

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Kyprolis 10 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
Fiecare flacon conține carfilzomib 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 10 mg conține sodiu 37 mg.
Fiecare flacon de 10 mg conține ciclodextrină (eter betadexsulfobutil sodic) 500 mg.

Kyprolis 30 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
Fiecare flacon conține carfilzomib 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 30 mg conține sodiu 109 mg.
Fiecare flacon de 30 mg conține ciclodextrină (eter betadexsulfobutil sodic) 1500 mg.

Kyprolis 60 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
Fiecare flacon conține carfilzomib 60 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 60 mg conține sodiu 216 mg.
Fiecare flacon de 60 mg conține ciclodextrină (eter betadexsulfobutil sodic) 3000 mg.

După reconstituire, 1 ml de soluție conține carfilzomib 2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Doza se calculează folosind valoarea suprafeței corporale a pacientului la momentul începerii tratamentului. Pacienții cu o valoare a suprafeței corporale mai mare de 2,2 m² trebuie să primească o doză bazată pe o valoare a suprafeței corporale egală cu 2,2 m². Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru modificări ale greutății corporale ≤ 20%.

Kyprolis administrat în asociere cu lenalidomidă și cu dexametazonă

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

Kyprolis se administrează în doză inițială de 20 mg/m² (doza maximă 44 mg) în zilele 1 și 2 ale ciclului 1 de tratament. Dacă este tolerată, doza trebuie crescută în ziua 8 a ciclului 1 de tratament la 27 mg/m² (doza maximă 60 mg). Începând cu ciclul 13 de tratament, dozele de Kyprolis din ziua 8 și 9 nu se mai administrează.

Tratamentul poate fi continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

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

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

Tabelul 1. Administrarea Kyprolis în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă

	Ciclul 1										
	Săptămâna 1			Săptămâna 2			Săptămâna 3			Săptămâna 4	
	Ziua 1	Ziua 2	Zilele 3-7	Ziua 8	Ziua 9	Zilele 10-14	Ziua 15	Ziua 16	Zilele 17-21	Ziua 22	Zilele 23-28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametazonă (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomidă	25 mg zilnic									-	-

	Ciclurile 2-12										
	Săptămâna 1			Săptămâna 2			Săptămâna 3			Săptămâna 4	
	Ziua 1	Ziua 2	Zilele 3-7	Ziua 8	Ziua 9	Zilele 10-14	Ziua 15	Ziua 16	Zilele 17-21	Ziua 22	Zilele 23-28
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametazonă (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomidă	25 mg zilnic									-	-
	Ciclul 13 și în continuare										
	Săptămâna 1			Săptămâna 2			Săptămâna 3			Săptămâna 4	
	Ziua 1	Ziua 2	Zilele 3-7	Ziua 8	Ziua 9	Zilele 10-14	Ziua 15	Ziua 16	Zilele 17-21	Ziua 22	Zilele 23-28
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametazonă (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomidă	25 mg zilnic									-	-

^a. Durata administrării perfuziei este de 10 minute și se va respecta pe toată durata schemei de tratament

Kyprolis în asociere cu dexametazonă

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

Kyprolis se administrează în doză inițială de 20 mg/m² (doza maximă 44 mg) în zilele 1 și 2 ale ciclului 1 de tratament. Dacă este tolerată, doza trebuie crescută în ziua 8 a ciclului 1 de tratament la 56 mg/m² (doza maximă 123 mg).

Tratamentul poate fi continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

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

Tabelul 2. Administrarea Kyprolis în asociere numai cu dexametazonă

	Ciclul 1											
	Săptămâna 1			Săptămâna 2			Săptămâna 3			Săptămâna 4		
	Ziua 1	Ziua 2	Zilele 3-7	Ziua 8	Ziua 9	Zilele 10-14	Ziua 15	Ziua 16	Zilele 17-21	Ziua 22	Ziua 23	Zilele 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazonă (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

	Ciclul 2 și în continuare											
	Săptămâna 1			Săptămâna 2			Săptămâna 3			Săptămâna 4		
	Ziua 1	Ziua 2	Zilele 3-7	Ziua 8	Ziua 9	Zilele 10-14	Ziua 15	Ziua 16	Zilele 17-21	Ziua 22	Ziua 23	Zilele 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazonă (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a. Durata administrării perfuziei este de 30 minute și se va respecta pe toată durata schemei de tratament

Kyprolis administrat în asociere cu daratumumab și cu dexametazonă

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

Kyprolis se administrează în doză inițială de 20 mg/m² (doza maximă 44 mg) în zilele 1 și 2 ale ciclului 1 de tratament. Dacă este tolerată, doza trebuie crescută în ziua 8 a ciclului 1 de tratament la 56 mg/m² (doza maximă 123 mg).

Tratamentul poate fi continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

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

Daratumumab poate fi administrat intravenos sau subcutanat.

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

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

Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru daratumumab pentru informații suplimentare cu privire la utilizarea formulei cu administrare subcutanată.

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

Pentru detalii suplimentare privind administrarea, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru daratumumab și dexametazonă.

Tabelul 3. Administrarea Kyprolis în asociere cu dexametazonă și daratumumab

	Ciclul 1											
	Săptămâna 1			Săptămâna 2			Săptămâna 3			Săptămâna 4		
	Ziua 1	Ziua 2	Zilele 3-7	Ziua 8	Ziua 9	Zilele 10-14	Ziua 15	Ziua 16	Zilele 17-21	Ziua 22	Ziua 23	Zilele 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazonă (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenos SAU subcutanat)												
Administrare i.v. (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Administrare s.c. (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	Ciclul 2											
	Săptămâna 1			Săptămâna 2			Săptămâna 3			Săptămâna 4		
	Ziua 1	Ziua 2	Zilele 3-7	Ziua 8	Ziua 9	Zilele 10-14	Ziua 15	Ziua 16	Zilele 17-21	Ziua 22	Ziua 23	Zilele 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazonă (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenos SAU subcutanat)												
Administrare i.v. (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Administrare s.c. (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	Ciclurile 3-6											
	Săptămâna 1			Săptămâna 2			Săptămâna 3			Săptămâna 4		
	Ziua 1	Ziua 2	Zilele 3-7	Ziua 8	Ziua 9	Zilele 10-14	Ziua 15	Ziua 16	Zilele 17-21	Ziua 22	Ziua 23	Zilele 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazonă (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenos SAU subcutanat)												
Administrare i.v. (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
Administrare s.c. (mg)	1800	-	-	-	-	-	1800	-	-	-	-	-

	Ciclul 7 și în continuare											
	Săptămâna 1			Săptămâna 2			Săptămâna 3			Săptămâna 4		
	Ziua 1	Ziua 2	Zilele 3-7	Ziua 8	Ziua 9	Zilele 10-14	Ziua 15	Ziua 16	Zilele 17-21	Ziua 22	Ziua 23	Zilele 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazonă (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenos SAU subcutanat)												
Administrare i.v. (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Administrare s.c. (mg)	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a. Durata administrării perfuziei este de 30 minute și se va respecta pe toată durata schemei de tratament

^b. Pentru pacienții cu vârsta > 75 de ani, dexametazona se administrează în doză de 20 mg pe cale orală sau intravenos, în fiecare săptămână după prima săptămână.

Medicamente administrate concomitent

Pentru reducerea riscului de reactivare a infecției cu herpes zoster la pacienții tratați cu Kyprolis, trebuie luată în considerare utilizarea profilactică a medicației antivirale (vezi pct. 4.8).

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

La pacienții tratați cu Kyprolis în asociere cu daratumumab și dexametazonă, trebuie administrate medicamente pre-perfuzie pentru a reduce riscul de reacții provocate de administrarea în perfuzie cu daratumumab.

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

Hidratare și monitorizare volemică

Este necesară hidratarea adecvată înainte de administrarea dozei în cazul ciclului 1 de tratament, mai ales la pacienții cu risc înalt de sindrom de liză tumorală sau toxicitate renală. Toți pacienții trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor de supraîncărcare volemică, iar necesitățile lichidiene trebuie individualizate la fiecare pacient în parte. Volumul total de lichide poate fi ajustat în funcție de starea clinică la pacienții cu insuficiență cardiacă la momentul începerii tratamentului sau la care există riscul apariției insuficienței cardiace (vezi pct. 4.4).

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

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

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

Recomandări privind ajustarea dozelor

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

Tabelul 4. Ajustarea dozelor pe durata tratamentului cu Kyprolis

Toxicitate hematologică	Măsură recomandată
<ul style="list-style-type: none"> Număr absolut de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe administrarea <ul style="list-style-type: none"> - Dacă nivelul revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$, se continuă cu aceeași doză Pentru scăderi ulterioare $< 0,5 \times 10^9/l$, se respectă recomandările anterioare și se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reinițierea tratamentului cu Kyprolis^a
<ul style="list-style-type: none"> Neutropenie febrilă Număr absolut de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$ și temperatura corporală măsurată la nivel bucal $> 38,5^\circ C$ sau două măsurători consecutive $> 38,0^\circ C$ pe durata a 2 ore 	<ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe administrarea Dacă numărul absolut de neutrofile revine la nivelul inițial și dacă febra dispare, se reia tratamentul cu aceeași doză
<ul style="list-style-type: none"> Număr de trombocite $< 10 \times 10^9/l$ sau semne de sângerare cu trombocitopenie (vezi pct. 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe administrarea <ul style="list-style-type: none"> - Dacă nivelul revine $\geq 10 \times 10^9/l$ și/sau sângerarea este controlată se continuă cu aceeași doză Pentru scăderi ulterioare $< 10 \times 10^9/l$, se respectă recomandările anterioare și se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reinițierea tratamentului cu Kyprolis^a
Toxicitate nehematologică (renală)	Măsură recomandată
<ul style="list-style-type: none"> Nivel al creatininei serice $\geq 2 \times$ nivelul inițial sau Clearance al creatininei < 15 ml/min (sau clearance-ul creatininei scade $\leq 50\%$ față de nivelul inițial) sau necesitatea inițierii dializei (vezi pct. 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe administrarea și se continuă monitorizarea funcției renale (creatinina serică sau clearance al creatininei) <ul style="list-style-type: none"> - Tratamentul cu Kyprolis se reia când îmbunătățirea funcției renale atinge un nivel în limita a 25% față de inițial; se reinițiază tratamentul cu următoarea doză mai mică^a La pacienții dializați tratați cu Kyprolis, doza trebuie administrată după efectuarea dializei
Alte tipuri de toxicitate nehematologică	Măsură recomandată
<ul style="list-style-type: none"> Toate celelalte tipuri de toxicitate nehematologică de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Se oprește tratamentul până la remisiunea acestora sau până la revenirea la nivelul inițial Se are în vedere reinițierea următorului tratament planificat cu următoarea doză mai mică^a

^a. Vezi tabelul 5 pentru niveluri de reducere a dozei

Tabelul 5. Niveluri de reducere a dozei de Kyprolis

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

Observație: Durata perfuziei cu Kyprolis nu se modifică în cazul reducerii dozei

^a. Dacă simptomele nu se remit, se întrerupe tratamentul cu Kyprolis

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

Nu este recomandată ajustarea dozei inițiale de Kyprolis la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă la momentul inițial sau la pacienții tratați cu dializă cronică pe baza datelor de farmacocinetică disponibile (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, în studiile clinice de fază 3, incidența evenimentelor adverse de tip insuficiență renală acută a fost mai mare la pacienții cu clearance-ul creatininei la momentul inițial mai mic decât la pacienții cu clearance-ul creatininei la momentul inițial mai mare.

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

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

Insuficiență hepatică

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

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

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

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Kyprolis la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Kyprolis se administrează intravenos în perfuzie. Doza de 20/27 mg/m² se administrează pe durata a 10 minute. Doza de 20/56 mg/m² se administrează pe durata a 30 de minute.

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

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

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

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

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Femei care alăptează (vezi pct. 4.6).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Tulburări cardiace

Insuficiența cardiacă nou apărută sau agravată (de exemplu, insuficiența cardiacă congestivă, edemul pulmonar, scăderea fracției de ejeție), ischemia miocardică și infarctul miocardic au survenit după administrarea Kyprolis. Decesul prin stop cardiac a survenit la interval de o zi după administrarea Kyprolis și decese au fost raportate în cazurile de insuficiență cardiacă și infarct miocardic. Pentru potențialele efecte corelate cu doza, vezi pct. 4.8.

Este necesară hidratarea adecvată înainte de administrarea dozelor ciclului 1 de tratament, însă toți pacienții trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor de supraîncărcare volemică, mai ales cei cu risc de insuficiență cardiacă. Volumul total de lichide poate fi ajustat în funcție de starea clinică la pacienții cu insuficiență cardiacă la momentul începerii tratamentului sau la care există riscul apariției insuficienței cardiace (vezi pct. 4.2).

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

Riscul de insuficiență cardiacă este crescut la pacienții vârstnici (≥ 75 de ani). Riscul de insuficiență cardiacă este de asemenea crescut la pacienții asiatici.

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

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

Modificări la nivelul electrocardiografei

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

Toxicitate pulmonară

Sindromul de detresă respiratorie acută (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), insuficiența respiratorie acută și pneumopatia infiltrativă difuză acută cum sunt pneumonită și pneumopatie interstițială au survenit la pacienții tratați cu Kyprolis. Unele dintre aceste evenimente au dus la deces. Se evaluează și se oprește tratamentul cu Kyprolis până la remisiune și se va avea în vedere reinițierea potențială a acestuia pe baza evaluării raportului beneficiu/risc (vezi pct. 4.2).

Hipertensiune arterială pulmonară

Hipertensiunea arterială pulmonară a fost raportată la pacienții tratați cu Kyprolis. Unele dintre aceste evenimente au dus la deces. Se evaluează fiecare caz în parte. Se oprește tratamentul cu Kyprolis până la remisiunea sau la revenirea la nivelul inițial a hipertensiunii arteriale pulmonare și se va avea în vedere reinițierea potențială a acestuia pe baza evaluării raportului beneficiu/risc (vezi pct. 4.2).

Dispnee

Dispneea a fost raportată frecvent la pacienții tratați cu Kyprolis. Se evaluează dispneea pentru a exclude afecțiunile cardiopulmonare inclusiv insuficiență cardiacă și sindroame pulmonare. Se oprește tratamentul cu Kyprolis în cazul dispneei de grad 3 și 4 până la remisiune sau la revenirea la nivelul inițial și se va avea în vedere reinițierea potențială a acestuia pe baza evaluării raportului beneficiu/risc (vezi pct. 4.2 and 4.8).

Hipertensiune arterială

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

Kyprolis până la remisiune sau la revenirea la nivelul inițial și se va avea în vedere reinițierea potențială a acestuia pe baza evaluării raportului beneficiu/risc (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală acută

S-au raportat cazuri de insuficiență renală acută la pacienții tratați cu Kyprolis. Unele dintre aceste evenimente au dus la deces. Insuficiența renală acută a fost raportată mai frecvent la pacienții cu mielom multiplu avansat recidivat și refractar tratați cu Kyprolis în monoterapie. În studiile clinice de fază 3, incidența evenimentelor adverse de tip insuficiență renală acută a fost mai mare la subiecții cu clearance-ul creatininei la momentul inițial mai mic decât la subiecții cu clearance-ul creatininei la momentul inițial mai mare. Clearance-ul creatininei a fost stabil la majoritatea pacienților. Se monitorizează funcția renală cel puțin lunar sau conform ghidurilor de practică clinică, în special la pacienții cu un clearance al creatininei mai mic la momentul inițial. Se reduce doza sau se întrerupe administrarea, după caz (vezi pct. 4.2).

Sindrom de liză tumorală

S-au raportat cazuri de sindrom de liză tumorală (SLT), inclusiv care au dus la deces, la pacienții tratați cu Kyprolis. Pacienții cu încărcătură tumorală mare trebuie considerați ca având risc crescut de SLT. Trebuie asigurată hidratarea adecvată a pacienților înainte de administrarea Kyprolis în cadrul ciclului 1 de tratament și în cadrul ciclurilor ulterioare, după caz (vezi pct. 4.2). Medicamentele hipouricemice trebuie avute în vedere la pacienții cu risc înalt de apariție a SLT. Pacienții vor fi monitorizați pentru depistarea semnelor de SLT pe durata tratamentului, inclusiv prin determinări regulate ale nivelurilor serice de electroliți, și se vor aplica măsurile necesare. Se oprește tratamentul cu Kyprolis până la remisiunea SLT (vezi pct. 4.2).

Reacții determinate de administrarea în perfuzie

Reacțiile determinate de administrarea în perfuzie, inclusiv cele care pun în pericol viața, au fost raportate la pacienții tratați cu Kyprolis. Simptomele pot include febră, frisoane, artralgie, mialgie, hiperemie facială, edem facial, vărsături, slăbiciune, scurtarea respirației, hipotensiune arterială, sincopă, bradicardie, constricție toracică sau angină. Aceste reacții pot surveni imediat după sau în interval de până la 24 de ore după administrarea Kyprolis. Dexametazona se administrează înainte de Kyprolis în vederea reducerii incidenței și severității reacțiilor (vezi pct. 4.2).

Hemoragie și trombocitopenie

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

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

Evenimente tromboembolice venoase

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

Pacienții cu factori de risc pentru tromboembolism – inclusiv tromboză în antecedente – trebuie monitorizați îndeaproape. Trebuie acționat pentru reducerea la minimum a tuturor factorilor de risc modificabili (de exemplu fumatul, hipertensiunea arterială și hiperlipidemia). Este necesară precauție în cazul administrării concomitente a altor agenți care pot crește riscul de tromboză (de exemplu agenți eritropoietici sau terapie de înlocuire hormonală). Pacienții și medicii sunt sfătuiți să fie atenți la

semnele și simptomele de tromboembolism. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală dacă prezintă simptome cum sunt scurtarea respirației, durere în piept, hemoptizie, umflare sau dureri în brațe și picioare.

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

Toxicitate hepatică

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

Microangiopatie trombotică

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

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă

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

Reactivarea virusului hepatitei B (VHB)

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

Toți pacienții trebuie examinați pentru VHB înainte de începerea tratamentului cu carfilzomib. Pentru pacienții cu serologie pozitivă VHB, trebuie luată în considerare profilaxia cu antivirale. Aceștia trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor clinice și de laborator ale reactivării VHB în timpul și după încheierea tratamentului. Dacă este cazul, trebuie consultați experți în tratamentul infecției cu VHB. Nu se cunoaște siguranța reluării tratamentului cu carfilzomib după ce reactivarea VHB este controlată în mod corespunzător. Prin urmare, reluarea terapiei trebuie discutată cu experții în tratarea VHB.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă

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

Pacienții tratați cu carfilzomib trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor neurologice, cognitive sau de comportament nou apărute sau agravate de natură să sugereze apariția LMP ca parte a diagnosticului diferențial al afecțiunilor sistemului nervos central (SNC).

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

Contracepție

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

Conținutul în sodiu

Kyprolis 10 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

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

Kyprolis 30 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

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

Kyprolis 60 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

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

Conținut de ciclodextrină

Kyprolis 10 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

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

Kyprolis 30 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

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

Kyprolis 60 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Carfilzomib este metabolizat în principal prin activitatea peptidazei și epoxid hidrolazei și, în consecință, este puțin probabil ca profilul farmacocinetic al carfilzomib să fie influențat de administrarea concomitentă a inhibitorilor și inductorilor citocromului P450.

Studiile *in vitro* au arătat că utilizarea carfilzomib nu a indus activitatea CYP3A4 în culturile de hepatocite umane. Un studiu clinic în care s-a utilizat midazolam cu administrare orală ca medicament cu acțiune asupra CYP3A efectuat cu carfilzomib în doză de 27 mg/m² (perfuzie cu durată de 2-10 minute) a demonstrat că profilul farmacocinetic al midazolam nu a fost influențat de administrarea concomitentă a carfilzomib ceea ce arată că nu se așteaptă ca utilizarea carfilzomib să inhibe metabolizarea substratelor CYP3A4/5 și că nu este un inductor al CYP3A4 la subiecții umani. Nu s-au efectuat studii clinice cu doza de 56 mg/m². Cu toate acestea nu se cunoaște dacă carfilzomib este un inductor al CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 și 2B6 la concentrații terapeutice. Se recomandă prudență atunci când carfilzomib se asociază cu medicamente care sunt substrat pentru aceste enzime, cum sunt contraceptivele orale. Dacă pacienta utilizează contraceptive orale trebuie luate măsuri

eficace pentru evitarea sarcinii (vezi pct. 4.6 și citiți rezumatul caracteristicilor produsului actual pentru lenalidomidă) și trebuie folosită o metodă alternativă eficientă de contracepție.

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

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/Contracepție la bărbați și femei

Pacientele de sex feminin cu potențial fertil tratate cu Kyprolis (și/sau partenerii lor) trebuie să utilizeze măsuri de contracepție eficiente în timpul tratamentului și o lună după terminarea tratamentului.

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

Pacienții de sex masculin trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și 3 luni după tratament dacă partenera lor este gravidă sau este o femeie cu potențial fertil și nu utilizează măsuri eficiente de contracepție.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea carfilzomib la femeile gravide.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

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

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

teratogen al acesteia la om. Condițiile Programului de prevenire a sarcinilor pentru lenalidomidă trebuie îndeplinite de toți pacienții cu excepția cazurilor în care există dovezi solide că pacienta nu are potențial fertil. Citiți varianta actuală a rezumatului caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă fie carfilzomib sau metabolizii acestuia se excretă în laptele uman. Având în vedere proprietățile sale farmacologice nu se poate exclude un risc pentru sugari. În consecință, ca măsură de precauție, alăptarea este contraindicată în timpul utilizării Kyprolis și 2 zile după tratament.

Fertilitatea

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

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Kyprolis are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

În studiile clinice s-au observat fatigabilitate, amețeli, leșin, încetșoare a vederii, somnolență și/sau scădere a tensiunii arteriale. Pacienții tratați cu Kyprolis trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje în cazul în care apar oricare dintre aceste simptome.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

După dozele inițiale de 20 mg/m² carfilzomib, doza a fost crescută la 27 mg/m² în studiul PX-171-009 și la 56 mg/m² în studiul 2011-003 (vezi pct. 5.1). O comparație încrucișată privind reacțiile adverse survenite în brațul de tratament cu Kyprolis și dexametazonă (Kd) din studiul 2011-003 față de brațul în care s-a administrat Kyprolis, lenalidomidă și dexametazonă (KRd) al studiului PX-171-009 sugerează că este posibil să existe o relație între doză și următoarele reacții adverse: insuficiență cardiacă (Kd 8,2%, KRd 6,4%), dispnee (Kd 30,9%, KRd 22,7%), hipertensiune arterială (Kd 25,9%, KRd 15,8%) și hipertensiunea arterială pulmonară (Kd 1,3%, KRd 0,8%).

În studiul 20160275 (vezi pct. 5.1), în cadrul căruia administrarea Kyprolis în asociere cu daratumumab și cu dexametazonă (KdD) a fost comparată cu administrarea Kyprolis în asociere cu dexametazonă (Kd), decesele cauzate de evenimente adverse în intervalul de 30 de zile după ultima doză din orice tratament de studiu au survenit la 10% dintre pacienți în brațul de tratament cu KdD comparativ cu 5% dintre pacienți în brațul de tratament cu Kd. Infecțiile (5% față de 3%) au reprezentat cauza cea mai frecventă a decesului la pacienții din cele două brațe de tratament (KdD față de Kd). Riscul de apariție a evenimentelor adverse letale în timpul tratamentului a fost mai mare la subiecții cu vârsta ≥ 65 de ani. Evenimente adverse grave au fost raportate la 56% dintre pacienții din brațul de tratament cu KdD și la 46% dintre cei din brațul Kd. Cele mai frecvente evenimente adverse grave raportate în brațul de tratament cu KdD în comparație cu brațul de tratament cu Kd au fost:

anemie (2% față de 1%), diaree (2% față de 0%), pirexie (4% față de 2%), pneumonie (12% față de 9%), gripă (4% față de 1%), sepsis (4% față de 1%) și bronșită (2% față de 0%).

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate în cele ce urmează pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență (vezi Tabelul 6). Categoriile de frecvență au fost determinate pe baza ratelor brute ale incidenței reportate pentru fiecare reacție adversă într-o bază de date provenită din studiile clinice cumulate (n = 3878). Pentru fiecare categorie de aparate, sisteme și organe și de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 6. Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)
Tulburări acustice și vestibulare		Tinitus		
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă Infarct miocardic Fibrilație atrială Tahicardie Scăderea fracției de ejeecție Palpitații	Stop cardiac Cardiomiopatie Ischemie miocardică Pericardită Lichid pericardic Tahicardie ventriculară	
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Tromboză venoasă profundă Hipotensiune arterială Hiperemie facială tranzitorie	Criză hipertensivă Hemoragie	Urgență hipertensivă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee Tuse	Embolie pulmonară Edem pulmonar Epistaxis Durere orofaringiană Disfonie Respirație șuierătoare Hipertensiune arterială pulmonară	ARDS Insuficiență respiratorie acută Hemoragie pulmonară Pneumopatie interstițială Pneumonită	
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături Diaree Constipație Durere abdominală Greață	Hemoragie gastro-intestinală Dispepsie Durere dentară	Perforație gastro-intestinală Pancreatită acută	
Tulburări hepatobiliare		Creșterea nivelurilor alanin aminotransferazei Creșterea nivelurilor aspartat aminotransferazei Creșterea nivelurilor gamma-glutamilttransferazei Hiperbilirubinemie	Insuficiență hepatică Colestază	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie Prurit Eritem Hiperhidroză		Angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere de spate Artralgie Durere la nivelul extremităților Spasme musculare	Durere musculo-scheletică Durere toracică musculo-scheletică Durere osoasă Mialgie Slăbiciune musculară		

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

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

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Insuficiență cardiacă, infarct miocardic și ischemie miocardică

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

În studiul 20160275, incidența totală a tulburărilor cardiace (evenimente de orice grad și de toate gradele) la subgrupul de pacienți cu tulburări vasculare la momentul inițial sau hipertensiune arterială la momentul inițial a fost de 29,9% față de 19,8% (brațul KdD față de brațul Kd) și, respectiv, de 30,6% față de 18,1%. Pentru evenimentele cardiace letale, incidența a fost de 1,9% față de 0,0% (brațul KdD față de brațul Kd) și, respectiv, de 1,5% față de 0,0%. Niciun tip unic de eveniment cardiac nu a reprezentat diferența raportată între brațul KdD față de brațul Kd în subgrupul de pacienți cu tulburări vasculare la momentul inițial sau cu hipertensiune arterială la momentul inițial.

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

Dispnee

Dispneea a fost raportată la aproximativ 24% dintre subiecții înrolați în studiile clinice efectuate cu Kyprolis. Majoritatea reacțiilor adverse de tip dispnee au fost non-grave ($< 5\%$ dintre pacienți au

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

Hipertensiune arterială inclusiv crize hipertensive

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

Trombocitopenie

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

Tromboembolie venoasă

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

Insuficiență hepatică

Cazuri de insuficiență hepatică, inclusiv care au dus la deces, au fost raportate la $< 1\%$ dintre subiecții înrolați în studiile clinice efectuate cu Kyprolis. Pentru conduita clinică în cazul toxicității hepatice survenite în timpul tratamentului cu Kyprolis, vezi pct. 4.4.

Neuropatie periferică

Într-un studiu randomizat, deschis, multicentric, efectuat la pacienți tratați cu Kyprolis în doză de 20/56 mg/m² administrat în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute în asociere cu dexametazonă (Kd, n = 464) comparativ cu borteomib plus dexametazonă (Vd, n = 465), cazuri de neuropatie periferică de grad ≥ 2 au fost raportate la 7% dintre pacienții cu mielom multiplu recidivat din brațul de tratament Kd, comparativ cu 35% din brațul Vd la momentul analizei SG pre-planificate. În studiul 20160275, au fost raportate cazuri de neuropatie periferică de grad 2 și de grad mai mare la

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

Reacții cauzate de administrarea în perfuzie

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

Infecții de tract respirator

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

Afecțiuni maligne primare secundare

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

Infecții oportuniste

În studiul 20160275, au fost raportate infecții oportuniste în fiecare grup de tratament (9,4% în brațul de tratament cu KdD și 3,9% în brațul de tratament cu Kd). Infecțiile oportuniste care au apărut la $\geq 1\%$ dintre pacienții din brațul de tratament cu KdD au inclus infecție cu herpes zoster, candidoza orală, herpes oral și herpes simplex.

Reactivarea hepatitei B

În studiul 20160275, incidența reactivării hepatitei B a fost de 0,6% în brațul de tratament cu KdD față de 0% în brațul de tratament cu Kd.

Alte grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

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

În studiul 20160275, 47% din cei 308 pacienți care au primit KdD 20/56 mg/m² de două ori pe săptămână aveau vârsta ≥ 65 de ani. În brațul de tratament cu KdD al studiului, evenimentele adverse letale în timpul tratamentului au apărut la 6% dintre pacienții cu vârsta < 65 de ani și la 14% dintre pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani. În brațul de tratament cu Kd, aceste evenimente au apărut la 8% dintre pacienții cu vârsta < 65 de ani și la 3% dintre pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice, alți agenți antineoplazici, codul ATC: L01XG02

Mecanism de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

Administrarea intravenoasă a carfilzomib a dus la supresia activității similare chimotripsinei (CT-L) a proteazomului măsurată în sânge la 1 oră după prima doză. Dozele ≥ 15 mg/m² au indus constant inhibarea ($\geq 80\%$) activității CT-L a proteazomului. În plus, administrarea carfilzomib a dus la inhibarea subunităților de tip proteina 2 membrana latentă (LMP2 - *latent membrane protein 2*) și de tip complexul 1 endopeptidază multicatalitică (MECL1 - *multicatalytic endopeptidase complex-like 1*) ale imunoproteazomului care a variat între 26% -32% și, respectiv, 41% - 49%, pentru doza de 20 mg/m². Inhibarea proteazomului a fost menținută ≥ 48 ore după prima doză de carfilzomib în fiecare săptămână de administrare. Administrarea asociată cu lenalidomidă și dexametazonă nu a avut niciun impact asupra inhibării proteazomului.

Pentru doza mai mare, de 56 mg/m², a existat atât o inhibare mai mare a subunităților CT-L ($\geq 90\%$) comparativ cu dozele cuprinse între 15 și 20 mg/m², dar și o inhibare mai mare a altor subunități ale proteazomului (LMP7, MECL1 și LMP2). A existat o potențare de aproximativ 8%, 23% și 34% a inhibării subunităților LMP7, MECL1 și, respectiv, LMP2 cu doza de 56 mg/m² comparativ cu cea observată cu dozele între 15 și 20 mg/m². Carfilzomib a determinat o inhibare similară a proteazomului în cazul administrării în perfuzie cu durata între 2 și 10 minute și cu durata de 30 de minute cu cele două 2 doze (20 și 36 mg/m²) testate.

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

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

Acest studiu a evaluat Kyprolis în doză inițială de 20 mg/m², crescută la doza de 27 mg/m² în ziua 8 a ciclului 1 de tratament, administrată de două ori pe săptămână în 3 din 4 săptămâni, în perfuzie intravenoasă cu durată de 10 minute. Tratamentul cu Kyprolis a fost administrat timp de maximum 18 cicluri cu excepția cazurilor de întrerupere precoce a tratamentului din cauza apariției progresiei bolii sau a toxicității inacceptabile. Administrarea lenalidomidei și dexametazonei a putut continua până la apariția progresiei bolii sau a toxicității inacceptabile.

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

Statusul bolii și alte caracteristici la momentul inițial au fost bine echilibrate între cele două brațe de tratament, inclusiv vârsta (64 ani, interval 31 – 91 ani), sex (56% bărbați), scorul de performanță ECOG (48% cu scor de performanță 1), mutațiile genetice cu risc înalt, constând din subtipurile genetice t(4; 14), t(14; 16) sau deleția 17p în ≥ 60% din celulele plasmaticice (13%), mutațiile genetice cu risc necunoscut care au inclus subiecți ale căror rezultate nu au fost colectate sau analizate (47%), și stadiul III de boală conform ISS la momentul inițial (20%). Subiecții au fost tratați anterior cu 1 până la 3 linii de tratament (mediana 2), inclusiv tratamentul anterior cu bortezomib (66%), talidomidă (44%) și lenalidomidă (20%).

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

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

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

KRd = Kyprolis, lenalidomidă și dexametazonă; Rd = lenalidomidă și dexametazonă; SFP = supraviețuire fără progresia bolii; RR = rată de risc; ÎÎ = interval de încredere; SG = supraviețuire globală; RRG = rată de răspuns global; RCs = răspuns complet strict; RC = răspuns complet; RPFb = răspuns parțial foarte bun; RP = răspuns parțial; IMWG = Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (*International Myeloma Working Group*);

EBMT = Societatea Europeană pentru transfuzii și transplant medular (*European blood and marrow transplantation*)

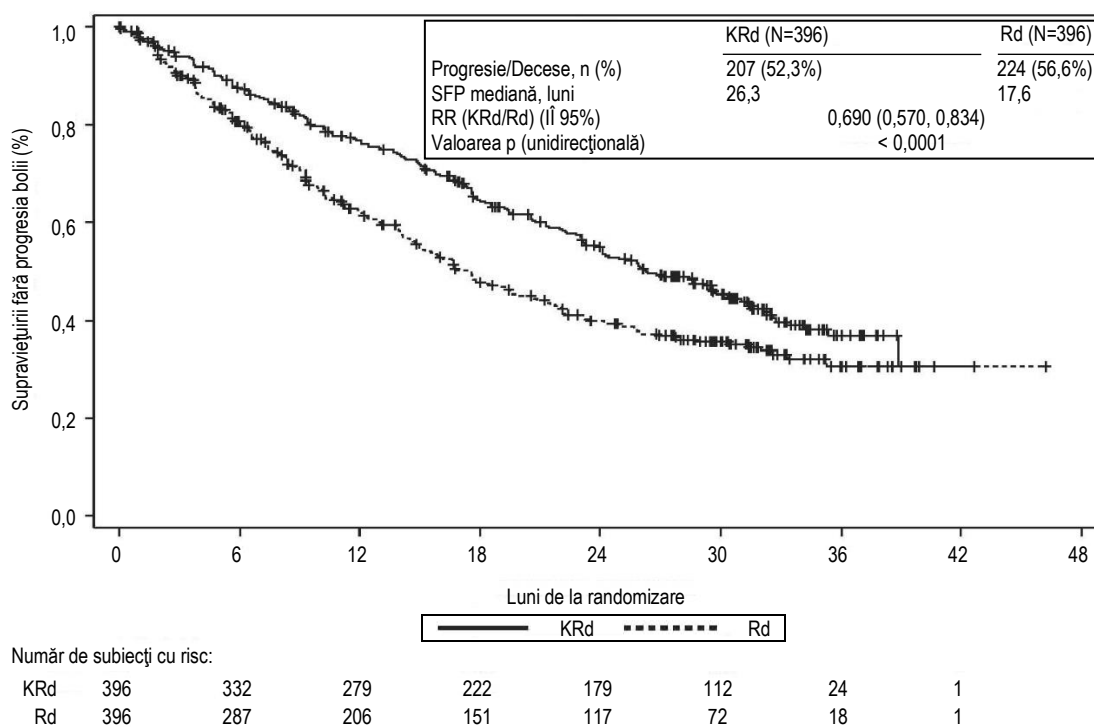
^a. Conform determinării de un Comitet independent de recenzie care a folosit criteriile standard IMWG/EBMT pentru răspunsul obiectiv

^b. Semnificativ statistic

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

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

Figura 1. Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii la pacienți cu mielom multiplu recidivat^a



GRH0241RO v1

KRd = Kyprolis, lenalidomidă și dexametazonă; Rd = lenalidomidă, dexametazonă; SFP = supraviețuire fără progresia bolii; RR = rata de risc; Î = interval de încredere; IMWG = Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (*International Myeloma Working Group*); EBMT = Grupul European pentru transfuzii și transplant medular (*European blood and marrow transplantation*)

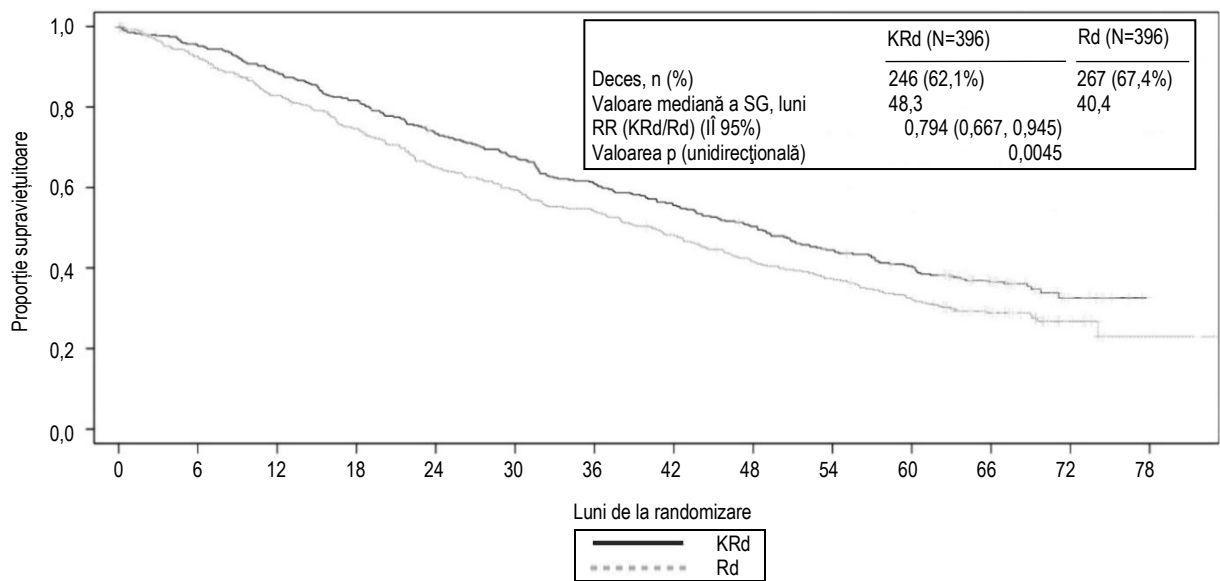
Observație: Rezultatele privind răspunsul și progresia bolii au fost determinate folosind criteriile standard de răspuns obiectiv IMWG/EBMT.

^a. Studiul PX-171-009

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

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

Figura 2. Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală în mielom multiplu recidivat^a



Număr de subiecți cu risc:

KRd	396	369	343	316	282	259	232	211	190	166	149	88	22	0
Rd	396	356	313	281	243	220	199	176	149	133	113	69	20	3

KRd = Kyprolis, lenalidomidă și dexametazonă; Rd = lenalidomidă și dexametazonă; SG = supraviețuire globală; RR = rata de risc; ÎI = interval de încredere

^a. Studiul PX-171-009

Pacienții tratați cu KRd au raportat îmbunătățirea stării generale de sănătate, cu scoruri mai mari pentru Starea generală de sănătate/Calitatea vieții comparativ cu Rd pe durata a 18 cicluri de tratament (valoarea P unidirecțională = 0,0001) măsurate cu ajutorul chestionarului EORTC QLQ-C30, un instrument validat în mielom multiplu.

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

Siguranța și eficacitatea Kyprolis au fost evaluate într-un studiu de fază 3 randomizat, deschis, multicentric, efectuat cu Kyprolis și dexametazonă (Kd) comparativ cu bortezomib și dexametazonă (Vd). În total, au fost înrolați și randomizați 929 pacienți cu mielom multiplu recidivat sau refractar tratați anterior cu 1 - 3 linii de tratament (464 în brațul de tratament cu Kd; 465 în brațul de tratament cu Vd).

Acest studiu a evaluat Kyprolis în doză inițială de 20 mg/m², crescută la doza de 56 mg/m² în ziua 8 a ciclului 1 de tratament, administrată de două ori pe săptămână în 3 din 4 săptămâni, în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute până la apariția progresiei bolii sau a toxicității inacceptabile.

Pacienții randomizați în brațul de tratament cu Vd au putut primi bortezomib fie intravenos (n = 108) fie subcutanat (n = 357). Pacienții care au întrunit următoarele criterii au fost excluși din studiu: valori ale clearance-ului creatininei < 15 ml/min, insuficiență cardiacă congestivă conform clasificării NYHA clasa III - IV, infarct miocardic survenit în ultimele 4 luni sau fracție de ejecție ventriculară stângă (FEVS) < 40%. Criteriile de includere în studiu au permis înrolarea pacienților tratați anterior cu carfilzomib (n = 3) sau bortezomib (n = 502) dacă aceștia au avut cel puțin răspuns parțial (RP) la terapia anterioară cu un inhibitor al proteazomului, nu au întrerupt terapia cu inhibitor al proteazomului din cauza toxicității și au avut o pauză de cel puțin 6 luni fără tratament cu inhibitor al proteazomului după ultima doză administrată.

Caracteristicile demografice și inițiale ale pacienților înrolați în studiul 2011-003 au fost echilibrate între cele două brațe de tratament, inclusiv în ceea ce privește tratamentul anterior cu bortezumib (54%), tratamentul anterior cu lenalidomidă (38%), caracterul refractar la tratamentul cu lenalidomidă (25%), vârsta (65 ani, interval 30-89 ani), sexul (51% bărbați), scorul de performanță ECOG (45% cu scor de performanță 1), mutațiile genetice cu risc înalt, constând din subtipurile genetice t(4;14) sau t(14;16) la 10% sau mai mult din plasmocitele verificate, sau deleția 17p la nivelul a $\geq 20\%$ din plasmocite (23%), mutațiile genetice cu risc necunoscut, care au inclus subiecți ale căror rezultate nu au fost colectate sau analizate (9%) și stadiul III de boală conform ISS la momentul inițial (24%).

Rezultatele studiului 2011-003 sunt rezumate în tabelul 8.

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

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

Kd = Kyprolis și dexametazonă; Vd = bortezumib și dexametazonă; Î = interval de încredere; NE = nu poate fi estimat; RR = rată de risc; RRG = rată de răspuns global; RC = răspuns complet; RPFb = răspuns parțial foarte bun

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

^b. Semnificativ statistic

^c. Răspunsul global este definit ca obținerea celui mai bun răspuns global de tip RP, RPFb, RC sau RCs

^d. Semnificativ statistic, valoare p unidirecțională = 0,0005

^e. Semnificativ statistic, valoare p unidirecțională = 0,0001

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

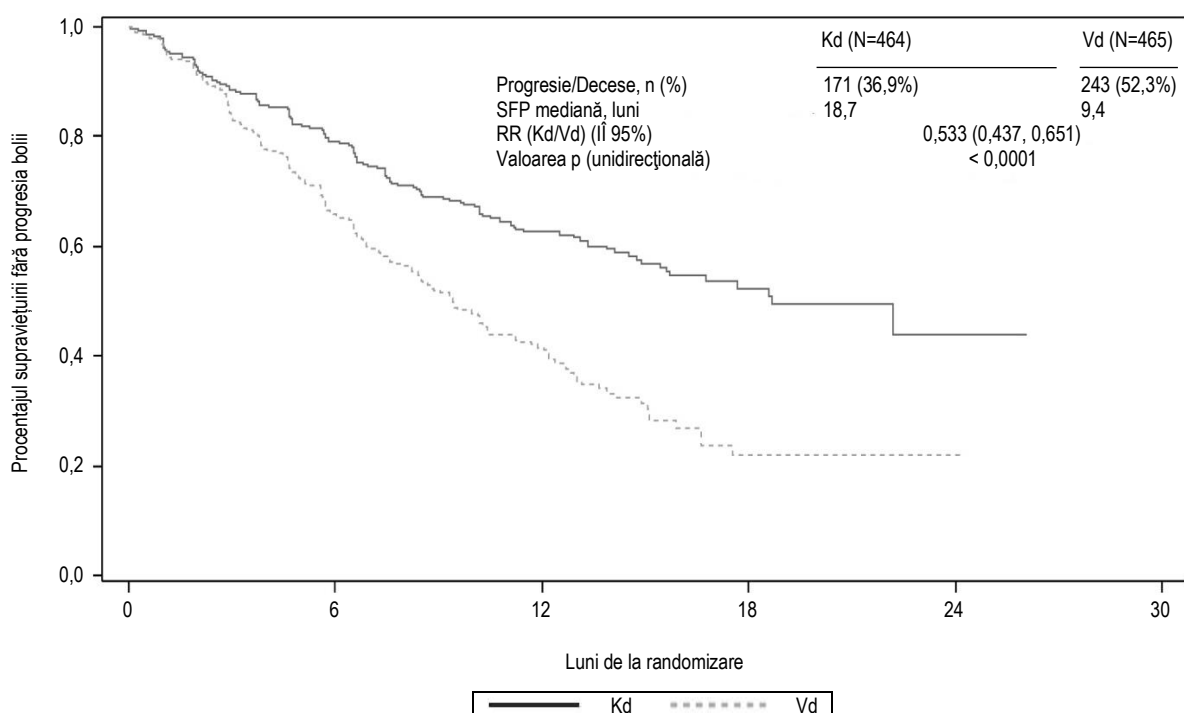
Rezultate similare în privința SFP au fost observate în cazul pacienților tratați anterior cu bortezumib (RR 0,56, Î 95%: 0,44 - 0,73) și al celor netratați anterior cu bortezumib (RR 0,48, Î 95%: 0,36 - 0,66).

Beneficiul în privința SFP al tratamentului cu Kd a fost observat constant în toate subgrupurile, inclusiv pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani (n = 143), pacienți cu mutații genetice cu risc înalt (n = 210) și pacienții cu valori inițiale ale clearance-ului creatininei între 30 și < 50 ml/min (n = 128).

În cazul pacienților tratați anterior cu bortezumib (54%), durata mediană a SFP a fost de 15,6 luni în brațul de tratament cu Kd față de 8,1 luni în cel de tratament cu Vd (RR = 0,56, Î 95%: 0,44 – 0,73), iar RRG a fost de 71,2% față de 60,3%.

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

Figura 3. Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii conform evaluării IRC (populație cu intenție de tratament) în studiul 2011-003



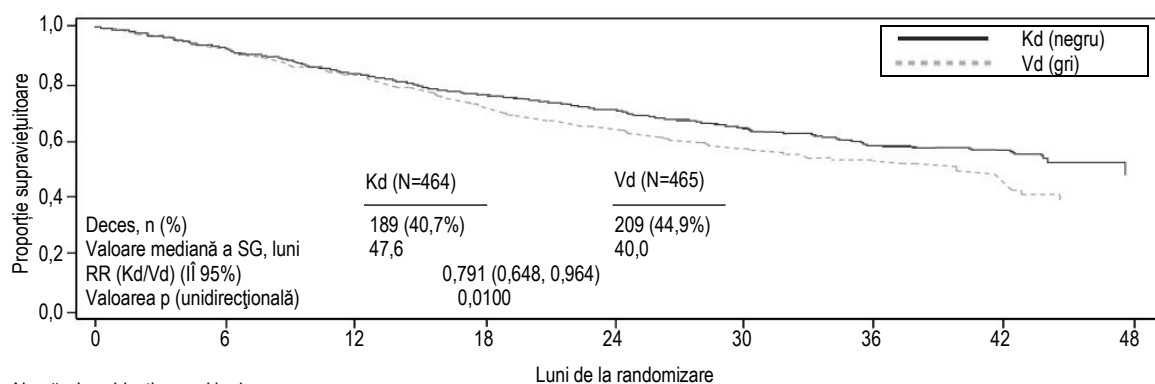
Număr de subiecți expuși la risc

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

Kd = Kyprolis și dexametazonă; Vd = bortezomib și dexametazonă; SFP = supraviețuire fără progresia bolii; RR = rata de risc; Î = interval de încredere

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

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



Număr de subiecți expuși la risc

	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 și dexametazonă; Vd = bortezomib și dexametazonă; SG = supraviețuire globală; RR = rata de risc; Î = interval de încredere

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

Siguranța și eficacitatea Kyprolis au fost evaluate într-un studiu de superioritate de fază 3 randomizat, deschis, multicentric, efectuat cu Kyprolis cu daratumumab și dexametazonă (KdD) comparativ cu Kyprolis și dexametazonă (Kd). În total, au fost înrolați și randomizați 466 de pacienți cu mielom multiplu recidivat sau refractar tratați anterior cu 1 - 3 linii de tratament într-un raport de randomizare de 2:1 (312 în brațul de tratament cu KdD și 154 în brațul de tratament cu Kd).

În brațele de tratament cu KdD și cu Kd, Kyprolis a fost evaluat în doză inițială de 20 mg/m², crescută la doza de 56 mg/m² în ziua 8 a ciclului 1 de tratament, administrată de două ori pe săptămână în 3 din 4 săptămâni, în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute.

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

Caracteristicile demografice și inițiale au fost, în general, consistente între cele două brațe, incluzând sexul (57,5% bărbați), rasa (78,5% subiecți albi), vârsta (64 de ani, interval 29-84 de ani), tratamentul anterior cu bortezomib (90%), mutații genetice cu risc ridicat, refractare la bortezomib (29%), constând din subtipurile genetice t (4; 14), t (14; 16) sau deleții 17p (16%) și mutații genetice cu risc necunoscut care au inclus subiecți cu rezultate neefectuate, eșuate sau în cantitate insuficientă (51%). O proporție mai mică de subiecți au avut vârsta ≥ 75 de ani în grupul KdD (9,0%) decât în grupul Kd (14,3%). Subiecții au avut o mediană (interval) de 2,0 (1 până la 4) linii anterioare de tratament. Un procent mai mare de subiecți au suferit un transplant anterior în grupul KdD (62,5%) comparativ cu grupul Kd (48,7%). Doar 1 pacient din brațul de tratament cu KdD a urmat terapie anterioară cu anticorpi monoclonali împotriva CD38.

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

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

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

KdD = Kyprolis cu dexametazonă și daratumumab; Kd = Kyprolis și dexametazonă; Î = interval de încredere; NE = nu poate fi estimat; RR = rată de risc; RRG = rată de răspuns global; RC = răspuns complet; RPFB = răspuns parțial foarte bun; BRM[-]RC = răspuns complet cu boală reziduală minimă negativă (sau fără).

^a. Aceste criterii au fost determinate de un Comitet independent de recenzie folosind criteriile de răspuns ale IMWG

^b. Semnificativ statistic

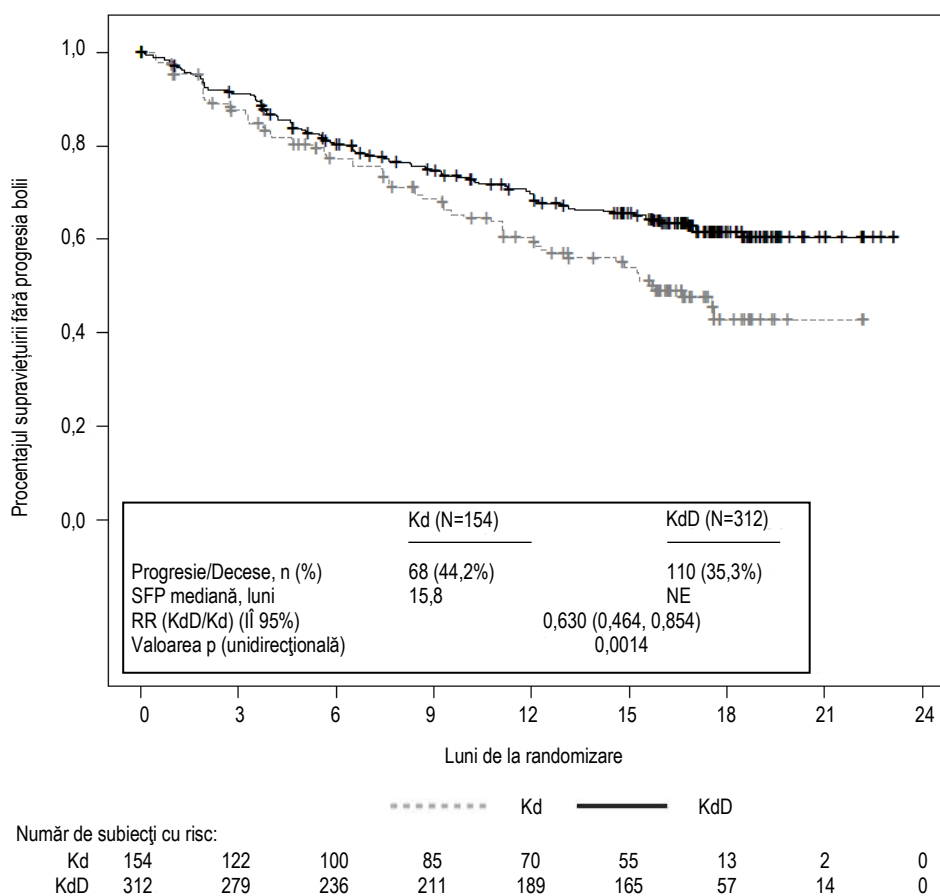
^c. Răspunsul global este definit ca obținerea celui mai bun răspuns global de tip RP, RPFB, RC sau mai bun
Data limită a colectării de date pentru analiza primară: 14 iulie 2019

La momentul analizei primare de SFP, studiul a demonstrat o îmbunătățire a SFP în brațul de tratament cu KdD în comparație cu brațul de tratament cu Kd (rata de risc [RR] = 0,630; Î 95%: 0,464, 0,854; $p = 0,0014$), ceea ce reprezintă o reducere cu 37% a riscului de progresie a bolii sau de deces la pacienții tratați cu KdD. Durata mediană a SFP nu a putut fi estimată pentru brațul de tratament cu KdD și a fost de 15,8 luni în brațul de tratament cu Kd.

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

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

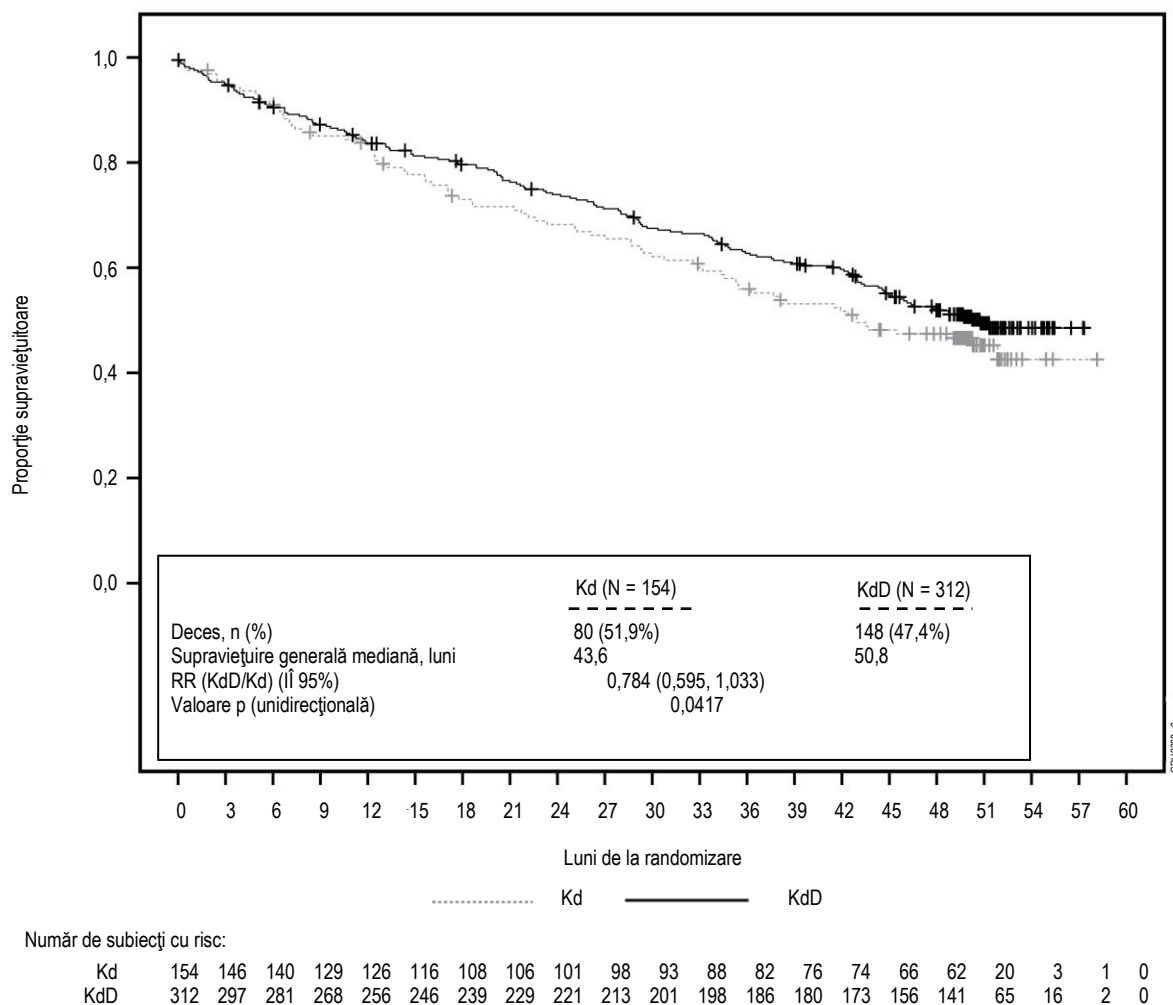
Figura 5. Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii conform evaluării IRC (populație cu intenție de tratament) în studiul 20160275



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

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

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



Kyprolis în monoterapie la pacienți cu mielom multiplu recidivat și refractar

Experiență clinică suplimentară este provenită din utilizarea Kyprolis în monoterapie la pacienți cu mielom multiplu recidivat și refractar. Studiul PX-171-011 a fost un studiu deschis, randomizat de fază 3 (N = 315; a fost necesar ca pacienții să fi primit anterior ≥ 3 terapii). Pacienții înrolați în studiul PX-171-011 au primit anterior mai multe tratamente și au avut niveluri mai mici ale funcției de organ și medulare comparativ cu cei înrolați în studiul PX-171-009. PX-171-011 a evaluat Kyprolis în monoterapie și un braț comparator (corticosteroizi și ciclofosfamida). Studiul nu a atins criteriul de evaluare principal de eficacitate de a demonstra superioritatea administrării Kyprolis în monoterapie față de brațul de control în ceea ce privește supraviețuirea generală (RR = 0,975 [ÎI 95%: 0,760, 1,249]). PX-171-003A1 a fost un studiu de fază 2 cu un singur braț (N = 266; a fost necesar ca pacienții să fi primit anterior ≥ 2 terapii), care a atins criteriul de evaluare principal de eficacitate al IRC-RRG evaluat (22,9%).

Electrofiziologie cardiacă

O evaluare a posibilelor efecte ale carfilzomib asupra funcției cardiace a fost efectuată prin analiza, pe calea citirii oarbe centrale, triplicării EKG la 154 subiecți cu malignități avansate, inclusiv mielom multiplu. Efectul carfilzomib asupra repolarizării cardiace utilizând intervalul QT și corecția Fridericia (interval QTcF) și analiza relației concentrație-QTc nu arată un semnal clar al unui efect corelat cu doza. Limita superioară a intervalului de încredere 95% (ÎI) unidirecțional pentru efectul predictibil asupra QTcF la C_{max} a fost de 4,8 msec. Utilizând corecția Bazett (interval QTcB), limita superioară a

intervalului de încredere 95% (ÎÎ) unidirecțional pentru efectul predictibil asupra QTcB la C_{max} a fost de 5,9 msec.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Kyprolis la toate subgrupele de copii și adolescenți în mielom multiplu (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Valoarea C_{max} și ASC după o perfuzie intravenoasă cu durata între 2 și 10 minute a unei doze de 27 mg/m² au fost de 4232 ng/ml și, respectiv, de 379 ng•hr/ml. După doze repetate de 15 și 20 mg/m² Kyprolis, expunerea sistemică (ASC) și timpul de înjumătățire plasmatică au fost similare în zilele 1 și 15 sau 16 ale ciclului 1 de tratament, sugerând că nu a existat o acumulare sistemică a carfilzomib. La doze între 20 și 56 mg/m², a existat o creștere dependentă de doză a expunerii.

O perfuzie cu durata de 30 de minute s-a asociat cu valori similare ale timpului de înjumătățire plasmatică și ASC, însă cu valori de 2-3 ori mai mici ale C_{max} comparativ cu cele observate cu o perfuzie cu durata între 2-10 minute a aceleiași doze. După administrarea în perfuzie cu durata de 30 de minute a dozei de 56 mg/m², valoarea ASC (948 ng•hr/ml) a fost de aproximativ 2,5 ori mai mare decât cea observată cu doza de 27 mg/m², iar valoarea C_{max} (2079 ng/ml) a fost mai mică față de cea observată în cazul administrării a 27 mg/m² în perfuzie cu durata între 2-10 minute.

Distribuție

Valoarea medie a volumului de distribuție la starea de echilibru corespunzătoare unei doze de 20 mg/m² de carfilzomib a fost de 28 l. În cazul testelor *in vitro*, legarea carfilzomib de proteinele din plasma umană a fost în medie de 97% pentru un interval de concentrații variind între 0,4 și 4 micromolar.

Metabolizare

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

Eliminare

După administrarea intravenoasă a dozelor ≥ 15 mg/m², carfilzomib a fost rapid eliminat din circulația sistemică, timpul de înjumătățire plasmatică fiind ≤ 1 oră în ziua 1 a ciclului 1 de tratament. Eliminarea sistemică a variat între 151 și 263 l/oră, și a depășit circulația hepatică, sugerând eliminarea în mare parte extrahepatică a carfilzomib. Carfilzomib este eliminat în principal prin metabolizare, urmată de excreția metaboliților acestuia în urină.

Grupe speciale de pacienți

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

Insuficiență hepatică

Un studiu de farmacocinetică a evaluat 33 de pacienți cu afecțiuni maligne avansate recidivate sau progresive (tumori solide; n = 31 sau afecțiuni hematologice maligne; n = 2), care au avut funcție hepatică normală (bilirubină \leq limita superioară a valorilor normale [LSVN]; aspartat aminotransferază [ASAT] \leq LSVN, n = 10), insuficiență hepatică ușoară (bilirubină $>$ 1-1,5 \times LSVN sau ASAT $>$ LSVN, dar bilirubina \leq LSVN, n = 14), sau insuficiență hepatică moderată (bilirubină $>$ 1,5-3 \times LSVN, orice valoare a ASAT, n = 9). Farmacocinetica carfilzomib nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (bilirubină $>$ 3 \times LSVN și orice valoare a ASAT). Kyprolis, în monoterapie, a fost administrat intravenos în decurs de 30 de minute în doză de 20 mg/m² în zilele 1 și 2 și 27 mg/m² în zilele 8, 9, 15 și 16 ale ciclului 1. Dacă a fost tolerată, pacienților li s-a administrat o doză inițială de 56 mg/m² în ciclul 2. Starea funcției hepatice la momentul inițial nu a avut un efect pronunțat asupra expunerii sistemice totale (ASC_{final}) la carfilzomib după administrarea în doză unică sau în doze repetate (procentele mediei geometrice a ASC_{final} la doza de 27 mg/m² administrată în ciclul 1, ziua 16 pentru insuficiență renală ușoară și moderată comparativ cu funcția hepatică normală au fost 144,4% și, respectiv, 126,1%, iar la doza de 56 mg/m² administrată în ciclul 2, ziua 1 au fost 144,7% și 121,1%). Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată la momentul inițial, având toți tumori solide, a existat o incidență mai mare a tulburărilor funcției hepatice, a evenimentelor adverse cu grad \geq 3 și a evenimente adverse grave, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală (vezi pct 4.2).

Insuficiență renală

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

Primul studiu a fost efectuat la 50 de pacienți cu mielom multiplu cu funcție renală normală (ClCr $>$ 80 ml/min, n = 12), cu insuficiență renală ușoară (ClCr 50-80 ml/min, n = 12), moderată (ClCr 30-49 ml/min, n = 10) și severă (ClCr $<$ 30 ml/min, n = 8) și la pacienți cu dializă cronică (n = 8). Kyprolis, în monoterapie, a fost administrat intravenos în decurs de 2 până la 10 minute, la doze de până la 20 mg/m². Datele de farmacocinetică au fost colectate de la pacienți după administrarea dozei de 15 mg/m² în ciclul 1 și 20 mg/m² în ciclul 2. Al doilea studiu a fost efectuat la 23 pacienți cu mielom multiplu recidivat cu clearance-ul creatininei \geq 75 ml/min (n = 13) și pacienți cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care necesită dializă (n = 10). Datele de farmacocinetică s-au colectat de la pacienți după administrarea unei doze de 27 mg/m² sub formă de perfuzie timp de 30 minute, în ciclul 1, ziua 16 și 56 mg/m² în ciclul 2, ziua 1.

Rezultatele din ambele studii arată că starea funcției renale nu a avut un efect pronunțat asupra expunerii la carfilzomib după administrarea de doze unice sau repetate. Procentele mediei geometrice a ASC_{final} la doza de 15 mg/m² administrată în ciclul 1, ziua 1 pentru insuficiența renală ușoară, moderată, severă și dializă cronică, comparativ cu funcția renală normală au fost 124,36%, 111,07%, 84,73% și, respectiv, 121,72%. Procentele mediei geometrice a ASC_{final} la doza de 27 mg/m² administrată în ciclul 1, ziua 16 și la doza de 56 mg/m² administrată în ciclul 2, ziua 1 pentru BRST comparativ cu funcția renală normală au fost 139,72% și, respectiv, 132,75%. În primul studiu, metabolitul M14, un fragment de peptidă și metabolitul circulant preponderent, a crescut de 2 și 3 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă, și, respectiv, de 7 ori la pacienții care necesită dializă (pe baza ASC_{final}). În al doilea studiu, expunerile pentru M14 au fost mai mari (aproximativ de 4 ori) la subiecții cu BRST decât la subiecții cu funcție renală normală. Acest metabolit nu are activități biologice cunoscute. Evenimente adverse grave legate de înrăutățirea funcției renale au fost mai frecvente la pacienții cu disfuncție renală inițială (vezi pct 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Maimuțele care au primit o doză unică în bolus intravenos de carfilzomib de 3 mg/kg (care corespunde la 36 mg/m² și este similara dozei recomandate la om de 27 mg/m² în funcție de suprafața corporală) au prezentat hipotensiune arterială, creșterea frecvenței cardiace și creșterea nivelurilor serice ale troponinei T. Administrarea repetată în bolus intravenos a carfilzomib \geq 2 mg/kg/doză la șobolani și 2 mg/kg/doză la maimuțe folosind scheme de administrare similare celor utilizate în practica clinică au dus la decese prin toxicități survenite la nivelul sistemelor cardiovascular (insuficiență cardiacă, fibroză cardiacă, acumularea pericardică de lichid, hemoragie/degenerare cardiacă), gastrointestinal (necroză/hemoragie), renal (glomerulonefropatie, necroză tubulară, disfuncție) și pulmonar (hemoragie/inflamație). Doza de 2 mg/kg/doză la șobolani este aproximativ jumătate din doza recomandată la om de 27 mg/m² în funcție de suprafața corporală. Doza cea mai mare care produce efecte toxice non-severe de 0,5 mg/kg la maimuțe a produs inflamație interstițială la nivelul rinichilor însoțită de ușoară glomerulopatie și ușoară inflamație cardiacă. Aceste rezultate s-au raportat la o doză de 6 mg/m² care este mai mică decât doza la om de 27 mg/m².

Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea cu carfilzomib. Nu s-au observat efecte asupra țesuturilor sistemului reproducător în timpul studiilor de toxicitate de administrare repetată timp de 28 de zile la șobolani și maimuțe sau în studiile de evaluare a toxicității cronice cu durata de 6 luni la șobolan și de la 9 luni la maimuțe. Carfilzomib a provocat toxicitate embriofetală la femele de iepure gestante în doze mai mici decât cele utilizate la pacienții tratați cu dozele recomandate. Carfilzomib administrat femelelor de șobolan gestante în perioada de organogeneză nu a fost teratogen în doze de până la 2 mg/kg/zi care este aproximativ jumătate din doza recomandată la om de 27 mg/m² în funcție de greutatea corporală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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

6.2 Incompatibilități

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

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

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon cu pulbere (nedeschis)

3 ani.

Soluție reconstituită

S-a demonstrat că soluțiile reconstituite în uz din flacon, seringă sau pungă cu soluție perfuzabilă intravenos își menține stabilitatea fizico-chimică timp de 24 de ore la temperaturi de 2°C – 8°C sau timp de 4 ore la 25°C. Intervalul de timp între reconstituire și administrare nu trebuie să depășească 24 de ore.

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Kyprolis 10 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă transparentă de tip I de 10 ml, închis cu dop elastomeric laminat cu fluoropolimeri și o capsă de aluminiu cu capac de plastic de tip flip off de culoare albastru deschis.

Kyprolis 30 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă transparentă de tip I de 30 ml, închis cu dop elastomeric laminat cu fluoropolimeri și o capsă de aluminiu cu capac de plastic de tip flip off de culoare portocaliu.

Kyprolis 60 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă transparentă de tip I de 50 ml, închis cu dop elastomeric laminat cu fluoropolimeri și o capsă de aluminiu cu capac de plastic de tip flip off de culoare violet.

Cutie cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții generale

Carfilzomib este un agent citotoxic. Prin urmare, trebuie să procedați cu atenție în timpul manipulării și pregătirii Kyprolis. Se recomandă utilizarea mănușilor și a altor echipamente de protecție.

Reconstituirea și pregătirea pentru administrare intravenoasă

Flacoanele Kyprolis nu conțin conservanți antimicrobieni și sunt destinate pentru utilizare unică. Trebuie respectate tehnicile aseptice adecvate.

Soluția reconstituită conține carfilzomib în concentrație de 2 mg/ml. Citiți în întregime instrucțiunile de pregătire înainte de reconstituire:

1. Calculați doza (mg/m²) și numărul de flacoane de Kyprolis necesare folosind suprafața corporală a pacientului la momentul începerii tratamentului. Pacienții cu suprafața corporală mai mare de 2,2 m² trebuie să primească o doză bazată pe o valoare a suprafeței corporale egală cu 2,2 m². Pentru modificări ale greutateii corporale ≤ 20% nu sunt necesare ajustări ale dozei.
2. Scoateți flaconul din frigider chiar înaintea utilizării.
3. Utilizați numai un ac de mărimea 21 G sau mai mult (ac cu diametru exterior de 0,8 mm sau mai mic) pentru a reconstitui fiecare flacon în condiții aseptice, injectând lent 5 ml (pentru flaconul de 10 mg), 15 ml (pentru flaconul de 30 mg) sau 29 ml (pentru flaconul de 60 mg) de apă pentru preparate injectabile prin dop și îndreptând soluția spre PERETELE FLACONULUI pentru a diminua formarea de spumă.
4. Rotiți și/sau răsturnați flaconul cu blândețe timp de aproximativ 1 minut sau până la dizolvarea completă. NU AGITAȚI FLACONUL. Dacă se formează spumă, lăsați soluția să se liniștească în flacon până spuma dispăre (aproximativ 5 minute) și soluția se limpezește.

5. Înainte de administrare inspectați vizual soluția pentru depistarea particulelor și a modificărilor de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede, incoloră până la ușor gălbuie și nu trebuie administrată dacă prezintă particule și modificări de culoare.
6. Soluția nefolosită și rămasă în flacon trebuie aruncată.
7. Kyprolis poate fi administrat direct prin perfuzie intravenoasă sau opțional în pungă IV. A nu se administra prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.
8. În cazul administrării în pungă IV, utilizați numai un ac de mărimea 21 G sau mai mult (ac cu diametru exterior de 0,8 mm sau mai mic) pentru a extrage doza calculată din flacon și introduceți-o în pungă IV de 50 ml sau 100 ml care conține soluție de glucoză 5% pentru preparate injectabile.

Eliminare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Olanda

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Irlanda

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kyprolis 10 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
carfilzomib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține carfilzomib 10 mg.
După reconstituire, 1 ml de soluție conține carfilzomib 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Eter betadexsulfobutil sodic, acid citric anhidru (E330), hidroxid de sodiu. Pentru informații suplimentare citiți prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

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

Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1060/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kyprolis 10 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
carfilzomib
IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kyprolis 30 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
carfilzomib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține carfilzomib 30 mg.
După reconstituire, 1 ml de soluție conține carfilzomib 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Eter betadexsulfobutil sodic, acid citric anhidru (E330), hidroxid de sodiu. Pentru informații suplimentare citiți prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

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

Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1060/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kyprolis 30 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
carfilzomib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține carfilzomib 30 mg.
După reconstituire, 1 ml de soluție conține carfilzomib 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

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

Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1060/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kyprolis 60 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
carfilzomib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține carfilzomib 60 mg.
După reconstituire, 1 ml de soluție conține carfilzomib 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Eter betadexsulfobutil sodic, acid citric anhidru (E330), hidroxid de sodiu. Pentru informații suplimentare citiți prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

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

Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1060/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kyprolis 60 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
carfilzomib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține carfilzomib 60 mg.
După reconstituire, 1 ml de soluție conține carfilzomib 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

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

Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1060/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

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

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Kyprolis și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Kyprolis
3. Cum să utilizați Kyprolis
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kyprolis
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kyprolis și pentru ce se utilizează

Kyprolis este un medicament care conține substanța activă carfilzomib.

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

Kyprolis este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu care au primit anterior cel puțin un tratament pentru această afecțiune. Mielomul multiplu este un cancer al celulelor denumite plasmocite (un tip de celule albe din sânge).

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

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Kyprolis

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

Trebuie să citiți prospectul tuturor medicamentelor pe care le luați împreună cu Kyprolis ca să înțelegeți informațiile referitoare la acestea.

Nu utilizați Kyprolis dacă sunteți alergic la carfilzomib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

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

- Probleme cu inima, inclusiv antecedente de durere în piept (angină), infarct miocardic, bătăi neregulate ale inimii, hipertensiune arterială sau dacă ați luat vreodată medicamente pentru tratamentul unei probleme de inimă
- Probleme cu plămâni, inclusiv antecedente de scurtare a respirației atunci când nu faceți nimic sau când vă mișcați (dispnee)
- Probleme cu rinichii, inclusiv pierderea funcției acestora (insuficiență renală) sau dacă ați efectuat vreodată ședințe de dializă
- Probleme cu ficatul, inclusiv antecedente de hepatită, ficat gras sau dacă vi s-a spus vreodată că ficatul dumneavoastră nu funcționează așa cum trebuie
- Sângerări neobișnuite, inclusiv apariția rapidă a vânătăilor, sângerărilor dintr-o leziune, cum este o tăietură, care durează mai mult ca de obicei până la oprire; sau sângerări interne, cum sunt tuse cu sânge, vărsături cu sânge, materii fecale de culoare neagră sau sânge roșu strălucitor în fecale; sau sângerări în creier care duc la amorțirea sau paralizia bruscă a feței, picioarelor sau brațelor pe o parte, dureri severe de cap apărute brusc sau dificultăți de vedere sau dificultăți în vorbire sau înghițire. Aceasta poate arăta că aveți un număr redus de plachete în sânge (celule care ajută la coagularea sângelui)
- Ați avut anterior cheaguri de sânge în vene
- Umflare sau dureri la nivelul picioarelor sau brațelor (care pot fi un simptom de cheaguri sanguine în venele profunde ale picioarelor sau brațelor), dureri de piept sau scurtarea respirației (care pot fi un simptom al cheagurilor de sânge în plămâni)
- Orice altă boală importantă pentru care ați fost internat în spital sau pentru care ați primit orice tratament medicamentos.

Probleme la care trebuie să fiți atent

Trebuie să fiți atent la anumite simptome în timpul tratamentului cu Kyprolis pentru a reduce riscul de apariție a oricăror probleme. Kyprolis poate agrava anumite probleme sau poate provoca reacții adverse grave, care pot fi letale, cum sunt probleme cu inima, probleme cu plămâni, probleme cu rinichii, sindrom de liză tumorală (o afecțiune care pune viața în pericol și care apare când celulele canceroase se distrug și eliberează conținutul lor în circuitul sanguin), reacții la administrarea în perfuzie a Kyprolis, apariția unor vânătăi sau sângerări neobișnuite (inclusiv sângerări interne), cheaguri de sânge în vene, probleme cu ficatul, anumite boli de sânge și o boală neurologică denumită sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR). Vezi „Probleme la care trebuie să fiți atent” la pct. 4.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați suferit de sau dacă suspectați că suferiți de o infecție cu virusul hepatitei B. Motivul este faptul că acest medicament ar putea cauza reactivarea virusului hepatitei B. Medicul dumneavoastră vă va examina pentru a depista semnele acestei infecții înainte, în timpul și la o perioadă de timp după tratamentul cu acest medicament. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă resimțiți o stare de oboseală agravată sau dacă observați îngălbenirea pielii sau a regiunii albe a ochilor.

În orice moment în timpul administrării tratamentului sau după încheierea acestuia, spuneți imediat medicului sau asistentei medicale dacă: experimentați vedere încețoșată, pierderea vederii sau vedere dublă, dificultăți de vorbire, slăbiciune într-un braț sau picior, schimbare a modului în care mergeți sau probleme cu echilibrul, amorțeală persistentă, scăderea sensibilității sau pierderea sensibilității, pierderea memoriei sau confuzie. Toate acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni cerebrale grave și potențial letale, cunoscute sub denumirea de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). Dacă

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

Kyprolis împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ orice medicamente achiziționate fără prescripție medicală, cum sunt vitamine sau remedii din plante.

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

Sarcina și alăptarea

Femei care utilizează Kyprolis

Nu luați Kyprolis dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau dacă încercați să rămâneți gravidă. Tratamentul cu Kyprolis nu a fost evaluat la gravide. În timpul tratamentului cu Kyprolis și 30 de zile după oprirea tratamentului, trebuie să utilizați o metoda adecvată de prevenire a sarcinii pentru a vă asigura că nu rămâneți gravidă. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală despre metode corespunzătoare de contracepție.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Kyprolis, anunțați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

Nu luați Kyprolis dacă alăptați. Nu se cunoaște dacă Kyprolis trece în lapte la om.

Se așteaptă ca lenalidomida să aibă efecte nocive la copilul nenăscut. Deoarece Kyprolis este utilizat împreună cu lenalidomidă trebuie să respectați programul de prevenire a sarcinii (vezi prospectul pentru lenalidomidă pentru informații despre prevenirea sarcinii și discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală).

Barbați care utilizează Kyprolis

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În timpul tratamentului cu Kyprolis este posibil să vă confrunțați cu stări de oboseală, amețeli, leșin și/sau scăderea valorilor tensiunii arteriale. Acestea pot reduce capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă aveți aceste simptome.

Kyprolis conține sodiu

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

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

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

Kyprolis conține ciclodextrină

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

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

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

3. Cum să utilizați Kyprolis

Kyprolis vă va fi administrat de un medic sau de o asistentă medicală. Doza va fi calculată în funcție de înălțimea și de greutatea dumneavoastră (suprafața corporală). Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va stabili doza de Kyprolis pe care o veți primi.

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

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

Majoritatea pacienților vor primi tratament atât timp cât boala lor se îmbunătățește sau rămâne stabilă. Cu toate acestea, tratamentul cu Kyprolis poate fi oprit și dacă vă confrunțați cu reacții adverse care nu pot fi rezolvate.

De asemenea, împreună cu Kyprolis veți primi fie lenalidomidă și dexametazonă, daratumumab și dexametazonă, fie numai dexametazonă. Se poate să primiți și alte medicamente.

Dacă vi se administrează mai mult Kyprolis decât trebuie

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

Probleme la care trebuie să fiți atent

Unele reacții adverse pot fi grave. Spuneți cât mai repede medicului dumneavoastră dacă vă confrunțați cu oricare dintre aceste simptome:

- Dureri în piept, scurtarea respirației sau dacă apare umflarea picioarelor, care ar putea fi simptome de probleme cu inima
- Respirație dificilă, inclusiv scurtarea respirației atunci când nu faceți nimic sau când vă mișcați sau tuse (dispnee), accelerarea respirației, senzația că nu puteți inspira suficient aer, respirație șuierătoare sau tuse, care pot fi semne de efecte toxice la nivelul plămânilor
- Creșterea foarte mare a valorilor tensiunii arteriale, dureri intense în piept, durere intensă de cap, confuzie, încețoșarea vederii, greață și vărsături sau anxietate severă, care ar putea fi semnele unei probleme denumite criză hipertensivă
- Scurtarea respirației în cazul efectuării unor activități zilnice sau când nu faceți nimic, bătăi dezordonate ale inimii, puls accelerat, oboseală, amețeli și senzație de leșin, care pot fi semne ale unei probleme de sănătate denumite hipertensiune arterială pulmonară
- Umflarea gambelor, picioarelor sau mâinilor, pierderea poftei de mâncare, eliminarea unei cantități mai mici de urină sau rezultate anormale ale testelor de sânge, care pot fi simptomele unor probleme cu rinichii sau insuficiență renală
- O reacție adversă denumită sindrom de liză tumorală, care poate fi cauzată de distrugerea rapidă a celulelor afectate de cancer și poate provoca bătăi dezordonate ale inimii, insuficiență renală sau rezultate anormale ale testelor de sânge
- Febră, frisoane sau tremurături, dureri de articulații, durere de mușchi, înroșirea sau umflarea feței, buzelor, limbii și/sau a gâtului care poate provoca dificultăți de respirație sau înghițire (angioedem), stare de slăbiciune, scurtarea respirației, valori scăzute ale tensiunii arteriale, leșin, ritm cardiac scăzut, senzația de presiune în piept sau durere în piept pot să apară ca reacții determinate de administrarea în perfuzie
- Apariția unor vânătăi sau sângerări neobișnuite, cum este o tăietură, care durează mai mult ca de obicei până la oprirea sângerării; sau sângerări interne, cum sunt tuse cu sânge, vărsături cu sânge, materii fecale de culoare neagră sau sânge roșu strălucitor în fecale; sau sângerări în creier care duc la amorțirea sau paralizia bruscă a feței, picioarelor sau brațelor pe o parte, dureri severe de cap apărute brusc sau dificultăți de vedere sau dificultăți în vorbire sau înghițire
- Umflare sau dureri la nivelul picioarelor sau brațelor (care pot fi un simptom de cheaguri sanguine în venele profunde ale picioarelor sau brațelor), dureri de piept sau scurtarea respirației (care pot fi un simptom al cheagurilor de sânge în plămâni)
- Îngălbenirea pielii și ochilor (icter), durere sau umflarea abdomenului, greață sau vărsături care pot fi simptome de probleme hepatice inclusiv insuficiență hepatică. Dacă ați suferit vreodată de o infecție cu virusul hepatitei B, tratamentul cu acest medicament poate provoca reactivarea infecției cu hepatita B
- Sângerări, vânătăi, slăbiciune, confuzie, febră, greață, vărsături și diaree și insuficiență renală acută, care pot fi semne ale unei boli a sângelui cunoscute sub denumirea de microangiopatie trombotică
- Dureri de cap, confuzie, convulsii (crize), pierderea vederii și valori înalte ale tensiunii arteriale (hipertensiune arterială), care ar putea fi simptome ale unei afecțiuni neurologice cunoscute sub denumirea de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR).

Alte reacții adverse posibile

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Infecție gravă a plămânilor (pneumonie)
- Infecții ale căilor respiratorii (infecții ale căilor aeriene)
- Nivel redus de trombocite, care poate provoca apariția rapidă a vânătăilor sau sângerărilor (trombocitopenie)
- Nivel redus de celule albe din sânge, care poate provoca scăderea capacității de combatere a infecțiilor și se poate asocia cu febră
- Nivel redus de celule roșii din sânge (anemie) care poate provoca oboseală și fatigabilitate

- Rezultate modificate ale testelor de sânge (scăderea nivelurilor de potasiu din sânge, creșterea nivelurilor din sânge de creatinină)
- Scăderea apetitului alimentar
- Imposibilitatea de a adormi (insomnie)
- Durere de cap
- Amorțeală, furnicături sau scăderea sensibilității la nivelul mâinilor și/sau picioarelor
- Amețeli
- Creșterea valorilor tensiunii arteriale (hipertensiune arterială)
- Scurtarea respirației
- Tuse
- Diaree
- Greață
- Constipație
- Vărsături
- Durere de stomac
- Durere de spate
- Durere de articulații
- Durere la nivelul membrelor, mâinilor sau picioarelor
- Spasme musculare
- Febră
- Frisoane
- Umflarea mâinilor, picioarelor sau gambelor
- Senzație de slăbiciune
- Oboseală (fatigabilitate)

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Reacții cauzate de administrarea în perfuzie
- Insuficiență cardiacă și probleme cardiace inclusiv bătăi rapide, puternice sau dezordonate ale inimii
- Atac de cord
- Probleme ale rinichilor, inclusiv insuficiență renală
- Cheaguri de sânge la nivelul venelor (tromboză venoasă profundă)
- Senzație de căldură extremă
- Cheaguri de sânge la nivelul plămânilor
- Acumularea de lichid la nivelul plămânilor
- Respirație șuierătoare
- Infecții grave inclusiv infecție a sângelui (sepsis)
- Infecție pulmonară
- Probleme cu ficatul inclusiv creșterea nivelului enzimelor hepatice în sânge
- Simptome similare gripei (gripă)
- Reactivarea virusului varicelei (zona zoster) care poate provoca erupții trecătoare pe piele și durere (herpes zoster)
- Infecții de tract urinar (infecții ale structurilor care transportă urina)
- Tuse care poate include senzație de presiune sau durere în piept, nas înfundat (bronsită)
- Durere de gât
- Inflamație a nasului și gâtului
- Secreții nazale, congestie nazală sau strănut
- Infecții virale
- Infecție la nivelul stomacului și intestinului (gastroenterită)
- Sângerare la nivelul stomacului și intestinului gros
- Modificări ale rezultatelor testelor de sânge (scăderea nivelurilor de sodiu, magneziu, proteine, calciu sau fosfat din sânge, creșterea nivelurilor de calciu, acid uric, potasiu, bilirubină, proteină C-reactivă sau zahăr din sânge)
- Deshidratare

- Anxietate
- Stare de confuzie
- Încețoșarea vederii
- Cataractă
- Scăderea valorilor tensiunii arteriale (hipotensiune arterială)
- Sângerări nazale
- Modificare a vocii sau răgușeală
- Indigestie
- Durere de dinți
- Erupecii trecătoare pe piele
- Durere osoasă, durere de mușchi, durere în piept
- Slăbiciune a mușchilor
- Durere de mușchi
- Mâncărimi ale pielii
- Înroșirea pielii
- Intensificarea transpirației
- Durere
- Durere, umflare, iritație sau disconfort la locul unde vi s-a administrat injecția în venă
- Țuit în urechi (tinitus)
- O senzație generală de boală sau disconfort

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Sângerare la nivelul plămânilor
- Inflamare a intestinului gros produsă de bacteria denumită Clostridium difficile
- Reacție alergică la Kyprolis
- Insuficiența mai multor organe
- Reducerea cantității de sânge care ajunge la nivelul inimii
- Sângerări la nivelul creierului
- Accident vascular-cerebral
- Respirație dificilă, respirație rapidă și/sau extremități ale degetelor și buze ușor albastre (sindromul de detresă respiratorie acută)
- Inflamarea membranei care acoperă inima (pericardită), simptome care pot include durere în spatele osului din dreptul inimii, care uneori se poate simți la nivelul gâtului sau umerilor, însoțită uneori de febră
- Acumularea de lichid la nivelul membranei care acoperă inima (efuziune pericardică), cu simptome care includ durere la nivelul pieptului sau presiune și scurtarea respirației
- Staționarea secreției de bilă din ficat (colestază), care poate provoca mâncărimi ale pielii, îngălbenirea pielii, urină foarte închisă la culoare și scaune foarte deschise la culoare
- Perforație la nivelul sistemului digestiv
- Infecție cu citomegalovirus
- Reactivarea infecției cu hepatita B (inflamația virală a ficatului)
- Inflamația pancreasului

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Kyprolis

Kyprolis va fi păstrat în farmacie.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Soluția reconstituită trebuie să fie limpede, incoloră până la ușor gălbuie și nu trebuie administrată dacă prezintă particule și modificări de culoare.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kyprolis

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

Cum arată Kyprolis și conținutul ambalajului

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

Fiecare cutie conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Fabricantul

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pentru reconstituirea și pregătirea Kyprolis pulbere pentru soluție perfuzabilă în vederea administrării intravenoase

Carfilzomib este un agent citotoxic. Prin urmare, trebuie să procedați cu atenție în timpul manipulării și pregătirii Kyprolis. Se recomandă utilizarea mănușilor și a altor echipamente de protecție.

Flacoanele Kyprolis nu conțin conservanți antimicrobieni și sunt destinate pentru utilizare unică. Trebuie respectate tehnicile aseptice adecvate.

Soluția reconstituită conține carfilzomib în concentrație de 2 mg/ml. Citiți în întregime instrucțiunile de pregătire înainte de reconstituire:

1. Calculați doza (mg/m^2) și numărul de flacoane de Kyprolis necesare folosind suprafața corporală a pacientului la momentul începerii tratamentului. Pacienții cu suprafață corporală mai mare de $2,2 \text{ m}^2$ trebuie să primească o doză bazată pe o valoare a suprafeței corporale egală cu $2,2 \text{ m}^2$. Pentru modificări ale greutății corporale $\leq 20\%$ nu sunt necesare ajustări ale dozei.
2. Scoateți flaconul din frigider chiar înaintea utilizării.
3. Utilizați numai un ac de mărimea 21 G sau mai mult (ac cu diametru exterior de 0,8 mm sau mai mic) pentru a reconstitui fiecare flacon în condiții aseptice, injectând lent 5 ml (pentru flaconul de 10 mg), 15 ml (pentru flaconul de 30 mg) sau 29 ml (pentru flaconul de 60 mg) de apă pentru preparate injectabile prin dop și îndreptând soluția spre PERETELE FLACONULUI pentru a diminua formarea de spumă.
4. Rotiți și/sau răsturnați flaconul cu blândețe timp de aproximativ 1 minut sau până la dizolvarea completă. NU AGITAȚI FLACONUL. Dacă se formează spumă, lăsați soluția să se liniștească în flacon până spuma dispare (aproximativ 5 minute) și soluția se limpezește.
5. Înainte de administrare inspectați vizual soluția pentru depistarea particulelor și a modificărilor de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede, incoloră până la ușor gălbuie și nu trebuie administrată dacă prezintă particule și modificări de culoare.
6. Soluția nefolosită și rămasă în flacon trebuie aruncată.
7. Kyprolis poate fi administrat direct prin perfuzie intravenoasă sau opțional în pungă IV. A nu se administra prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.
8. În cazul administrării în pungă IV, utilizați numai un ac de mărimea 21 G sau mai mult (ac cu diametru exterior de 0,8 mm sau mai mic) pentru a extrage doza calculată din flacon și introduceți-o în pungă IV de 50 ml sau 100 ml care conține soluție de glucoză 5% pentru preparate injectabile.

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

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