planifiée de la SG. Dans l'étude 20160275, des cas de neuropathie périphérique de grade 2 et plus ont été rapportés chez 10,1 % des patients avec un myélome multiple en rechute dans le bras KdD, comparé à 3,9 % dans le bras Kd.

Réaction à la perfusion

Dans l'étude 20160275, un risque plus élevé de réaction à la perfusion a été observé lorsque le carfilzomib était administré avec le daratumumab.

Infections des voies respiratoires

Dans l'étude 20160275, des infections des voies respiratoires rapportées comme effets indésirables graves ont été observées dans chacun des groupes de traitement (27,6 % dans le bras KdD et 15,0 % dans le bras Kd). Dans l'étude 20160275, des pneumonies rapportées comme effets indésirables graves ont été observées dans chacun des groupes de traitement (15,3 % dans le bras KdD et 9,8 % dans le bras Kd). 1,3 % et 0 % des évènements ont été fatals dans les bras KdD et Kd, respectivement.

Cancers secondaires

Dans l'étude 20160275, des cancers secondaires ont été rapportés dans chacun des groupes de traitement (1,9 % dans le bras KdD et 1,3 % dans le bras Kd).

Infections opportunistes

Dans l'étude 20160275, des infections opportunistes ont été rapportées dans chacun des groupes de traitement (9,4 % dans le bras KdD et 3,9 % dans le bras Kd). Les infections opportunistes observées chez ≥ 1 % des patients dans le bras KdD comprennent le zona, la candidose buccale, l'herpès buccal et l'herpès simplex.

Réactivation du virus de l'hépatite B

Dans l'étude 20160275, l'incidence de la réactivation du virus de l'hépatite B était de 0,6 % dans le bras KdD *versus* 0 % dans le bras Kd.

Autres populations particulières

Patients âgés

Globalement, l'incidence de certains événements indésirables (y compris d'arythmie cardiaque, d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.4), de dyspnée, de leucopénie et de thrombopénie) rapportée dans les études cliniques avec Kyprolis a été plus élevée chez les patients de 75 ans et plus que chez les patients âgés de moins de 75 ans.

Dans l'étude 20160275, 47 % des 308 patients ayant reçu 20/56 mg/m² de KdD deux fois par semaine étaient âgés de 65 ans et plus. Dans le bras KdD de l'étude, des événements indésirables fatals se produisant en cours de traitement ont été observés chez 6 % des patients âgés de moins de 65 ans et chez 14 % des patients âgés de 65 ans et plus. Dans le bras Kd, ces événements ont été observés chez 8 % des patients âgés de moins de 65 ans et chez 3 % des patients âgés de 65 ans et plus.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

On ne dispose pas actuellement de suffisamment d'informations pour tirer des conclusions sur la sécurité d'emploi de doses supérieures aux doses étudiées dans les essais cliniques. L'apparition subite de frissons, d'hypotension, d'insuffisance rénale, de thrombopénie et de lymphopénie a été rapportée après l'administration par erreur d'une dose de 200 mg de Kyprolis.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu pour un surdosage de carfilzomib. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé, en particulier pour détecter les effets indésirables de Kyprolis répertoriés à la rubrique 4.8.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, code ATC : L01XG02

Mécanisme d'action

Le carfilzomib est un térapeptide époxyacétone inhibiteur du protéasome qui se lie de façon sélective et irréversible aux sites actifs du protéasome 20S contenant une thréonine N-terminale, la particule du cœur protéolytique au sein du protéasome 26S. Le carfilzomib présente peu ou pas d'activité contre les autres classes de protéases. Le carfilzomib a des effets antiprolifératifs et proapoptotiques dans les modèles précliniques d'hémopathies malignes. Chez l'animal, le carfilzomib a inhibé l'activité du protéasome dans le sang et les tissus et retardé la croissance tumorale dans des modèles de myélome multiple. *In vitro*, le carfilzomib a présenté une neurotoxicité minimale et une réaction minimale aux protéases non protéasomales.

Effets pharmacodynamiques

Le carfilzomib administré par voie intraveineuse a inhibé l'activité chymotrypsin-like (CT-L), mesurée dans le sang une heure après la première dose. Les doses ≥ 15 mg/m² ont induit uniformément une inhibition (≥ 80 %) de l'activité CT-L du protéasome. De plus, l'administration de carfilzomib à la dose de 20 mg/m² a entraîné une inhibition des sous-unités LMP2 (latent membrane protein 2) et

MECL 1 (multicatalytic endopeptidase complex-like 1) de l'immunoprotéasome allant respectivement de 26 % à 32 % et de 41 % à 49 %. L'inhibition du protéasome a été maintenue pendant au moins 48 heures après la première dose de carfilzomib pendant chaque semaine de traitement. L'administration en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone n'a pas modifié l'inhibition du protéasome.

A la dose la plus forte de 56 mg/m², il y avait non seulement une inhibition plus importante des sous-unités de CT-L (≥ 90 %) en comparaison à celle observée aux doses de 15 à 20 mg/m², mais également une inhibition plus importante d'autres sous-unités du protéasome (LMP7, MECL1, et LMP2). Comparée à la dose de 15 à 20 mg/m², la dose de 56 mg/m² a induit une augmentation approximative de l'inhibition des sous-unités LMP7, MECL1 et LMP2 respectivement de 8 %, 23 % et 34 %. Une inhibition similaire du protéasome par le carfilzomib a été obtenue avec des perfusions de 2 à 10 minutes et de 30 minutes aux deux doses testées (20 et 36 mg/m²).

Efficacité et sécurité cliniques

Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple en rechute – étude PX-171-009 (ASPIRE)

La sécurité et l'efficacité de Kyprolis ont été évaluées dans une étude clinique multicentrique, randomisée en ouvert, menée chez 792 patients présentant un myélome multiple en rechute. Cette étude visait à évaluer l'association de Kyprolis avec le lénalidomide et la dexaméthasone vs lénalidomide et dexaméthasone seuls chez les patients randomisés selon un rapport 1:1.

Cette étude a évalué Kyprolis à une dose initiale de 20 mg/m², augmentée à 27 mg/m² au jour 8 du cycle 1, administré deux fois par semaine pendant 3 des 4 semaines en perfusion intraveineuse de 10 minutes. Le traitement par Kyprolis était administré au maximum pendant 18 cycles à moins que le traitement soit arrêté prématurément à cause d'une progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. L'administration de lénalidomide et de dexaméthasone pouvait être continuée jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Les patients présentant l'un des critères suivants n'étaient pas inclus dans l'étude : clairance de la créatinine < 50 mL/min, insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV de la NYHA ou infarctus du myocarde au cours des 4 mois précédents, progression de la maladie au cours du traitement comprenant du bortézomib, ou progression au cours des 3 premiers mois de l'instauration du traitement par le lénalidomide et la dexaméthasone, ou progression à tout moment au cours du traitement par le lénalidomide et la dexaméthasone s'il s'agissait de la ligne de traitement la plus récente du patient. Les critères d'éligibilité de l'étude ont permis qu'un petit nombre de patients atteints de myélome réfractaire au bortézomib (n = 118) ou au lénalidomide (n = 57) soient inclus. Les patients recrutés étaient définis comme réfractaires à un traitement s'ils répondaient à l'un des 3 critères suivants : non répondeur (< réponse minimale) à l'un des traitements, progression au cours d'un des traitements ou progression au cours des 60 jours suivant l'arrêt d'un des traitements. Cette étude n'a pas évalué le rapport bénéfice/risque dans une population plus large de patients réfractaires.

Le statut de la maladie et les autres caractéristiques initiales étaient bien équilibrés entre les deux bras, y compris l'âge (64 ans, intervalle 31-91 ans), le sexe (56 % hommes), l'indice de performance ECOG (48 % avec un indice de performance de 1), les mutations génétiques à haut risque, constituées des sous-types génétiques t(4 ;14), t(14 ;16), ou de délétions chromosomiques 17p dans ≥ 60 % des plasmocytes (13 %), mutations cytogénétiques à risque non établi, qui incluaient des patients avec des résultats non collectés ou non analysés (47 %) et le stade III de la maladie (ISS) au début de l'étude (20 %). Les patients avaient reçu 1 à 3 lignes de traitement préalables (médiane de 2), y compris un traitement préalable par le bortézomib (66 %), le thalidomide (44 %) et le lénalidomide (20 %).

Les résultats de l'étude PX-171-009 sont résumés dans le tableau 7 et les figures 1 et 2.

Tableau 7. Synthèse de l'analyse d'efficacité dans le myélome multiple en rechute – étude PX-171-009

	Traitement en association KRd	
	Bras KRd ^a (N = 396)	Bras Rd ^a (N = 396)
SSP médiane, mois (IC 95 %)	26,3 (23,3 ; 30,5)	17,6 (15,0 ; 20,6)
HR (IC 95 %) ; valeur de p unilatérale ^b	0,69 (0,57 ; 0,83) ; < 0,0001	
SG médiane, mois (IC 95 %)	48,3 (42,4 ; 52,8)	40,4 (33,6 ; 44,4)
HR (IC 95 %) ; valeur de p unilatérale ^b	0,79 (0,67 ; 0,95) ; 0,0045	
TRG, n (%)	345 (87,1)	264 (66,7)
RCs	56 (14,1)	17 (4,3)
RC	70 (17,7)	20 (5,1)
TBRP	151 (38,1)	123 (31,1)
RP	68 (17,2)	104 (26,3)
IC 95 % du TRG	83,4 ; 90,3	61,8 ; 71,3
valeur de p unilatérale	< 0,0001	

KRd = Kyprolis, lénalidomide et dexaméthasone ; Rd = lénalidomide et dexaméthasone ; SSP = survie sans progression ; HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance ; SG = survie globale ; TRG = taux de réponse globale ; RCs = réponse complète stringente ; RC = réponse complète ; TBRP = très bonne réponse partielle ; RP = réponse partielle ; IMWG = international myeloma working group ; EBMT = European Society for Blood and Marrow Transplantation

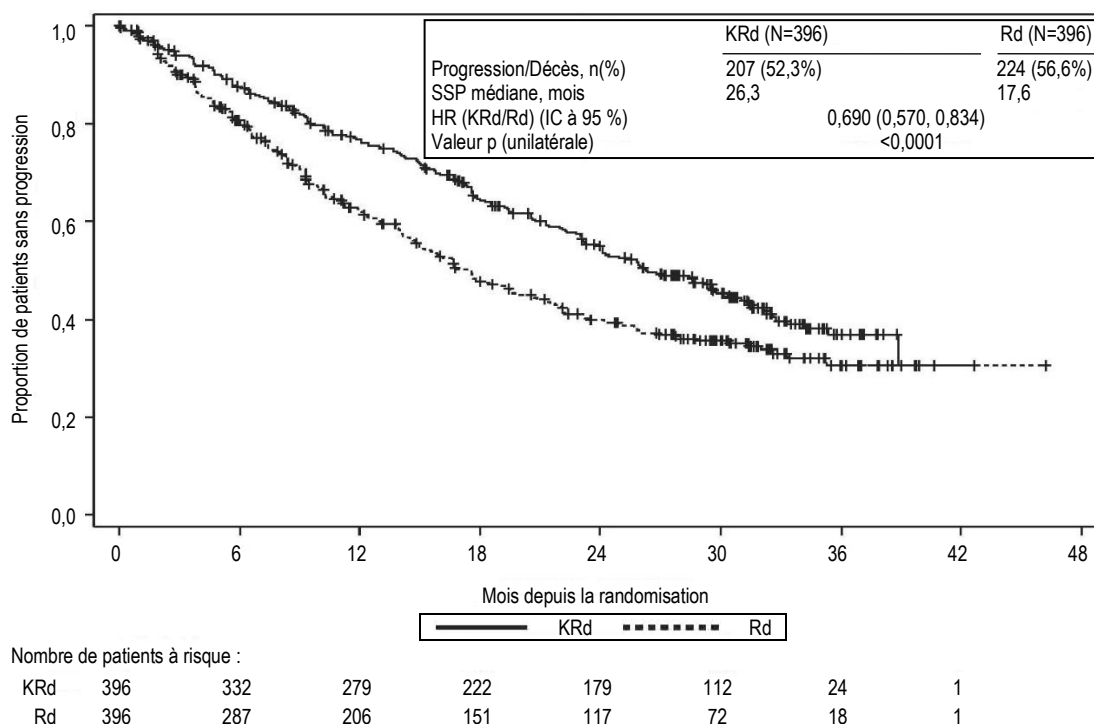
^a. Déterminé par un Comité d'évaluation indépendant selon les critères de réponse objective standards IMWG/EBMT

^b. Statistiquement significatif

Une amélioration de la survie sans progression (SSP) a été observée chez les patients du bras Kyprolis, lénalidomide et dexaméthasone (KRd) par rapport aux patients du bras lénalidomide et dexaméthasone (Rd), (HR = 0,69, valeur de p unilatérale < 0,0001), ce qui représente une amélioration de 45 % de la SSP ou une réduction de 31 % du risque en termes de SSP déterminée par un Comité d'évaluation indépendant (CEI) selon les critères de réponse objective standard de l'International Myeloma Working Group (IMWG)/European Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

Le bénéfice du traitement par KRd en termes de SSP a été observé uniformément dans tous les sous-groupes, incluant les patients âgés ≥ 75 ans (n = 96), les patients porteurs de mutations génétiques à haut risque (n = 100) ou de risque non établi (n = 375), et les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et < 50 mL/min (n = 56) à l'initiation du traitement.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans le myélome multiple en rechute^a



GRH022FR v1

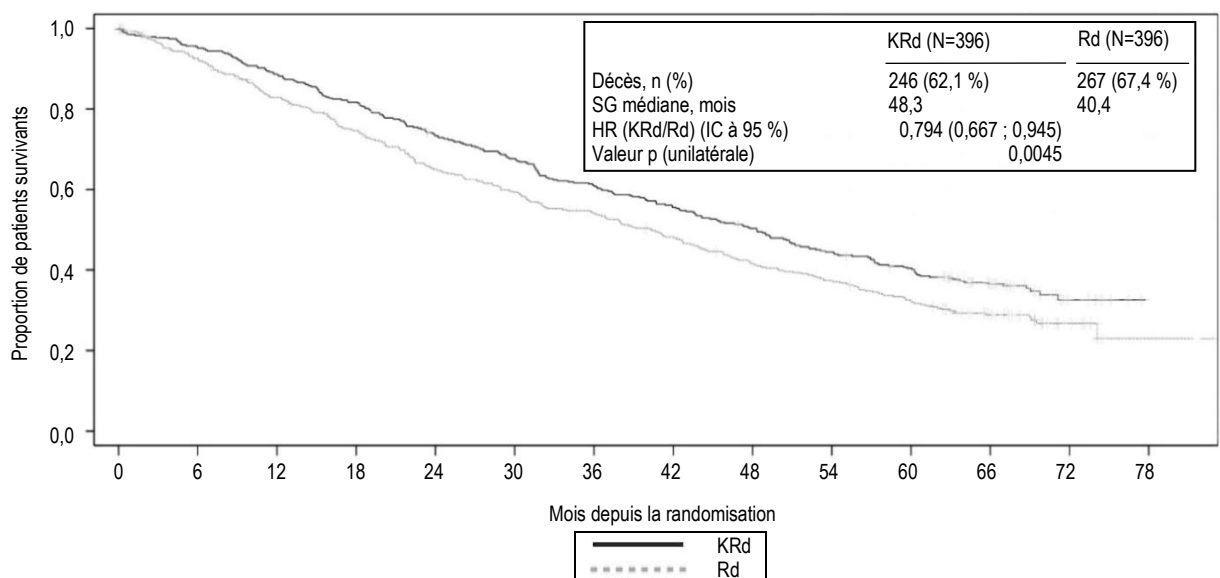
KRd = Kyprolis, lénalidomide et dexaméthasone ; Rd = lénalidomide, dexaméthasone ; SSP = survie sans progression ; HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance ; IMWG = International Myeloma Working Group ; EBMT = European blood and marrow transplantation

Note : les résultats en termes de réponse et de progression de la maladie ont été déterminés selon les critères de réponse objective standard IMWG/EBMT.

^a. Étude PX-171-009

Une analyse pré-planifiée de la survie globale (SG) a été réalisée après 246 décès dans le bras KRd et 267 décès dans le bras Rd. La médiane de suivi était d'environ 67 mois. Un avantage statistiquement significatif de SG était observé chez les patients du bras KRd en comparaison aux patients du bras Rd. Les patients du bras KRd avaient une réduction du risque de décès de 21 % en comparaison à ceux du bras Rd (HR = 0,79 ; IC 95 % : 0,67 ; 0,95 ; valeur de p = 0,0045). La médiane de SG a été améliorée de 7,9 mois chez les patients du bras KRd en comparaison à ceux du bras Rd (voir tableau 7 et figure 2).

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans le myélome multiple en rechute^a



Nombre de patients à risque :

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, lénalidomide et dexaméthasone ; Rd = lénalidomide et dexaméthasone ; SG = survie globale ; HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance

^a. Étude PX-171-009

Les patients traités par KRd ont présenté une amélioration de l'état de santé général, avec des scores d'état de santé général/qualité de vie (QdV) pendant 18 cycles de traitement plus élevés que chez les patients traités par Rd (valeur de p unilatérale = 0,0001 non ajustée pour la multiplicité), mesurés à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30, un outil validé dans le myélome multiple.

Kyprolis en association avec la dexaméthasone pour le traitement des patients présentant un myélome multiple en rechute – étude 2011-003 (ENDEAVOR)

La sécurité et l'efficacité de Kyprolis ont été évaluées dans une étude de phase 3 multicentrique randomisée en ouvert, associant Kyprolis et dexaméthasone (Kd) vs bortézomib et dexaméthasone (Vd). Un total de 929 patients présentant un myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieures ont été inclus et randomisés (464 dans le bras Kd ; 465 dans le bras Vd).

Cette étude a évalué Kyprolis à une dose initiale de 20 mg/m², augmentée à 56 mg/m² au jour 8 du cycle 1, administré deux fois par semaine, 3 semaines sur 4 en perfusion intraveineuse de 30 minutes jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Les patients randomisés dans le bras Vd pouvaient recevoir le bortézomib par voie intraveineuse (n = 108) ou par voie sous-cutanée (n = 357). Les patients qui présentaient les caractéristiques suivantes étaient exclus de l'étude : clairance de la créatinine < 15 mL/min, insuffisance cardiaque congestive de classe III à IV de la NYHA, infarctus du myocarde au cours des 4 mois précédents, ou fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 40 %. Les critères d'éligibilité de l'étude ont permis l'inclusion de patients précédemment traités par carfilzomib (n = 3) ou par bortézomib (n = 502) à la condition que ces patients aient présenté au moins une réponse partielle (RP) à la thérapie inhibitrice du protéasome antérieure, que la thérapie inhibitrice du protéasome n'ait pas été interrompue à cause d'une toxicité et que les patients, et aient eu une période sans traitement de 6 mois au moins depuis la dernière dose de thérapie inhibitrice du protéasome.

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion pour l'étude 2011-003 étaient bien équilibrées entre les deux bras, y compris un traitement préalable par le bortézomib (54 %), un traitement préalable par le lénalidomide (38 %), une résistance au lénalidomide (25 %), l'âge (65 ans, intervalle 30-89 ans), le

sexe (51 % hommes), l'indice de performance ECOG (45 % avec un indice de performance de 1), les mutations génétiques à haut risque constituées des sous-types génétiques t(4 ;14) ou t(14 ;16) chez 10 % ou plus des cellules plasmatiques analysées, ou de délétion chromosomique 17p dans ≥ 20 % des plasmocytes (23 %), mutations génétiques à risque non établi, qui incluaient des patients avec des résultats non collectés ou non analysés (9 %) et le stade III de la maladie (ISS) au début de l'étude (24 %).

Les résultats de l'étude 2011-003 sont résumés dans le tableau 8.

Tableau 8. Synthèse de l'analyse d'efficacité dans le myélome multiple en rechute étude 2011-003

	Bras Kd (N = 464)	Bras Vd (N = 465)
SSP médiane, mois (IC 95 %) ^a	18,7 (15,6 ; NE)	9,4 (8,4 ; 10,4)
HR (IC 95 %) ; valeur de p unilatérale ^b	0,533 (0,44 ; 0,65) ; < 0,0001	
Médiane de survie globale, mois (IC 95 %)	47,6 (42,5 ; NE)	40,0 (32,6 ; 42,3)
HR (IC 95 %) ; valeur de p unilatérale ^b	0,791 (0,65 ; 0,96) ; 0,010	
TRG n (%) ^{a, c}	357 (76,9)	291 (62,6)
≥ RC ^d	58 (12,5)	29 (6,2)
≥ TBRP ^e	252 (54,3)	133 (28,6)
IC 95 % du TRG	72,8 ; 80,7	58,0 ; 67,0
Valeur de p unilatérale ^b	< 0,0001	

Kd = Kyprolis et dexaméthasone, Vd = bortézomib et dexaméthasone ; IC = Intervalle de confiance ; NE = Non estimable ; HR = Hazard ratio, TRG = taux de réponse globale ; RC = réponse complète, TBRP = très bonne réponse partielle

^a. Ces critères ont été déterminés par un comité d'évaluation indépendant

^b. Statistiquement significatif

^c. La réponse globale est définie comme l'obtention de la meilleure réponse globale possible pour la RP, la TBRP, la RC ou la RCs

^d. Statistiquement significative, valeur de p unilatérale = 0,0005

^e. Statistiquement significative, valeur de p unilatérale = 0,0001

Une amélioration significative de la SSP a été observée chez les patients du bras Kd par rapport aux patients du bras Vd (HR : 0,53, IC 95 % : 0,44 ; 0,65 [valeur de p < 0,0001]) (voir figure 3).

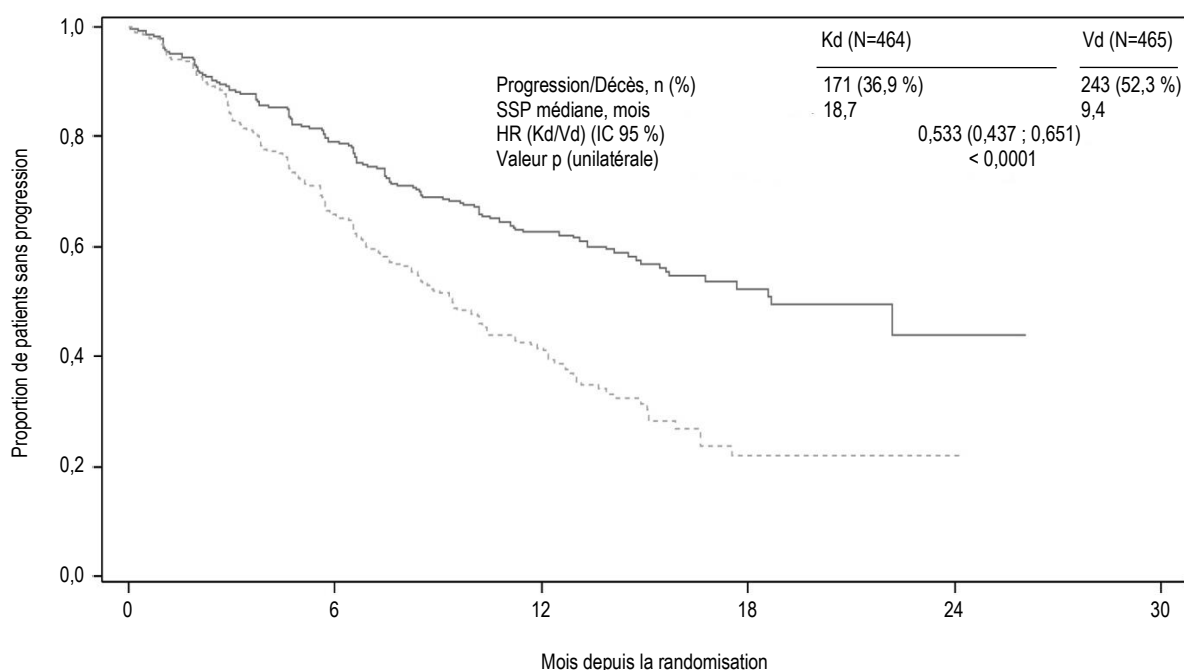
Des résultats similaires concernant la SSP ont été observés chez les patients ayant reçu un traitement préalable avec le bortézomib (HR 0,56, IC 95 % : 0,44 ; 0,73) et chez les patients n'ayant pas reçu de traitement préalable avec le bortézomib (HR 0,48, IC 95 % : 0,36 ; 0,66).

Le bénéfice du traitement par Kd en terme de SSP a été observé uniformément dans tous les sous-groupes, incluant les patients âgés ≥ 75 ans (n = 143), les patients porteurs de mutations génétiques à haut risque (n = 210), et les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et < 50 mL/min (n = 128) à l'initiation du traitement.

Chez les patients ayant reçu un traitement préalable par le bortézomib (54 %), la SSP médiane était 15,6 mois dans le bras Kd vs 8,1 mois dans le bras Vd (HR = 0,56, IC 95 % : 0,44 ; 0,73), le TRG était 71,2 % vs 60,3 %.

Chez les patients ayant reçu un traitement préalable par le lénalidomide (38 %), la SSP médiane était 12,9 mois dans le bras Kd vs 7,3 mois dans le bras Vd (HR = 0,69, IC 95 % : 0,52 ; 0,92), le TRG était 70,1 % vs 59,3 %. Chez les patients réfractaires au lénalidomide (25 %), la SSP médiane était 8,6 mois dans le bras Kd vs 6,6 mois dans le bras Vd (HR = 0,80, IC 95 % : 0,57 ; 1,11), le TRG était 61,9 % vs 54,9 %.

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par le CEI (population en intention de traiter) - étude 2011-003



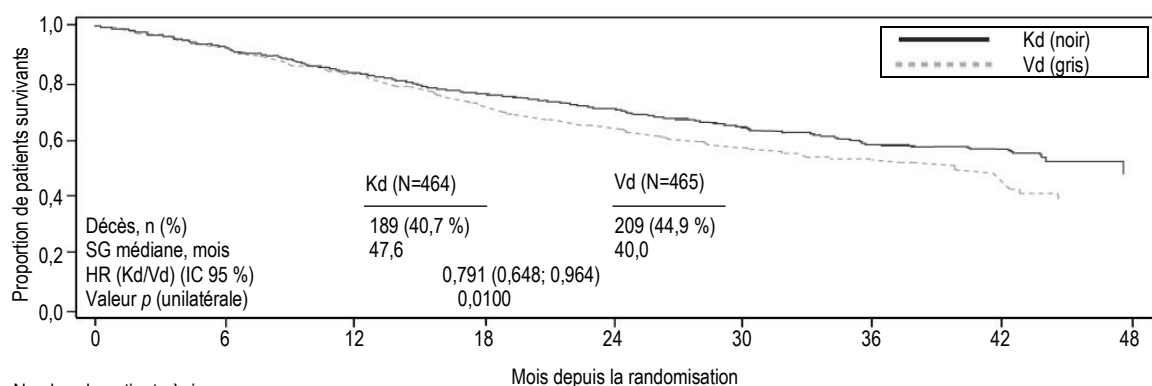
Nombre de patients à risque :

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

Kd = Kyprolis et dexaméthasone ; Vd = bortézomib et dexaméthasone ; SSP = Survie Sans Progression ; HR = Hazard Ratio ; IC = Intervalle de confiance

Une analyse intermédiaire secondaire pré-planifiée de la SG était réalisée après 189 décès dans le bras Kd et après 209 décès dans le bras Vd. Au moment de l'analyse, 80 % des évènements ciblés étaient enregistrés. La médiane de suivi était d'environ 37 mois. Un avantage statistiquement significatif de SG était observé chez les patients du bras Kd en comparaison aux patients du bras Vd (HR = 0,791 ; IC 95 % : 0,65 ; 0,96 ; valeur de p = 0,010) (voir figure 4).

Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans le myélome multiple en rechute - étude 2011-003



Nombre de patients à risque :

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

Kd = Kyprolis et dexaméthasone ; Vd = bortézomib et dexaméthasone ; SG = Survie Globale ; HR = hazard ratio ; IC = Intervalle de confiance

Kyprolis en association avec le daratumumab et la dexaméthasone pour le traitement des patients présentant un myélome multiple en rechute ou réfractaire – étude 20160275 (CANDOR)

La sécurité et l'efficacité de Kyprolis ont été évaluées dans une étude de supériorité de phase 3 multicentrique randomisée en ouvert, associant Kyprolis, daratumumab et dexaméthasone (KdD) *versus* Kyprolis et dexaméthasone (Kd). Un total de 466 patients présentant un myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieures ont été inclus et randomisés avec un rapport 2:1 (312 dans le bras KdD et 154 dans le bras Kd).

Dans les bras KdD et Kd, Kyprolis a été évalué à une dose initiale de 20 mg/m², augmentée à 56 mg/m² au jour 8 du cycle 1, administré deux fois par semaine pendant 3 des 4 semaines en perfusion intraveineuse de 30 minutes.

Les patients présentant l'un des critères suivants étaient exclus de l'étude : asthme persistant modéré à sévère connu au cours des 2 dernières années, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) connue avec un VEM1 < 50 % de la valeur normale prévue, insuffisance cardiaque congestive non contrôlée.

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion étaient généralement uniformes entre les deux bras, y compris le sexe (57,5 % d'hommes), l'origine ethnique (78,5 % de patients blancs), l'âge (64 ans, allant de 29 à 84 ans), le traitement préalable par bortézomib (90 %), la résistance au bortézomib (29 %), les mutations génétiques à haut risque constituées des sous types génétiques t(4 ; 14), t(14 ; 16) ou délétion chromosomique 17p (16 %) et les profils de mutation génétique non établis qui incluaient des patients avec des prélèvements non faits, ayant échoué ou en quantité insuffisante (51 %). Une proportion plus faible de sujets étaient âgés de 75 ans et plus dans le groupe KdD (9,0 %) par rapport au groupe Kd (14,3 %). Les patients avaient reçu une médiane de 2,0 (1 à 4) lignes de traitement préalables. Une proportion plus élevée de patients avait préalablement bénéficié d'une autogreffe dans le groupe KdD (62,5 %) par rapport au groupe Kd (48,7 %). Seul 1 patient du groupe KdD a reçu un traitement préalable par anticorps monoclonal anti-CD38.

Les résultats de l'analyse primaire de l'étude 20160275 sont résumés dans le tableau 9 et les figures 5 et 6.

Tableau 9. Synthèse de l'efficacité dans l'étude 20160275 lors de l'analyse primaire

	Bras KdD (N = 312)	Bras Kd (N = 154)
SSP médiane, mois (IC 95 %) ^a	NE (NE, NE)	15,8 (12,1 ; NE)
HR (IC 95 %) ; valeur de p unilatérale ^b	0,630 (0,464 ; 0,854) ; 0,0014	
TRG (%) (IC 95 %) ^{a, c}	84,3 (79,8 ; 88,1)	74,7 (67,0 ; 81,3)
Catégorie de réponse, n (%)		
N avec réponse	263	115
RC	89 (28,5)	16 (10,4)
MRD [-] RC	43 (13,8)	5 (3,2)
TBRP	127 (40,7)	59 (38,3)
RP	47 (15,1)	40 (26,0)
Odds ratio	1,925 (1,184 ; 3,129)	
Valeur de p unilatérale ^b	0,0040	

	Bras KdD (N = 312)	Bras Kd (N = 154)
MRD[-]RC à 12 mois	12,5 (9,0 ; 16,7)	1,3 (0,2 ; 4,6)
Odds ratio	11,329 (2,703 ; 47,476)	
Valeur de p unilatérale ^b	< 0,0001	

KdD = Kyprolis, dexaméthasone et daratumumab ; Kd = Kyprolis et dexaméthasone ; IC = Intervalle de confiance ; NE = Non estimable ; HR = Hazard ratio ; TRG = Taux de réponse globale ; RC = Réponse complète ; TBRP = Très bonne réponse partielle ; MRD[-]RC = Maladie résiduelle négative chez les patients en réponse complète

^a. Ces critères ont été déterminés par un comité d'évaluation indépendant selon les critères de réponse IMWG.

^b. Statistiquement significatif

^c. La réponse globale est définie comme l'obtention de la meilleure réponse globale possible pour la RP, la TBRP, la RC ou mieux.

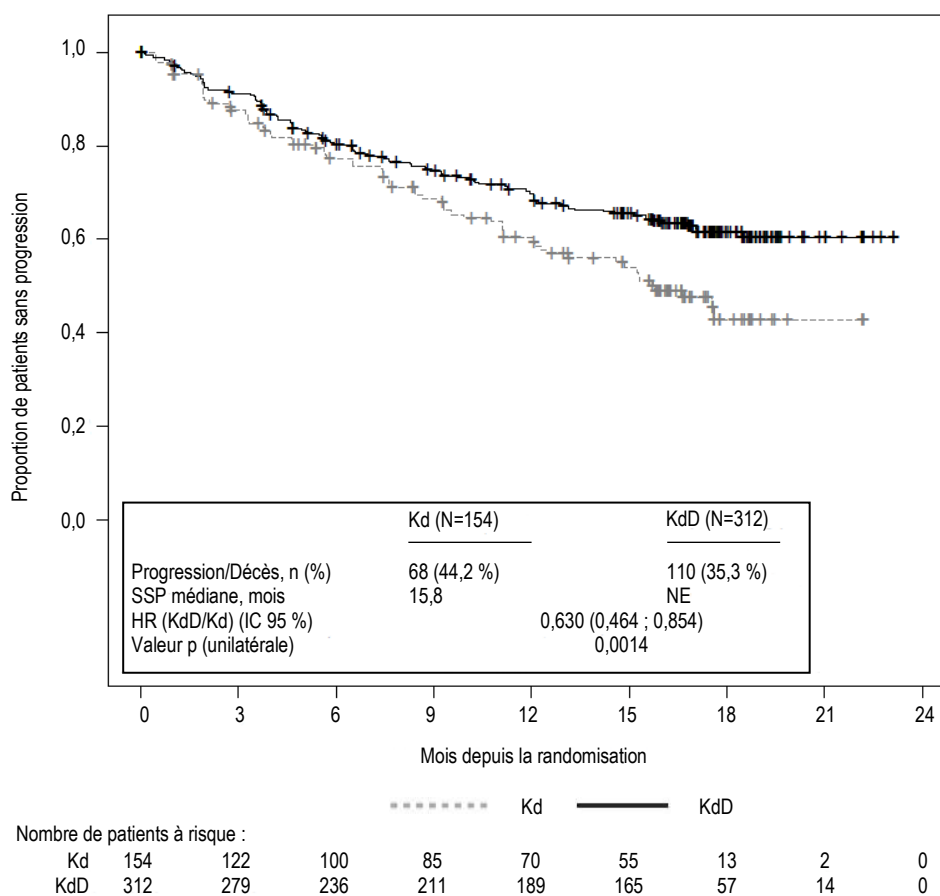
Date limite de recueil des données pour l'analyse primaire : 14 juillet 2019

Au moment de l'analyse primaire de la SSP, l'essai a démontré une amélioration de la SSP dans le bras KdD par rapport au bras Kd (hazard ratio [HR] = 0,630 ; IC 95 % : 0,464 ; 0,854 ; p = 0,0014), ce qui représente une diminution de 37 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par KdD. La SSP médiane n'était pas estimable pour le bras KdD et était de 15,8 mois dans le bras Kd.

Chez les patients ayant reçu un traitement préalable par le lénalidomide (42,3 %), la SSP médiane était NE dans le bras KdD *versus* 12,1 mois dans le bras Kd (HR = 0,52, IC 95 % : 0,34 ; 0,80), le TRG était de 78,9 % *versus* 74,3 % (Odds ratio = 1,29 ; IC 95 % : 0,65 ; 2,54), et la MRD[-]RC à 12 mois était de 11,4 % *versus* 0,0 % (Odds ratio = NE, IC 95 % : NE, NE). Chez les patients réfractaires au lénalidomide (33 %), la SSP médiane était NE dans le bras KdD *versus* 11,1 mois dans le bras Kd (HR = 0,45, IC 95 % : 0,28 ; 0,74), le TRG était de 79,8 % *versus* 72,7 % (Odds ratio = 1,48 ; IC 95 % : 0,69 ; 3,20), et la MRD[-]RC à 12 mois était de 13,1 % *versus* 0,0 % (Odds ratio = NE, IC 95 % : NE, NE).

Les données disponibles sont limitées chez les patients âgés (≥ 75 ans). Un total de 43 patients âgés de plus de 75 ans ont été recrutés dans l'étude 20160275 (25 patients dans le groupe KdD et 18 patients dans le groupe Kd). Un HR de 1,459 (IC 95 % : 0,504 ; 4,223) de la SSP a été observé. Le risque d'événements indésirables fatals se produisant en cours de traitement était plus élevé chez les sujets âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 4.8). KdD doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés de 75 ans et plus après avoir soigneusement examiné le rapport bénéfice/risque potentiel pour chaque individu.

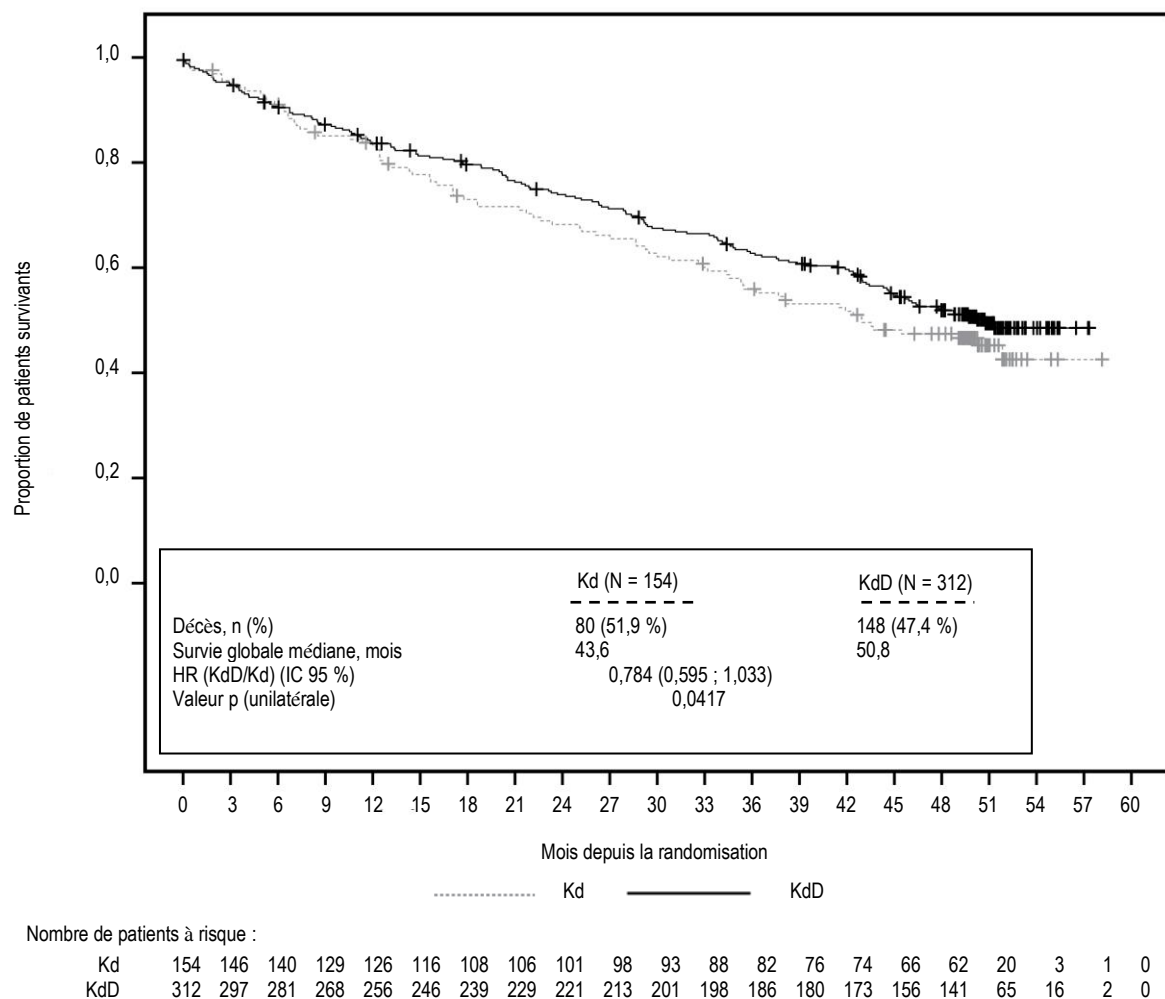
Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (population en intention de traiter) évaluée par le CEI dans l'étude 20160275



Le TRG était de 84,3 % pour les patients du bras KdD et 74,7 % pour le bras Kd (voir tableau 9). La durée médiane de la réponse n'était pas estimable pour le bras KdD et était de 16,6 mois (13,9 ; NE) pour le bras Kd. Le temps médian avant la réponse était de 1,0 (1 ; 14) mois pour le bras KdD et 1,0 (1 ; 10) mois pour le bras Kd.

Au moment de l'analyse finale, 148 sujets (47,4 %) dans le groupe KdD et 80 sujets (51,9 %) dans le groupe Kd étaient décédés. La SG médiane (IC 95 %) était de 50,8 (44,7 ; NE) mois pour le groupe KdD et de 43,6 (35,3 ; NE) mois pour le groupe Kd, avec un HR (KdD/Kd) de 0,784 (IC 95 % : 0,595 ; 1,033 ; valeur de p unilatérale = 0,0417). La valeur de p unilatérale n'a pas atteint le niveau d'importance statistique de 0,021 dans cette analyse finale. La durée médiane de suivi était de 50,6 mois dans le groupe KdD et de 50,1 mois dans le groupe Kd.

Figure 6. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude 20160275



Kyprolis en monothérapie chez les patients présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire

Des données cliniques supplémentaires ont été générées avec Kyprolis en monothérapie chez des patients présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire. L'étude PX-171-011 était une étude de phase III randomisée en ouvert (N = 315 ; exposition à au moins trois traitements antérieurs requise). Les patients inclus dans l'étude PX-171-011 étaient plus lourdement prétraités, avec des fonctions organiques et médullaire plus dégradées que les patients inclus dans l'étude PX-171-009. Dans l'étude PX-171-011, Kyprolis en monothérapie a été évalué par rapport à un groupe témoin (corticoïdes et cyclophosphamide). L'étude n'a pas atteint son critère d'efficacité principal consistant à démontrer la supériorité de Kyprolis en monothérapie par rapport à un groupe témoin actif en termes de survie globale (HR = 0,975 [IC 95 % : 0,760, 1,249]). L'étude PX-171-003A1 était une étude de phase II en un seul bras (N = 266 ; exposition à au moins deux traitements antérieurs requise), qui a atteint son critère d'efficacité principal de taux de réponse objective évalué par un CEI (22,9 %).

Électrophysiologie cardiaque

Une évaluation de l'impact éventuel du carfilzomib sur la fonction cardiaque a été réalisée par l'analyse centralisée en aveugle de tracés ECG tripliqués chez 154 patients atteints de pathologies malignes avancées, incluant des cas de myélomes multiples. L'effet du carfilzomib sur la repolarisation cardiaque, mesuré par l'intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia (QTcF) et l'analyse de la relation concentration-QTc, n'a mis en évidence aucun signal clair d'une quelconque relation effet-dose. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC), en test unilatéral, de l'effet attendu sur le QTcF à la concentration maximale C_{max} était 4,8 msec. Avec la correction de

Bazett (intervalle QTcB), la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC), en test unilatéral, de l'effet attendu sur le QTcB à C_{max} était de 5,9 msec.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Kyprolis dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de myélome multiple (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par perfusion intraveineuse de 2 à 10 minutes d'une dose de 27 mg/m², la C_{max} et l'ASC étaient respectivement de 4 232 ng/mL et 379 ng•hr/mL. Après administration de doses répétées de 15 et 20 mg/m² de Kyprolis, l'exposition systémique (ASC) et la demi-vie étaient comparables aux jours 1 et 15 ou 16 du cycle 1, ce qui semble indiquer qu'il n'y a pas d'accumulation systémique du carfilzomib. Aux doses de 20 à 56 mg/m², l'exposition augmente de façon dose-dépendante.

Après une perfusion de 30 minutes, la demi-vie et l'ASC étaient similaires, tandis que la C_{max} était 2 à 3 fois plus faible comparées à celles observées après une perfusion de 2 à 10 minutes pour une dose identique. Après une perfusion de 30 minutes d'une dose de 56 mg/m², l'ASC (948 ng•hr/mL) était environ 2,5 fois supérieure à celle observée pour une dose de 27 mg/m², tandis que la C_{max} (2 079 ng/mL) était plus faible comparée à celle obtenue à la dose de 27 mg/m² en perfusion de 2 à 10 minutes.

Distribution

Après administration d'une dose de 20 mg/m² de carfilzomib, le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est de 28 litres. *In vitro*, la liaison du carfilzomib aux protéines plasmatiques humaines est en moyenne de 97 % dans l'intervalle de concentrations de 0,4 à 4 micromoles.

Biotransformation

Le carfilzomib est rapidement et fortement métabolisé. Les principaux métabolites mesurés dans l'urine et le plasma humains et formés *in vitro* dans les hépatocytes humains sont des fragments peptidiques et le groupement diol du carfilzomib, ce qui semble indiquer que le clivage par une peptidase et l'hydrolyse de l'époxyde sont les principales voies métaboliques. Les isoenzymes du cytochrome P450 ont un rôle mineur dans le métabolisme global du carfilzomib. Les métabolites n'ont pas d'activité biologique connue.

Élimination

Après administration par voie intraveineuse de doses ≥ 15 mg/m², le carfilzomib est éliminé rapidement de la circulation systémique, avec une demi-vie ≤ 1 heure le jour 1 du cycle 1. La clairance systémique est de 151 à 263 litres/heure et très supérieure au débit sanguin hépatique, ce qui semble indiquer que le carfilzomib est éliminé en grande partie par voie extra-hépatique. Le carfilzomib est éliminé essentiellement par métabolisme puis par excrétion de ses métabolites dans les urines.

Populations particulières

Les analyses des données de pharmacocinétique de population indiquent que l'âge, le sexe ou l'origine ethnique n'ont pas d'effets sur la pharmacocinétique du carfilzomib.

Insuffisance hépatique

Une étude de pharmacocinétique évaluant 33 patients atteints de tumeurs progressives avancées ou en rechute (tumeurs solides ; n = 31 ou hémopathies malignes ; n = 2) ayant une fonction hépatique normale (bilirubine \leq limite supérieure à la normale [LSN] ; aspartate aminotransférase [ASAT] \leq LSN, n = 10), une insuffisance hépatique légère (bilirubine $> 1-1,5 \times$ LSN ou ASAT $>$ LSN, mais bilirubine \leq LSN, n = 14), ou une insuffisance hépatique modérée (bilirubine $> 1,5-3 \times$ LSN, toute valeur d'ASAT, n = 9). La pharmacocinétique de carfilzomib n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine $> 3 \times$ LSN et toute valeur d'ASAT). Kyprolis, en monothérapie, a été administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes aux doses de 20 mg/m² les jours 1 et 2 et de 27 mg/m² les jours 8, 9, 15 et 16 du cycle 1. S'il est toléré, les patients reçoivent une dose de 56 mg/m² au cycle 2. Le statut de la fonction hépatique avant traitement n'a pas eu d'effet notable sur l'exposition systémique totale (ASC_{finale}) suite à une administration unique ou répétée de carfilzomib (les ratios de la moyenne géométrique de l'ASC_{finale} pour la dose de 27 mg/m² au jour 16 du cycle 1 pour les insuffisances légères ou modérées par rapport à une fonction hépatique normale ont été de 144,4 % et 126,1 %, respectivement, et à la dose de 56 mg/m² au jour 1 du cycle 2 de 144,7 % et 121,1 %). Cependant, chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée à l'initiation du traitement, tous atteints d'une tumeur solide, l'incidence d'anomalies de la fonction hépatique, d'événements indésirables de grade ≥ 3 et d'événements indésirables graves a été plus élevée par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du carfilzomib a été étudiée lors de deux études dédiées à l'insuffisance rénale.

La première étude a été menée chez 50 patients atteints de myélome multiple ayant une fonction rénale normale (ClCr > 80 mL/min, n = 12), une insuffisance rénale légère (ClCr 50-80 mL/min, n = 12), une insuffisance rénale modérée (ClCr 30-49 mL/min, n = 10), et une insuffisance sévère (ClCr < 30 mL/min, n = 8), et chez des patients dialysés (n = 8). Kyprolis, en monothérapie, a été administré par voie intraveineuse de 2 à 10 minutes à des doses allant jusqu'à 20 mg/m². Les données de pharmacocinétique ont été obtenues chez des patients traités à des doses de 15 mg/m² durant le cycle 1 et de 20 mg/m² durant le cycle 2. La deuxième étude a été menée chez 23 patients atteints de myélome multiple en rechute présentant une clairance de la créatinine ≥ 75 mL/min (n = 13) et chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse (n = 10). Les données de pharmacocinétique ont été obtenues chez des patients traités à une dose de 27 mg/m² en perfusion de 30 minutes au jour 16 du cycle 1 et à une dose de 56 mg/m² au jour 1 du cycle 2.

Les résultats de ces deux études ont montré que le statut de la fonction rénale n'a pas eu d'effet notable sur l'exposition au carfilzomib suite à une administration unique ou répétée. Le ratio de la moyenne géométrique de l'ASC_{finale} pour la dose de 15 mg/m² au jour 1 du cycle 1 pour les insuffisances rénales légères, modérées et sévères et pour les dialyses par rapport à une fonction rénale normale a été de 124,36 %, 111,07 %, 84,73 % et 121,72 % respectivement. Le ratio de la moyenne géométrique de l'ASC_{finale} pour la dose de 27 mg/m² au jour 16 du cycle 1 et la dose de 56 mg/m² au jour 1 du cycle 2 pour une IRT *versus* une fonction rénale normale était de 139,72 % et 132,75 % respectivement. Lors de la première étude, la concentration du métabolite M14, fragment peptidique et métabolite circulant le plus abondant, était respectivement augmentée de 2 et 3 fois chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère, et de 7 fois chez les patients nécessitant une dialyse (en fonction de l'ASC_{finale}). Lors de la seconde étude, l'exposition à M14 était environ 4 fois plus importante chez les sujets présentant une IRT que chez les sujets ayant une fonction rénale normale. Ce métabolite n'a pas d'activité biologique connue. Les événements indésirables graves liés à la détérioration de la fonction rénale ont été plus fréquents chez les sujets présentant une dysfonction rénale à l'initiation (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Le carfilzomib a été clastogène dans le test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur lymphocytes de sang périphérique. Il n'a pas été mutagène dans le test de mutation inverse sur bactéries *in vitro* (test d'Ames) et n'a pas été clastogène dans l'essai des micronoyaux sur moelle osseuse de souris *in vivo*.

Après administration intraveineuse en bolus d'une dose unique de 3 mg/kg de carfilzomib chez le singe (ce qui correspond à 36 mg/m² et est similaire à la dose de 27 mg/m² de SC recommandée chez l'homme), une hypotension, une augmentation de la fréquence cardiaque et une augmentation des taux sériques de troponine T ont été observées. L'administration intraveineuse en bolus de doses répétées de carfilzomib \geq 2 mg/kg chez le rat et de 2 mg/kg chez le singe selon des schémas posologiques comparables à ceux utilisés en clinique a entraîné une mortalité qui était due à des toxicités cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, fibrose cardiaque, épanchement péricardique, hémorragie péricardique/dégénérescence cardiaque), gastro-intestinales (nécrose/hémorragie), rénales (glomérulopathie, nécrose tubulaire, insuffisance rénale) et pulmonaires (hémorragie/inflammation). La dose de 2 mg/kg chez le rat représente environ la moitié de la dose de 27 mg/m² de SC recommandée chez l'homme. L'administration d'une dose de 0,5 mg/kg, dose la plus forte n'induisant pas de toxicité grave chez le singe, a provoqué une inflammation interstitielle des reins ainsi qu'une légère glomérulopathie et une légère inflammation cardiaque. Ces résultats ont été observés à la dose de 6 mg/m², dose inférieure à celle de 27 mg/m² recommandée chez l'homme.

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée avec le carfilzomib. Aucun effet sur les tissus des organes reproducteurs n'a été observé pendant les études de toxicités à doses répétées d'une durée de 28 jours chez le rat et le singe ou les études de toxicité chronique de 6 mois chez le rat et de 9 mois chez le singe. Chez des lapines gestantes, le carfilzomib a provoqué une toxicité embryonnaire et fœtale à des doses inférieures à la dose recommandée chez l'homme. Chez des rates gestantes, le carfilzomib administré pendant la période d'organogenèse n'a pas été tératogène à des doses allant jusqu'à 2 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ la moitié de la dose de 27 mg/m² de SC recommandée chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Bétadex sulfobutyl éther de sodium
Acide citrique anhydre (E330)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Kyprolis poudre pour solution pour perfusion ne doit pas être mélangé à une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

6.3 Durée de conservation

Flacon de poudre (non ouvert)

3 ans.

Solution reconstituée

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée en flacon, seringue ou poche intraveineuse, a été démontrée pendant 24 heures à 2 °C – 8 °C ou pendant 4 heures à 25 °C. Le délai entre la reconstitution et l'administration ne doit pas dépasser 24 heures.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Kyprolis 10 mg poudre pour solution pour perfusion

Flacon de 10 mL en verre transparent de type I, fermé avec un bouchon en élastomère fluoropolymère laminé et une capsule en aluminium munie d'un opercule de type flip-off en plastique bleu clair.

Kyprolis 30 mg poudre pour solution pour perfusion

Flacon de 30 mL en verre transparent de type I, fermé avec un bouchon en élastomère fluoropolymère laminé et une capsule en aluminium munie d'un opercule de type flip-off en plastique orange.

Kyprolis 60 mg poudre pour solution pour perfusion

Flacon de 50 mL en verre transparent de type I, fermé avec un bouchon en élastomère fluoropolymère laminé et une capsule en aluminium munie d'un opercule de type flip-off en plastique violet.

Boîte contenant un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions générales

Le carfilzomib est un agent cytotoxique. La manipulation et la préparation de Kyprolis doivent par conséquent faire l'objet d'une attention particulière. L'utilisation de gants et autre équipement de protection est recommandée.

Reconstitution et préparation pour administration intraveineuse

Les flacons de Kyprolis ne contiennent pas d'agent conservateur antimicrobien et sont à usage unique. Des techniques aseptiques adaptées doivent être utilisées.

La solution reconstituée contient du carfilzomib à une concentration de 2 mg/mL. Avant la reconstitution, lire l'intégralité des instructions pour la préparation :

1. Calculer la dose (mg/m²) et le nombre de flacons de Kyprolis nécessaires en fonction de la SC initiale du patient. Les patients dont la SC est supérieure à 2,2 m² doivent recevoir une dose basée sur une SC de 2,2 m². Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose en cas de modifications du poids ≤ 20 %.
2. Sortir le flacon du réfrigérateur immédiatement avant utilisation.

3. Utiliser uniquement une aiguille de 21G ou plus (0,8 mm ou une aiguille de diamètre externe inférieur) afin de reconstituer chaque flacon, en conditions aseptiques, en injectant lentement 5 mL (pour le flacon de 10 mg), 15 mL (pour le flacon de 30 mg) ou 29 mL (pour le flacon de 60 mg) d'eau stérile pour préparations injectables à travers le bouchon et en dirigeant le liquide sur LA PAROI INTERNE DU FLACON afin de limiter la formation de mousse.
4. Faire tourner doucement et/ou retourner le flacon lentement pendant environ une minute ou jusqu'à dissolution complète. NE PAS AGITER. En cas de formation de mousse, laisser reposer la solution dans le flacon jusqu'à ce que la mousse disparaisse (environ 5 minutes) et que la solution soit limpide.
5. Avant l'administration, examiner la solution pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. Le médicament reconstitué doit se présenter sous forme de solution limpide incolore à légèrement jaune ; il ne doit pas être administré si des particules ou une coloration anormale sont observées.
6. Éliminer toute solution restant dans le flacon.
7. Kyprolis peut être administré directement par perfusion intraveineuse ou de façon optionnelle, dans une poche intraveineuse. Ne pas administrer en injection intraveineuse rapide ou en bolus.
8. En cas d'administration dans une poche intraveineuse, utiliser uniquement une aiguille de 21G ou plus (0,8 mm ou une aiguille de diamètre externe inférieur) afin de prélever du flacon la dose calculée et la diluer dans une poche intraveineuse de 50 ou 100 mL contenant une solution injectable de glucose à 5 %.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 novembre 2015
Date du dernier renouvellement : 25 juin 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kyprolis 10 mg poudre pour solution pour perfusion
carfilzomib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 10 mg de carfilzomib.
Après reconstitution, 1 mL de solution contient 2 mg de carfilzomib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Bétadex sulfobutyl éther de sodium, acide citrique anhydre (E330), hydroxyde de sodium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour perfusion.
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer tout produit non utilisé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1060/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kyprolis 10 mg poudre pour solution pour perfusion
carfilzomib
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mg

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kyprolis 30 mg poudre pour solution pour perfusion
carfilzomib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 30 mg de carfilzomib.
Après reconstitution, 1 mL de solution contient 2 mg de carfilzomib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Bétadex sulfobutyl éther de sodium, acide citrique anhydre (E330), hydroxyde de sodium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour perfusion.
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer tout produit non utilisé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1060/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kyprolis 30 mg poudre pour solution pour perfusion
carfilzomib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 30 mg de carfilzomib.
Après reconstitution, 1 mL de solution contient 2 mg de carfilzomib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Bétadex sulfobutyl éther de sodium, acide citrique anhydre (E330), hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour perfusion.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer tout produit non utilisé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1060/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kyprolis 60 mg poudre pour solution pour perfusion
carfilzomib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 60 mg de carfilzomib.
Après reconstitution, 1 mL de solution contient 2 mg de carfilzomib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Bétadex sulfobutyl éther de sodium, acide citrique anhydre (E330), hydroxyde de sodium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour perfusion.
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer tout produit non utilisé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1060/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant sur l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kyprolis 60 mg poudre pour solution pour perfusion
carfilzomib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 60 mg de carfilzomib.
Après reconstitution, 1 mL de solution contient 2 mg de carfilzomib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Bétadex sulfobutyl éther de sodium, acide citrique anhydre (E330), hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour perfusion.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer tout produit non utilisé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1060/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Kyprolis 10 mg poudre pour solution pour perfusion **Kyprolis 30 mg poudre pour solution pour perfusion** **Kyprolis 60 mg poudre pour solution pour perfusion** carfilzomib

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Kyprolis et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kyprolis
3. Comment utiliser Kyprolis
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Kyprolis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Kyprolis et dans quels cas est-il utilisé

Kyprolis est un médicament qui contient la substance active carfilzomib.

Le carfilzomib agit en bloquant le protéasome. Le protéasome est un élément à l'intérieur des cellules qui dégrade les protéines lorsqu'elles sont endommagées ou ne sont plus utiles. En empêchant la dégradation des protéines dans les cellules cancéreuses, Kyprolis entraîne la mort de ces dernières car elles sont susceptibles de contenir plus de protéines anormales.

Kyprolis est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'un myélome multiple qui ont déjà reçu au moins un traitement pour cette maladie. Le myélome multiple est un cancer des plasmocytes (un type de globules blancs).

Kyprolis vous sera administré avec le daratumumab et la dexaméthasone, avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou seulement avec la dexaméthasone. Le daratumumab, le lénalidomide et la dexaméthasone sont d'autres médicaments utilisés dans le traitement du myélome multiple.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kyprolis

Votre médecin vous examinera et étudiera vos antécédents médicaux complets. Vous serez surveillé(e) étroitement pendant le traitement. Des analyses de sang seront effectuées avant le début du traitement par Kyprolis et pendant le traitement, pour vérifier que vous avez des taux suffisants de cellules sanguines et que votre foie et vos reins fonctionnent correctement. Votre médecin ou votre infirmier/ère vérifiera si vous recevez une hydratation suffisante.

Vous devez lire la notice de tous les médicaments que vous prenez en association avec Kyprolis afin de connaître les informations concernant ces médicaments.

N'utilisez pas Kyprolis si vous êtes allergique au carfilzomib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Kyprolis si vous présentez l'une des affections énumérées ci-dessous. Des examens supplémentaires pourront être nécessaires pour vérifier que votre cœur, vos reins et votre foie fonctionnent correctement.

- Problèmes cardiaques, incluant des antécédents de douleur thoracique (angor), crise cardiaque, battements de cœur irréguliers, de pression artérielle élevée ou si vous avez déjà pris un médicament pour le cœur ;
- Problèmes pulmonaires, y compris des antécédents d'essoufflement au repos ou lors d'un effort (dyspnée) ;
- Problèmes rénaux, y compris une insuffisance rénale, ou si vous avez déjà été dialysé(e) ;
- Problèmes de foie, incluant des antécédents d'hépatite, d'accumulation de graisse dans le foie, ou si vous avez déjà été informé(e) que votre foie ne fonctionne pas correctement ;
- Saignements inhabituels, incluant une tendance aux ecchymoses, aux saignements en cas de blessure, comme par exemple un temps de saignement inhabituellement long après une coupure ; ou saignements internes tels que crachats de sang, vomissements de sang, selles noires ou présence de sang rouge vif dans vos selles, ou saignement cérébral qui peut entraîner des engourdissements soudains ou une paralysie d'un côté du visage, des jambes ou des bras, des maux de tête intenses et soudains, des troubles de la vision ou des difficultés à parler ou à avaler. Ceci peut indiquer que vous avez un taux faible de plaquettes (cellules qui permettent au sang de coaguler) ;
- Antécédents de caillots sanguins dans vos veines ;
- Douleurs ou gonflement des jambes ou des bras (ce qui peut être un symptôme lié à des caillots sanguins dans les veines profondes des jambes ou des bras), douleur dans la poitrine ou essoufflement (ce qui peut être un symptôme lié à des caillots sanguins dans les poumons) ;
- Autre maladie importante pour laquelle vous avez été hospitalisé(e) ou avez reçu un traitement.

Affections nécessitant une vigilance

Vous devez être vigilant(e) à certains symptômes pendant le traitement par Kyprolis afin de diminuer le risque d'éventuels problèmes. Kyprolis peut aggraver certaines affections ou provoquer des effets indésirables graves, dont certains peuvent être fatals, tels que des problèmes cardiaques, pulmonaires, rénaux, un syndrome de lyse tumorale (une situation engageant le pronostic vital, due à la dégradation des cellules cancéreuses qui libèrent leur contenu dans le sang), des réactions à la perfusion de Kyprolis, des ecchymoses (bleus) ou des saignements inhabituels (incluant des saignements internes), des caillots sanguins dans vos veines, des problèmes hépatiques, certaines affections sanguines ou une affection neurologique appelée syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR). Voir « Affections nécessitant de la vigilance » à la rubrique 4.

Signalez à votre médecin si vous avez déjà eu ou si vous pourriez actuellement avoir une infection par le virus de l'hépatite B. Ceci est important, car il est possible que ce médicament rende le virus de l'hépatite B de nouveau actif. Votre médecin vérifiera l'absence de signes de cette infection avant, pendant et quelque temps après le traitement avec ce médicament. Informez immédiatement votre médecin en cas d'aggravation de la fatigue ou de jaunissement de la peau ou du blanc de l'œil.

À tout moment pendant ou après le traitement, informez immédiatement votre médecin ou infirmière en cas de : perte de vision, vision floue ou double, difficulté à parler, faiblesse dans un bras ou une jambe, changement dans la façon de marcher ou des problèmes d'équilibre, engourdissement persistant, sensation réduite ou perte de sensation, perte de mémoire ou confusion. Il peut s'agir de symptômes d'une maladie cérébrale grave, potentiellement fatale, appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Si vous présentez ces symptômes avant le traitement par carfilzomib, informez votre médecin de tout changement de ces symptômes.

Autres médicaments et Kyprolis

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut tous les médicaments obtenus sans ordonnance tels que les vitamines ou les produits à base de plantes.

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez des médicaments utilisés pour éviter une grossesse, tels que des contraceptifs oraux ou d'autres contraceptifs hormonaux, car leur utilisation pourrait s'avérer non appropriée avec Kyprolis.

Grossesse et allaitement

Pour les femmes qui prennent Kyprolis

Ne prenez pas Kyprolis si vous êtes enceinte, si pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. Le traitement par Kyprolis n'a pas été étudié chez les femmes enceintes. Pendant que vous prenez Kyprolis, et pendant 30 jours après l'arrêt du traitement, vous devez utiliser une méthode de contraception adaptée pour éviter une grossesse. Consultez votre médecin ou votre infirmier/ère pour connaître les méthodes de contraception adaptées.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par Kyprolis, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Vous ne devez pas recevoir Kyprolis si vous allaitez. On ne sait pas si Kyprolis passe dans le lait maternel chez l'être humain.

Des effets nocifs du lénalidomide sur l'enfant à naître sont attendus. Kyprolis étant administré en association avec le lénalidomide, vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse (consultez la notice du lénalidomide pour plus d'informations sur la prévention de la grossesse et parlez-en avec votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère).

Pour les hommes qui prennent Kyprolis

Pendant que vous prenez Kyprolis, et pendant les 90 jours suivant l'arrêt du traitement, vous devez utiliser le préservatif même si votre partenaire est enceinte.

Si votre partenaire débute une grossesse lors de votre traitement par Kyprolis ou au cours des 90 jours suivant l'arrêt du traitement, veuillez en avertir immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le traitement par Kyprolis peut provoquer une fatigue, des sensations vertigineuses, des évanouissements et/ou une chute de la tension artérielle. Cela peut diminuer votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Si vous présentez ces symptômes, vous ne devez pas conduire des véhicules ni utiliser des machines.

Kyprolis contient du sodium

Ce médicament contient 37 mg de sodium par flacon de 10 mg. Cela équivaut à 1,9 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 109 mg de sodium par flacon de 30 mg. Cela équivaut à 5,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 216 mg de sodium par flacon de 60 mg. Cela équivaut à 11 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Kyprolis contient de la cyclodextrine

Ce médicament contient 500 mg de cyclodextrine (bétadex sulfobutyl éther de sodium) par flacon de 10 mg. Cela équivaut à 88 mg/kg pour un adulte de 70 kg.

Ce médicament contient 1 500 mg de cyclodextrine (bétadex sulfobutyl éther de sodium) par flacon de 30 mg. Cela équivaut à 88 mg/kg pour un adulte de 70 kg.

Ce médicament contient 3 000 mg de cyclodextrine (bétadex sulfobutyl éther de sodium) par flacon de 60 mg. Cela équivaut à 88 mg/kg pour un adulte de 70 kg.

3. Comment utiliser Kyprolis

Kyprolis vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère. La dose sera calculée en fonction de votre taille et de votre poids (surface corporelle). Votre médecin ou infirmier/ère déterminera la dose de Kyprolis que vous devez recevoir.

Kyprolis sera administré par perfusion dans une veine. Cette perfusion peut durer jusqu'à 30 minutes, deux jours de suite chaque semaine pendant 3 semaines, suivies d'une semaine sans traitement.

Chaque période de 28 jours constitue un cycle de traitement. Cela signifie que vous recevrez Kyprolis les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 de chaque cycle de 28 jours. Les doses des jours 8 et 9 de chaque cycle ne seront pas administrées à partir du cycle 13 si vous êtes traité par Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone.

Dans la majorité des cas, les patients recevront le traitement tant que leur maladie s'améliore ou reste stable. Cependant, le traitement par Kyprolis pourra également être arrêté si vous présentez des effets indésirables qui ne peuvent pas être gérés.

En plus de Kyprolis, vous recevrez également le lénalidomide et la dexaméthasone, le daratumumab et la dexaméthasone, ou la dexaméthasone seule. Vous pourrez également recevoir d'autres médicaments.

Si vous avez reçu plus de Kyprolis que vous n'auriez dû

Puisque ce médicament vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère, il est peu probable que vous receviez une dose trop élevée. Cependant, si vous avez reçu plus de Kyprolis que vous n'auriez dû, votre médecin vous surveillera pour détecter la survenue d'effets indésirables.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Affections nécessitant une vigilance

Certains effets indésirables peuvent être graves. Informez le plus tôt possible votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes :

- Douleurs dans la poitrine, essoufflement ou en cas de gonflement des pieds, qui peuvent être des symptômes de problèmes cardiaques ;

- Difficultés à respirer, incluant essoufflement au repos ou lors d'un effort, ou une toux (dyspnée), respiration rapide, sensation de ne pas avoir suffisamment d'air pour respirer, respiration sifflante, ou toux, qui peuvent être des signes de toxicité pulmonaire ;
- Tension artérielle très élevée, douleur vive au niveau de la poitrine, maux de tête intenses, confusion, vision trouble, nausées et vomissements ou anxiété sévère, qui peuvent être le signe d'une affection connue sous le nom de crises hypertensives ;
- Essoufflement lors d'activités du quotidien ou au repos, battements du cœur irréguliers, pouls rapide, lassitude, sensations vertigineuses et évanouissements, qui peuvent être le signe d'une affection appelée hypertension pulmonaire ;
- Gonflement des chevilles, des pieds ou des mains, perte d'appétit, diminution du volume des urines ou résultats d'analyses de sang anormaux, qui peuvent être des symptômes de problèmes rénaux ou d'insuffisance rénale ;
- Un effet indésirable appelé syndrome de lyse tumorale, qui peut être causé par la destruction rapide des cellules tumorales et peut provoquer des battements de cœur irréguliers, une insuffisance rénale ou des résultats d'analyses de sang anormaux ;
- Fièvre, frissons ou tremblements, douleurs articulaires, douleurs musculaires, flush facial ou gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge pouvant occasionner une difficulté à respirer ou à avaler (œdème de Quincke), faiblesse, essoufflement, tension artérielle basse, évanouissement, ralentissement de la fréquence cardiaque, oppression ou douleur thoracique peuvent apparaître en réaction à la perfusion ;
- Ecchymoses ou saignements inhabituels, comme par exemple un temps de saignement inhabituellement long après une coupure ; ou saignements internes tels que crachats de sang, vomissements de sang, selles noires ou présence de sang rouge vif dans vos selles ; ou saignement cérébral entraînant des engourdissements soudains ou une paralysie d'un côté du visage, des jambes ou des bras, des maux de tête intenses et soudains, des troubles de la vision ou des difficultés à parler ou à avaler ;
- Douleurs ou gonflement des jambes ou des bras (ce qui peut être un symptôme lié à des caillots sanguins dans les veines profondes des jambes ou des bras), douleur dans la poitrine ou essoufflement (ce qui peut être un symptôme lié à des caillots sanguins dans les poumons) ;
- Jaunissement de la peau et du blanc de l'œil (ictère), des douleurs ou un gonflement abdominaux, des nausées ou des vomissements pouvant être dus à des problèmes hépatiques, incluant une insuffisance hépatique. Si vous avez déjà souffert d'une infection par le virus de l'hépatite B, il est possible que le traitement avec ce médicament entraîne une réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B ;
- Saignements, ecchymoses (bleus), faiblesse, confusion, fièvre, nausée, vomissement et diarrhée et insuffisance rénale aiguë, qui peuvent être le signe d'une affection du sang appelée micro-angiopathie thrombotique ;
- Maux de tête, confusion, convulsions (spasmes), perte de la vision et pression artérielle élevée (hypertension), qui peuvent être des symptômes d'une affection neurologique appelée syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR).

Autres effets indésirables possibles

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus de 1 patient sur 10)

- infection pulmonaire grave (pneumonie) ;
- infection des voies respiratoires ;
- taux faible de plaquettes (thrombopénie), pouvant entraîner une tendance aux ecchymoses ou aux saignements ;
- taux faible de globules blancs pouvant diminuer la capacité de votre organisme à lutter contre les infections et être accompagné de fièvre ;
- taux faible de globules rouges (anémie) pouvant provoquer une lassitude et une fatigue ;
- modifications des résultats des analyses de sang (diminution des taux sanguins de potassium, augmentation des taux sanguins de créatinine) ;
- diminution de l'appétit ;
- difficultés pour dormir (insomnie) ;
- maux de tête ;

- engourdissement, picotements ou diminution de la sensibilité dans les mains et/ou les pieds ;
- sensations vertigineuses ;
- pression artérielle élevée (hypertension) ;
- essoufflement ;
- toux ;
- diarrhée ;
- nausées ;
- constipation ;
- vomissements ;
- douleurs abdominales ;
- dorsalgies ;
- douleurs articulaires ;
- douleurs dans les membres, les mains ou les pieds ;
- spasmes musculaires ;
- fièvre ;
- frissons ;
- gonflement (œdème) des mains, des pieds ou des chevilles ;
- sensation de faiblesse ;
- fatigue.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- réaction à la perfusion ;
- insuffisance cardiaque et problèmes cardiaques incluant des battements de cœur rapides, forts ou irréguliers ;
- crise cardiaque ;
- problèmes rénaux, y compris insuffisance rénale ;
- caillots de sang dans les veines (thrombose veineuse profonde) ;
- sensation de chaleur ;
- caillot de sang dans les poumons ;
- présence de liquide dans les poumons ;
- respiration sifflante ;
- infection grave, y compris infection du sang (sepsis) ;
- infection pulmonaire ;
- problèmes hépatiques, y compris augmentation des taux sanguins d'enzymes hépatiques ;
- syndrome pseudo-grippal (grippe) ;
- réactivation du virus de la varicelle pouvant entraîner une éruption cutanée et une douleur (zona) ;
- infection urinaire (infection des voies qui transportent l'urine) ;
- toux pouvant inclure une sensation d'oppression ou douleur thoracique, congestion nasale (bronchite) ;
- mal de gorge ;
- inflammation du nez et de la gorge ;
- nez qui coule, nez bouché, ou éternuements ;
- infection virale ;
- infection de l'estomac et de l'intestin (gastro-entérite) ;
- saignement au niveau de l'estomac et de l'intestin ;
- modifications des résultats d'analyses de sang (diminution des taux sanguins de sodium, de magnésium, de protéines, de calcium ou de phosphate, augmentation des taux sanguins de calcium, d'acide urique, de potassium, de bilirubine, de protéine C réactive ou de sucre) ;
- déshydratation ;
- anxiété ;
- confusion ;
- vision trouble ;
- cataracte ;

- pression artérielle faible (hypotension) ;
- saignements de nez ;
- modification de la voix ou enrouement ;
- indigestion ;
- douleurs dentaires ;
- éruption cutanée ;
- douleurs osseuses, douleurs musculaires, douleurs dans la poitrine ;
- faiblesse musculaire ;
- courbatures ;
- démangeaisons ;
- rougeur de la peau ;
- transpiration excessive ;
- douleur ;
- douleur, gonflement, irritation ou gêne à l'endroit où vous avez reçu l'injection dans votre veine ;
- bourdonnement dans les oreilles (acouphène) ;
- sensation générale de maladie ou d'inconfort.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- saignement au niveau des poumons ;
- inflammation du côlon causée par une bactérie appelée *Clostridium difficile* ;
- réaction allergique à Kyprolis ;
- défaillance multiviscérale ;
- diminution de l'apport sanguin au cœur ;
- saignements dans le cerveau ;
- accident vasculaire cérébral ;
- difficulté à respirer, respiration rapide et/ou bout des doigts et lèvres légèrement bleus (syndrome de détresse respiratoire aiguë) ;
- gonflement de la paroi du cœur (péricardite), les symptômes comprennent des douleurs sous le sternum, s'étendant parfois au cou et aux épaules, parfois accompagnés de fièvre ;
- production de liquide dans la paroi du cœur (épanchement péricardique), les symptômes comprennent des douleurs thoraciques ou de pression et un essoufflement ;
- un blocage du débit biliaire depuis le foie (cholestase), qui peut entraîner des démangeaisons, un jaunissement de la peau, des urines très foncées et des selles très claires ;
- perforation du système digestif ;
- infection à cytomégalovirus ;
- réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B (inflammation virale du foie) ;
- inflammation du pancréas.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets secondaires indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Kyprolis

Kyprolis sera conservé à la pharmacie.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas Kyprolis après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (2 °C-8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Le médicament reconstitué doit se présenter sous forme de solution limpide incolore à légèrement jaune ; il ne doit pas être administré si des particules ou une coloration anormale sont observées.

Kyprolis est à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kyprolis

- La substance active est le carfilzomib. Chaque flacon contient 10 mg, 30 mg ou 60 mg de carfilzomib. Après reconstitution, 1 mL de solution contient 2 mg de carfilzomib.
- Les autres composants sont : bétadex sulfobutyl éther de sodium, acide citrique anhydre (E330) et hydroxyde de sodium (voir rubrique 2 « Kyprolis contient du sodium »).

Qu'est-ce que Kyprolis et contenu de l'emballage extérieur

Kyprolis est présenté en flacon en verre sous forme de poudre pour solution pour perfusion de couleur blanche à blanc cassé, qui doit être reconstituée (dissoute) avant utilisation. Après reconstitution, la solution est limpide et incolore ou légèrement jaune.

Chaque boîte contient un flacon.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Pays-Bas

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Pays-Bas

Fabricant

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Irlande

Fabricant

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel. : +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel : +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél : +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel : +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími : +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel : +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel : +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel : +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel : +371 257 25888

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel : +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel : +44 (0)1223 420305

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Instructions pour la reconstitution et la préparation de Kyprolis poudre pour solution pour perfusion pour administration intraveineuse

Le carfilzomib est un agent cytotoxique. La manipulation et la préparation de Kyprolis doivent par conséquent faire l'objet d'une attention particulière. L'utilisation de gants et autre équipement de protection est recommandée.

Les flacons de Kyprolis ne contiennent pas d'agent conservateur antimicrobien et sont à usage unique. Des techniques aseptiques adaptées doivent être utilisées.

La solution reconstituée contient du carfilzomib à une concentration de 2 mg/mL. Avant la reconstitution, lire l'intégralité des instructions pour la préparation :

1. Calculer la dose (mg/m²) et le nombre de flacons de Kyprolis nécessaires en fonction de la surface corporelle (SC) initiale du patient. Les patients dont la SC est supérieure à 2,2 m² doivent recevoir une dose basée sur une SC de 2,2 m². Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose en cas de modifications du poids ≤ 20 %.
2. Sortir le flacon du réfrigérateur immédiatement avant utilisation.
3. Utiliser uniquement une aiguille de 21G ou plus (0,8 mm ou une aiguille de diamètre externe inférieur) afin de reconstituer chaque flacon, en conditions aseptiques, en injectant lentement 5 mL (pour le flacon de 10 mg), 15 mL (pour le flacon de 30 mg) ou 29 mL (pour le flacon de 60 mg) d'eau stérile pour préparations injectables à travers le bouchon et en dirigeant le liquide sur LA PAROI INTERNE DU FLACON afin de limiter la formation de mousse.
4. Faire tourner doucement et/ou retourner le flacon lentement pendant environ une minute ou jusqu'à dissolution complète. NE PAS AGITER. En cas de formation de mousse, laisser reposer la solution dans le flacon jusqu'à ce que la mousse disparaisse (environ 5 minutes) et que la solution soit limpide.
5. Avant l'administration, examiner la solution pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. Le médicament reconstitué doit se présenter sous forme de solution limpide incolore à légèrement jaune ; il ne doit pas être administré si des particules ou une coloration anormale sont observées.
6. Éliminer toute solution restant dans le flacon.
7. Kyprolis peut être administré directement par perfusion intraveineuse ou de façon optionnelle, dans une poche intraveineuse. Ne pas administrer en injection intraveineuse rapide ou en bolus.
8. En cas d'administration dans une poche intraveineuse, utiliser uniquement une aiguille de 21G ou plus (0,8 mm ou une aiguille de diamètre externe inférieur) afin de prélever du flacon la dose calculée et la diluer dans une poche intraveineuse de 50 ou 100 mL contenant une solution injectable de glucose à 5 %.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.