

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kyprolis 10 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
Kyprolis 30 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
Kyprolis 60 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Kyprolis 10 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder 10 mg carfilzomib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hvert hætteglas indeholder 37 mg natrium.
Hvert hætteglas indeholder 500 mg cyclodextrin (betadexsulfobutylethernatrium).

Kyprolis 30 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder 30 mg carfilzomib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hvert hætteglas indeholder 109 mg natrium.
Hvert hætteglas indeholder 1.500 mg cyclodextrin (betadexsulfobutylethernatrium).

Kyprolis 60 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder 60 mg carfilzomib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hvert hætteglas indeholder 216 mg natrium.
Hvert hætteglas indeholder 3.000 mg cyclodextrin (betadexsulfobutylethernatrium).

Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 2 mg carfilzomib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til offwhite lyofiliseret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kyprolis i kombination med daratumumab og dexamethason, med lenalidomid og dexamethason eller med dexamethason alene er indiceret til behandling af voksne patienter med myelomatose, der har fået mindst én tidligere behandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Kyprolis skal superviseres af en læge med erfaring i kræftbehandling.

Dosering

Dosis beregnes ved hjælp af patientens legemsoverfladeareal (BSA) ved *baseline*. Patienter med BSA over 2,2 m² skal have en dosis, der er baseret på et BSA på 2,2 m². Det er ikke nødvendigt at justere dosis ved vægtændringer mindre end eller lig med 20 %.

Kyprolis i kombination med lenalidomid og dexamethason

Ved kombination med lenalidomid og dexamethason administreres Kyprolis intravenøst som en 10-minutters infusion to dage i træk hver uge i tre uger (dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16) efterfulgt af en 12-dages hvileperiode (dag 17 til 28) som vist i tabel 1. Hver periode på 28 dage anses for at være en behandlingscyklus.

Kyprolis administreres med en initialdosis på 20 mg/m² (maksimumdosis 44 mg) på dag 1 og 2 i cyklus 1. Hvis dosis tolereres, forhøjes den til 27 mg/m² (maksimumdosis 60 mg) på dag 8 i cyklus 1. Fra cyklus 13 udelades doserne af Kyprolis på dag 8 og 9.

Behandlingen kan fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Behandling med Kyprolis kombineret med lenalidomid og dexamethason i mere end 18 cyklusser skal baseres på en individuel vurdering af fordele kontra risici, da der er begrænsede data vedrørende carfilzomibs tolerabilitet og toksicitet efter 18 cyklusser (se pkt. 5.1).

Kyprolis administreres i kombination med lenalidomid 25 mg oralt på dag 1-21, og dexamethason administreres som 40 mg oralt eller intravenøst på dag 1, 8, 15 og 22 i 28-dages-cyklusserne. En passende reduktion af initialdosis af lenalidomid bør overvejes i henhold til anbefalingerne i det gældende produktresumé for lenalidomid, for eksempel hos patienter med nedsat nyrefunktion ved *baseline*. Dexamethason skal administreres 30 minutter til 4 timer inden Kyprolis.

Tabel 1. Kyprolis i kombination med lenalidomid og dexamethason

	Cyklus 1										
	Uge 1			Uge 2			Uge 3			Uge 4	
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23-28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexamethason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg dagligt									-	-
	Cyklus 2-12										
	Uge 1			Uge 2			Uge 3			Uge 4	
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23-28
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexamethason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg dagligt									-	-

	Cyklus 13 og fremefter										
	Uge 1			Uge 2			Uge 3			Uge 4	
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23-28
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexamethason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg dagligt									-	-

^a. Infusionstiden er 10 minutter og forbliver den samme under hele behandlingen

Kyprolis i kombination med dexamethason

Ved kombination med dexamethason administreres Kyprolis intravenøst som en 30-minutters infusion to dage i træk hver uge i tre uger (dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16) efterfulgt af en 12-dages hvileperiode (dag 17 til 28) som vist i tabel 2. Hver periode på 28 dage anses for at være en behandlingscyklus.

Kyprolis administreres med en initialdosis på 20 mg/m² (maksimumdosis 44 mg) på dag 1 og 2 i cyklus 1. Hvis dosis tolereres, forhøjes den til 56 mg/m² (maksimumdosis 123 mg) på dag 8 i cyklus 1.

Behandlingen kan fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Når Kyprolis kombineres med dexamethason alene, administreres dexamethason som 20 mg oralt eller intravenøst på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i cyklusserne på 28 dage. Dexamethason skal administreres 30 minutter til 4 timer inden Kyprolis.

Tabel 2. Kyprolis i kombination med dexamethason alene

	Cyklus 1											
	Uge 1			Uge 2			Uge 3			Uge 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23	Dag 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Cyklus 2 og alle efterfølgende cyklusser											
	Uge 1			Uge 2			Uge 3			Uge 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23	Dag 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a. Infusionstiden er 30 minutter og forbliver den samme under hele behandlingen

Kyprolis i kombination med daratumumab og dexamethason

Ved kombination med daratumumab og dexamethason administreres Kyprolis intravenøst som en 30-minutters infusion to dage i træk hver uge i tre uger (dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16) efterfulgt af en 12-dages hvileperiode (dag 17 til 28) som vist i tabel 3. Hver periode på 28 dage anses for at være en behandlingscyklus.

Kyprolis administreres med en initialdosis på 20 mg/m² (maksimumdosis 44 mg) på dag 1 og 2 i cyklus 1. Hvis dosis tolereres, forhøjes den til 56 mg/m² (maksimumdosis 123 mg) på dag 8 i cyklus 1.

Behandlingen kan fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Dexamethason administreres som 20 mg oralt eller intravenøst på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16, og 40 mg oralt eller intravenøst på dag 22 i hver 28-dages cyklus. For patienter > 75 år administreres 20 mg dexamethason oralt eller intravenøst ugentligt efter den første uge. Dexamethason skal administreres 30 minutter til 4 timer inden Kyprolis.

Daratumumab kan administreres intravenøst eller subkutant.

Hvis daratumumab administreres intravenøst, skal det administreres som en dosis på 16 mg/kg faktisk legemsvægt med en opdelt dosis på 8 mg/kg på dag 1 og 2 i cyklus 1. Derefter administreres daratumumab som 16 mg/kg en gang om ugen på dag 8, 15 og 22 i cyklus 1, på dag 1, 8, 15 og 22 i cyklus 2 og derefter hver 2. uge i 4 cyklusser (cyklus 3 til 6) og så hver 4. uge i resten af cyklusserne eller indtil sygdomsprogression.

Alternativt kan daratumumab administreres subkutant med en dosis på 1.800 mg på dag 1, 8, 15 og 22 i cyklus 1, på dag 1, 8, 15 og 22 i cyklus 2 og derefter hver 2. uge i 4 cyklusser (cyklus 3 til 6) og så hver 4. uge i resten af cyklusserne eller indtil sygdomsprogression.

Se produktresuméet for daratumumab for yderligere oplysninger vedrørende brugen af den subkutane formulering.

På dage, hvor der administreres mere end ét af disse lægemidler, er den anbefalede rækkefølge af administration som følger: dexamethason, lægemidler før infusion for daratumumab (se punktet *Samtidige behandlinger*), carfilzomib, daratumumab og lægemidler efter infusion for daratumumab (se punktet *Samtidige behandlinger*).

For yderligere oplysninger om administration, se produktresuméerne til daratumumab og dexamethason.

Tabel 3. Kyprolis i kombination med dexamethason og daratumumab

	Cyklus 1											
	Uge 1			Uge 2			Uge 3			Uge 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23	Dag 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenøst ELLER subkutant)												
i.v. administration (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
s.c. administration (mg)	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-

	Cyklus 2											
	Uge 1			Uge 2			Uge 3			Uge 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23	Dag 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenøst ELLER subkutant)												
i.v. administration (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
s.c. administration (mg)	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-
	Cyklus 3-6											
	Uge 1			Uge 2			Uge 3			Uge 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23	Dag 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenøst ELLER subkutant)												
i.v. administration (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
s.c. administration (mg)	1.800	-	-	-	-	-	1.800	-	-	-	-	-
	Cyklus 7 og alle efterfølgende cyklusser											
	Uge 1			Uge 2			Uge 3			Uge 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23	Dag 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenøst ELLER subkutant)												
i.v. administration (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
s.c. administration (mg)	1.800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a. Infusionstiden er 30 minutter og forbliver den samme under hele behandlingen

^b. For patienter > 75 år administreres dexamethason som 20 mg oralt eller intravenøst ugentligt efter den første uge.

Samtidige behandlinger

For at reducere risikoen for reaktivering af herpes zoster skal antiviral profylakse overvejes hos patienter, der behandles med Kyprolis (se pkt. 4.8).

Tromboseprofylakse anbefales til patienter, der behandles med Kyprolis i kombination med daratumumab og dexamethason, med lenalidomid og dexamethason eller med dexamethason alene, og skal baseres på en vurdering af patientens underliggende risici og kliniske status. Der henvises til de gældende produktresuméer for lenalidomid og dexamethason hvad angår andre samtidige medicinske behandlinger, der kan være behov for, for eksempel anvendelse af profylakse mod mavesyrerelaterede forstyrrelser.

Hos patienter, der behandles med Kyprolis i kombination med daratumumab og dexamethason, skal der administreres lægemidler før infusion for at reducere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner med daratumumab.

For yderligere oplysninger om samtidige lægemidler, herunder lægemidler før og efter infusion, se produktresuméet til daratumumab.

Hydrering, væske- og elektrolytmonitorering

Adækvat hydrering er nødvendig inden administration af doser i cyklus 1, især hos patienter, der har stor risiko for tumorlysesyndrom eller nyretoksicitet. Alle patienter skal monitoreres for tegn på volumenoverbelastning, og væskebehovet skal tilpasses den enkelte patient. Den samlede væskemængde kan justeres som klinisk indiceret hos patienter med hjerteinsufficiens ved *baseline* eller med risiko for hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).

Den anbefalede hydrering omfatter både orale væsker (30 ml/kg/dag i 48 timer inden dag 1 i cyklus 1) og intravenøse væsker (250-500 ml passende intravenøs væske før hver dosis i cyklus 1). Der gives yderligere 250-500 ml intravenøs væske efter behov efter administration af Kyprolis i cyklus 1. Oral og/eller intravenøs hydrering skal fortsætte efter behov i de efterfølgende cyklusser.

Ved administration i kombination med intravenøs daratumumab er der ikke behov for oral og/eller intravenøs hydrering på dage, hvor der gives intravenøs daratumumab.

Serumkalium skal monitoreres månedligt eller oftere under behandling med Kyprolis, alt efter klinisk indikation og afhængigt af de kaliumniveauer, der er målt inden behandlingens start, samtidigt givne behandlinger (fx lægemidler, der vides at øge risikoen for hypokaliæmi) og associerede komorbiditeter.

Anbefalede dosisændringer

Dosis skal ændres på baggrund af Kyprolis' toksicitet. Den anbefalede håndtering og dosisændringer vises i tabel 4. Dosisreduktioner vises i tabel 5.

Tabel 4. Dosisændringer under behandling med Kyprolis

Hæmatologisk toksicitet	Anbefalet håndtering
<ul style="list-style-type: none"> Absolut neutrofilital $< 0,5 \times 10^9/l$ (se pkt. 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Stop dosering <ul style="list-style-type: none"> Fortsæt med samme dosisniveau, hvis tallet kommer tilbage på $\geq 0,5 \times 10^9/l$ Følg samme anbefalinger som ovenfor ved efterfølgende fald til $< 0,5 \times 10^9/l$ og overvej 1 dosisniveaureduktion ved genstart af Kyprolis^a
<ul style="list-style-type: none"> Febril neutropeni Absolut neutrofilital $< 0,5 \times 10^9/l$ og en oral temperatur $> 38,5^\circ C$ eller to målinger i træk på $> 38,0^\circ C$ i løbet af 2 timer 	<ul style="list-style-type: none"> Stop dosering Genoptag med samme dosisniveau, hvis absolut neutrofilital vender tilbage til niveauet ved <i>baseline</i>, og feberen svinder
<ul style="list-style-type: none"> Trombocytital $< 10 \times 10^9/l$ eller tegn på blødning med trombocytopeni (se pkt. 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Stop dosering <ul style="list-style-type: none"> Fortsæt med samme dosisniveau, hvis tallet stiger til $\geq 10 \times 10^9/l$, og/eller blødningen kontrolleres Følg samme anbefalinger som ovenfor ved efterfølgende fald til $< 10 \times 10^9/l$ og overvej 1 dosisniveaureduktion ved genstart af Kyprolis^a
Ikke-hæmatologisk toksicitet (renal)	Anbefalet håndtering
<ul style="list-style-type: none"> Serumkreatinin lig med eller større end $2 \times baseline$, eller Kreatininclearance < 15 ml/min (eller kreatininclearance falder til $\leq 50\%$ af <i>baseline</i>) eller behov for dialyse (se pkt. 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Stop dosering og fortsæt med monitorering af nyrefunktion (serumkreatinin eller kreatininclearance) <ul style="list-style-type: none"> Kyprolis skal genoptages, når nyrefunktionen er bedret til inden for 25% af <i>baseline</i>; overvej genoptagelse med 1 dosisniveaureduktion^a For patienter i dialyse, der får Kyprolis, skal dosen administreres efter dialysen
Anden ikke-hæmatologisk toksicitet	Anbefalet håndtering
<ul style="list-style-type: none"> Alle andre ikke-hæmatologiske toksiciteter grad 3 eller 4 (se pkt. 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Stop, indtil det er svundet eller returneret til <i>baseline</i>-niveau Overvej at genstarte næste planlagte behandling med 1 dosisniveaureduktion^a

^a. Se tabel 5 vedrørende dosisreduktion

Tabel 5. Dosisreduktioner for Kyprolis

Regimen	Kyprolis-dosis	Første reduktion af Kyprolis-dosis	Anden reduktion af Kyprolis-dosis	Tredje reduktion af Kyprolis-dosis
Kyprolis, lenalidomid og dexamethason	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^a	—
Kyprolis og dexamethason	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a
Kyprolis, daratumumab og dexamethason	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

Bemærk: Infusionstiden for Kyprolis forbliver uændret i forbindelse med dosisreduktion(er)

^a. Kyprolis skal seponeres, hvis symptomerne ikke svinder

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion deltog i Kyprolis-dexamethason-kombinationsstudier, men blev udelukket fra Kyprolis-lenalidomid-kombinationsstudier. Der findes således kun begrænsede data for Kyprolis i kombination med lenalidomid og dexamethason hos patienter med kreatininclearance (CrCL) < 50 ml/min. En passende reduktion af initialdosis af lenalidomid hos patienter med nedsat nyrefunktion ved *baseline* bør overvejes i overensstemmelse med anbefalingerne i produktresuméet for lenalidomid.

Baseret på de tilgængelige farmakokinetiske data anbefales justering af initialdosis af Kyprolis ikke til patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion ved *baseline* eller patienter i kronisk dialyse (se pkt. 5.2). I kliniske fase 3-studier var forekomsten af akut nyreinsufficiens dog højere hos patienter med lavere kreatininclearance ved *baseline* end hos patienter med højere kreatininclearance ved *baseline*.

Nyrefunktionen skal vurderes ved behandlingsstart og monitoreres mindst hver måned eller i henhold til accepterede retningslinjer for klinisk praksis, især hos patienter med lav kreatininclearance ved *baseline* (CrCL < 30 ml/min). Dosis bør justeres på passende vis på baggrund af toksicitet (se tabel 4). Der er kun begrænsede data vedrørende virkning og sikkerhed hos patienter med kreatininclearance < 30 ml/min ved *baseline*.

Da clearance af Kyprolis ved dialyse ikke er undersøgt, skal lægemidlet administreres efter dialyse.

Nedsat leverfunktion

Patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion blev udelukket fra studier af Kyprolis i kombination med lenalidomid plus dexamethason og dexamethason alene.

Kyprolis' farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Baseret på de tilgængelige farmakokinetiske data anbefales justering af initialdosis ikke til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Der er dog rapporteret højere forekomst af leverfunktionsanomalier, bivirkninger \geq grad 3 og alvorlige bivirkninger hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion ved *baseline* sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Leverenzymers og bilirubin skal vurderes ved behandlingsstart med carfilzomib og monitoreres månedligt under behandlingen uanset værdierne ved *baseline*, og dosis justeres på passende vis på baggrund af toksicitet (se tabel 4). Patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion skal have særlig bevågenhed set i lyset af de meget begrænsede data vedrørende virkning og sikkerhed i denne population.

Ældre patienter

Samlet set var forekomsten af visse bivirkninger (herunder hjerteinsufficiens) i kliniske studier højere hos patienter \geq 75 år end hos patienter < 75 år (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Kyprolis' sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kyprolis skal administreres ved intravenøs infusion. 20/27 mg/m² dosen administreres over 10 minutter. 20/56 mg/m² dosen skal administreres over 30 minutter.

Kyprolis må ikke administreres som en intravenøs push- eller bolus-injektion.

Infusionsslangen skal skylles med en isotonisk natriumchloridinjektionsvæske eller 5 % glucoseinjektionsvæske umiddelbart inden og efter administration af Kyprolis.

Kyprolis må ikke blandes med andre lægemidler eller administreres som infusion med andre lægemidler.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Amning (se pkt. 4.6).

Kyprolis administreres i kombination med andre lægemidler, og der henvises til de andre lægemidlers produktresuméer for information om yderligere kontraindikationer.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Da Kyprolis administreres i kombination med andre lægemidler, skal man være opmærksom på disse andre lægemidlers produktresuméer, inden behandling med Kyprolis iværksættes. Da lenalidomid kan blive brugt i kombination med Kyprolis, skal man være særligt opmærksom på kravene til graviditetstest og kontraception ved lenalidomid (se pkt. 4.6).

Hjertesygdom

Der er forekommet ny eller forværret hjerteinsufficiens (fx kongestiv hjerteinsufficiens, lungeødem, nedsat ejektionsfraktion), myokardieiskæmi og myokardieinfarkt efter administration af Kyprolis. Død som følge af hjertestop er forekommet inden for en dag efter administration af Kyprolis, og der er indberettet dødelige tilfælde af hjerteinsufficiens og myokardieinfarkt. For potentielle dosisrelaterede virkninger, se pkt. 4.8.

Selvom adækvat hydrering er et krav inden dosering i cyklus 1, skal alle patienter monitoreres for tegn på volumenoverbelastning, især patienter med risiko for hjerteinsufficiens. Den samlede væskemængde kan justeres som klinisk indiceret hos patienter med hjerteinsufficiens ved *baseline* eller med risiko for hjerteinsufficiens (se pkt. 4.2).

Stop behandling med Kyprolis ved kardielle hændelser grad 3 eller 4, indtil patienten er restitueret, og overvej at genstarte Kyprolis med 1 dosisniveaureduktion baseret på en vurdering af fordele/risici (se pkt. 4.2).

Risikoen for hjerteinsufficiens er øget hos ældre patienter (≥ 75 år). Risikoen for hjerteinsufficiens er ligeledes øget hos asiatiske patienter.

Det anbefales at foretage en grundig vurdering af kardiovaskulære risikofaktorer før behandlingsstart.

Patienter med hjerteinsufficiens NYHA- (New York Heart Association) klasse III og IV, nyligt myokardieinfarkt og ledningsforstyrrelser, der ikke kontrolleres med lægemidler, kunne ikke deltage i de kliniske studier. Sådanne patienter kan have en øget risiko for hjertekomplikationer. Patienter med tegn eller symptomer på hjerteinsufficiens NYHA-klasse III eller IV, nyligt hjerteinfarkt (inden for de seneste 4 måneder) samt ukontrolleret angina eller arytmier bør gennemgå en omfattende kardiologisk vurdering, inden behandling med Kyprolis iværksættes. Denne vurdering bør optimere patientens status med særlig fokus på blodtryksskontrol og væskekontrol. Efterfølgende skal patienten behandles med forsigtighed og hele tiden følges nøje.

Elektrokardiografiske ændringer

Der er indberettet tilfælde af forlænget QT-interval i kliniske studier og efter markedsføring. Der er indberettet tilfælde af ventrikulær takykardi hos patienter i behandling med Kyprolis.

Pulmonal toksicitet

Der er opstået akut lungesvigt (ARDS), akut respirationsinsufficiens og akut diffus infiltrativ lungesygdom såsom pneumonitis og interstitiel lungesygdom hos patienter, der fik Kyprolis. Nogle af

disse hændelser var dødelige. Evaluér og stop behandling med Kyprolis, indtil hændelsen er svundet, og overvej, om Kyprolis skal genstartes, baseret på en vurdering af fordele/risici (se pkt. 4.2).

Pulmonal hypertension

Der er indberettet pulmonal hypertension hos patienter, der blev behandlet med Kyprolis. Nogle af disse hændelser var dødelige. Evaluér efter behov. Stop behandling med Kyprolis i tilfælde af hypertension, indtil hændelsen er svundet eller vendt tilbage til *baseline*-niveau, og overvej, om Kyprolis skal genstartes, baseret på en vurdering af fordele/risici (se pkt. 4.2).

Dyspnø

Dyspnø er indberettet som en almindelig bivirkning hos patienter, der er blevet behandlet med Kyprolis. Evaluér dyspnøen for at udelukke kardiopulmonale tilstande, herunder hjerteinsufficiens og lungesyndromer. Stop behandling med Kyprolis i tilfælde af dyspnø grad 3 og 4, indtil hændelsen er svundet eller vendt tilbage til *baseline*-niveau, og overvej, om Kyprolis skal genstartes, baseret på en vurdering af fordele/risici (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hypertension

Der er observeret hypertension, herunder hypertensiv krise og akut svær hypertension, i forbindelse med behandling med Kyprolis. Nogle af disse hændelser var dødelige. Der blev rapporteret hypertension hyppigere hos patienter, som fik Kyprolis i kombination med daratumumab i studie 20160275. Det anbefales at kontrollere hypertension inden behandlingens start og under behandlingen. Alle patienter bør undersøges rutinemæssigt for hypertension, mens de får Kyprolis, og behandles efter behov. Dosis af Kyprolis bør reduceres, hvis hypertensionen ikke kan kontrolleres. Stop behandling med Kyprolis i tilfælde af hypertensiv krise, indtil hændelsen er svundet eller vendt tilbage til *baseline*-niveau, og overvej, om Kyprolis skal genstartes, baseret på en vurdering af fordele/risici (se pkt. 4.2).

Akut nyreinsufficiens

Der er indberettet tilfælde af akut nyreinsufficiens hos patienter, der fik Kyprolis. Nogle af disse hændelser var dødelige. Akut nyreinsufficiens blev indberettet hyppigere hos patienter med fremskreden recidiveret og refraktær myelomatose, der fik monoterapi med Kyprolis. I kliniske fase 3-studier var forekomsten af akut nyreinsufficiens højere hos patienter med lavere kreatininclearance ved *baseline* end hos patienter med højere kreatininclearance ved *baseline*. Hos størstedelen af patienterne var kreatininclearance stabil over tid. Nyrefunktionen skal monitoreres mindst hver måned eller i henhold til retningslinjerne for accepteret klinisk praksis, især hos patienter med lavere kreatininclearance ved *baseline*. Reducér dosis eller stop behandlingen efter behov (se pkt. 4.2).

Tumorlysesyndrom

Der er indberettet tilfælde af tumorlysesyndrom (TLS), herunder tilfælde med dødeligt udfald, hos patienter, der fik Kyprolis. Patienter med en stor tumorbyrde bør anses for at have en øget risiko for TLS. Det skal sikres, at patienterne er velhydrerede inden administration af Kyprolis i cyklus 1 og i de efterfølgende cyklusser efter behov (se pkt. 4.2). Urinsyresænkende lægemidler bør overvejes til patienter, som har stor risiko for TLS. Der skal monitoreres for tegn på TLS under behandlingen, blandt andet med regelmæssig måling af serumelektrolytter. Eventuelle tegn på TLS skal behandles straks. Stop behandling med Kyprolis, indtil TLS er svundet (se pkt. 4.2).

Infusionsreaktioner

Der er indberettet infusionsreaktioner, herunder livstruende reaktioner, hos patienter, der fik Kyprolis. Symptomerne kan være feber, kulderystelser, artralgi, myalgi, ansigtsrødme, ansigtsødem, opkastning, svækkelse, stakåndethed, hypotension, synkope, bradykardi, trykken for brystet og angina. Disse

reaktioner kan opstå straks eller op til 24 timer efter administration af Kyprolis. Dexamethason skal administreres inden Kyprolis for at reducere forekomsten og sværhedsgraden af disse reaktioner (se pkt. 4.2).

Blødning og trombocytopeni

Der er indberettet tilfælde af blødning (fx gastrointestinal, pulmonal og intrakraniell blødning) hos patienter, der blev behandlet med Kyprolis – ofte forbundet med trombocytopeni. Nogle af disse hændelser har været dødelige (se pkt. 4.8).

Kyprolis forårsager trombocytopeni, hvor de laveste niveauer af trombocytter ses på dag 8 eller dag 15 i hver 28-dages cyklus. Trombocytallet er normalt vendt tilbage til *baseline*-niveauet ved start af næste cyklus (se pkt. 4.8). Trombocytallet skal kontrolleres hyppigt under behandling med Kyprolis. Reducér dosis eller stop behandlingen efter behov (se pkt. 4.2).

Venøse tromboemboliske hændelser

Der er indberettet tilfælde af venøse tromboemboliske hændelser, herunder dyb venetrombose og lungeemboli med dødelige udfald, hos patienter, der fik Kyprolis.

Patienter med kendte risikofaktorer for tromboemboli, herunder tidligere trombose, skal monitoreres nøje. Der skal træffes foranstaltninger for at forsøge at minimere alle risikofaktorer, der kan ændres (fx rygning, hypertension og hyperlipidæmi). Der skal udvises forsigtighed i forbindelse med samtidig administration af andre midler, som kan forhøje risikoen for trombose (fx erytropoietiske midler eller hormonsubstitutionsbehandling). Patienter og læger rådes til at holde øje med tegn og symptomer på tromboemboli. Patienterne skal anmodes om at søge læge, hvis de får symptomer, som for eksempel stakåndethed, brystmerter, hæmoptyse eller hævelser eller smerter i arme eller ben.

Tromboprophylakse bør overvejes ud fra en individuel vurdering af fordele/risici.

Levertoksicitet

Der er indberettet tilfælde af leverinsufficiens, herunder dødelige tilfælde. Kyprolis kan medføre stigning i serum-aminotransferaser (se pkt. 4.8). Reducér dosis eller stop behandlingen efter behov (se pkt. 4.2). Leverenzymen og bilirubin skal monitoreres ved behandlingens start og månedligt under behandling med carfilzomib – uanset værdierne ved *baseline*.

Trombotisk mikroangiopati

Der er indberettet tilfælde af trombotisk mikroangiopati, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura og hæmolytisk uræmisk syndrom (TTP/HUS), hos patienter, der fik Kyprolis. Nogle af disse hændelser var dødelige. Der skal monitoreres for tegn og symptomer på TTP/HUS. Ved mistanke om denne diagnose stoppes behandlingen med Kyprolis, og patienten evalueres for eventuel TTP/HUS. Behandling med Kyprolis kan reinitieres, hvis diagnosen TTP/HUS udelukkes. Sikkerheden ved reinitiering af Kyprolis hos patienter, der tidligere har haft TTP/HUS, kendes ikke.

Posterioirt reversibelt encefalopati-syndrom

Der er indberettet tilfælde af posterioirt reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) hos patienter, der fik Kyprolis. PRES, der tidligere blev betegnet reversibelt posterioirt leukoencefalopati-syndrom (RPLS), er en sjælden neurologisk lidelse, der kan manifestere sig med krampeanfald, hovedpine, letargi, konfusion, blindhed, ændret bevidsthedsniveau og andre visuelle og neurologiske forstyrrelser sammen med hypertension. Diagnosen bekræftes ved hjælp af neuroradiologisk billeddiagnostik. Kyprolis-behandlingen skal afbrydes ved mistanke om PRES. Sikkerheden ved reinitiering af Kyprolis hos patienter, der tidligere har haft PRES, kendes ikke.

Reaktivering af hepatitis B-virus (HBV)

Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hepatitis B-virus (HBV) hos patienter i behandling med carfilzomib.

Alle patienter skal screenes for HBV, før der iværksættes behandling med carfilzomib. For patienter med positiv HBV-serologi bør antiviral profylakse overvejes. De skal monitoreres for kliniske og laboratoriemæssige tegn på reaktivering af HBV under og efter ophør af behandlingen. Eksperter i behandling af HBV-infektion skal konsulteres efter behov. Sikkerheden i forbindelse med genoptagelse af behandling med carfilzomib, når HBV-reaktivering er tilstrækkeligt kontrolleret, kendes ikke. Derfor skal genoptagelse af behandlingen drøftes med læger med ekspertise i behandling af HBV.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Der er rapporteret om tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos patienter i behandling med carfilzomib, som tidligere har været eller er i samtidig behandling med immunsuppressiva.

Patienter i behandling med carfilzomib skal monitoreres for eventuelle nye eller forværrede neurologiske, kognitive eller adfærdsmæssige tegn og symptomer, der kan tyde på PML, som en del af differentialdiagnosticering af CNS-sygdomme.

Hvis der er mistanke om PML, skal yderligere administration afbrydes, indtil PML er blevet udelukket af en specialist ved hjælp af relevante diagnostiske test. Hvis PML bekræftes, skal behandling med carfilzomib seponeres.

Kontraktion

Kvindelige patienter i den fertile alder (og/eller deres partnere) skal bruge sikker kontraktion under behandlingen og i 1 måned efter behandlingen. Mandlige patienter skal bruge sikker kontraktion under behandlingen og i 3 måneder efter behandlingen, hvis deres partner er gravid eller i den fertile alder og ikke bruger sikker kontraktion (se pkt. 4.6). Carfilzomib kan nedsætte virkningen af orale kontraktiva (se pkt. 4.5).

Natriumindhold

Kyprolis 10 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 37 mg natrium pr. 10 mg hætteglas, svarende til 1,9 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Kyprolis 30 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 109 mg natrium pr. 30 mg hætteglas, svarende til 5,5 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Kyprolis 60 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 216 mg natrium pr. 60 mg hætteglas, svarende til 11 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Cyclodextrin-indhold

Kyprolis 10 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 500 mg cyclodextrin (betadexsulfobutylethernatrium) pr. 10 mg hætteglas, svarende til 88 mg/kg for en voksen, der vejer 70 kg.

Kyprolis 30 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 1.500 mg cyclodextrin (betadexsulfobutylethernatrium) pr. 30 mg hætteglas, svarende til 88 mg/kg for en voksen, der vejer 70 kg.

Kyprolis 60 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 3.000 mg cyclodextrin (betadexsulfobutylethernatrium) pr. 60 mg hætteglas, svarende til 88 mg/kg for en voksen, der vejer 70 kg.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Carfilzomib metaboliseres primært gennem peptidase- og epoxidhydrolase-aktivitet, og carfilzomibs farmakokinetiske profil vil derfor sandsynligvis ikke blive påvirket af samtidig administration af cytochrom P450-hæmmere og -induktorer.

In vitro studier indikerer, at carfilzomib ikke inducerer human CYP3A4 i dyrkede humane hepatocytter. Et kliniske studie, som blev udført med oral midazolam som CYP3A4-teststof og med carfilzomib i en dosis på 27 mg/m² (2-10-minutters infusion), viste, at midazolams farmakokinetik ikke blev påvirket af samtidig administration af carfilzomib. Dette tyder på, at carfilzomib ikke kan forventes at hæmme metabolismen af CYP3A4/5-substrater og ikke er en CYP3A4-induktor hos mennesker. Der er ikke udført kliniske studier med en dosis på 56 mg/m². Det vides dog ikke, om carfilzomib er induktor af CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 og 2B6 i terapeutiske koncentrationer. Der skal udvises forsigtighed, hvis carfilzomib kombineres med lægemidler, der er substrater for disse enzymer, for eksempel orale kontrceptiva. Der skal træffes effektive foranstaltninger til at undgå graviditet (se pkt. 4.6 og det gældende produktresumé for lenalidomid). Hvis patienten bruger orale kontrceptiva, skal hun skifte til en anden sikker metode.

Carfilzomib hæmmer ikke CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2D6 *in vitro* og forventes derfor ikke at påvirke eksponeringen af lægemidler, som er substrater for disse enzymer, som følge af hæmning.

Carfilzomib er et P-glykoprotein (P-gp), men ikke et BCRP-substrat. Da Kyprolis administreres intravenøst og metaboliseres i omfattende udstrækning, er det imidlertid usandsynligt, at carfilzomibs farmakokinetiske profil påvirkes af P-gp- eller BCRP-hæmmere eller -induktorer. Ved koncentrationer (3 µM) lavere end dem, der forventes ved terapeutiske doser, hæmmer carfilzomib *in vitro* effluxtransporten af digoxin, et P-gp-substrat, med 25 %. Der skal udvises forsigtighed, hvis carfilzomib kombineres med substrater for P-gp (fx digoxin, colchicin).

Carfilzomib hæmmer OATP1B1 *in vitro* med en IC₅₀ = 2,01 µM. Det vides derimod ikke, hvorvidt carfilzomib kan hæmme andre transportører (OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 og BSEP) ved systemiske koncentrationer. Carfilzomib hæmmer ikke human UGT2B7, men hæmmer human UGT1A1 med en IC₅₀ på 5,5 µM. Ikke desto mindre er risikoen for klinisk relevante interaktioner med substrater for OATP1B1 og UGT1A1 sandsynligvis lav i betragtning af den hurtige eliminering af carfilzomib, herunder især det hurtige fald i den systemiske koncentration 5 minutter efter infusionens afslutning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Kvindelige patienter i den fertile alder (og/eller deres partnere), der behandles med Kyprolis, skal bruge sikker kontraception under behandlingen og i 1 måned efter behandlingen.

Det kan ikke udelukkes, at effekten af orale kontrceptiva kan være nedsat under behandling med carfilzomib (se pkt. 4.5). Da der er øget risiko for venøse tromboemboliske hændelser forbundet med carfilzomib, bør kvindelige patienter desuden undlade at bruge hormonelle kontrceptiva, der er forbundet med risiko for trombose, under behandling med carfilzomib (se pkt. 4.4 og 4.8). Hvis patienten aktuelt bruger et oralt kontrceptivum eller en hormonal kontrceptionsmetode, der er forbundet med risiko for trombose, skal hun skifte til anden sikker kontraception.

Mandlige patienter skal bruge sikker kontraception under behandlingen og i 3 måneder efter behandlingen, hvis deres partner er gravid eller i den fertile alder og ikke bruger sikker kontraception.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af carfilzomib til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Ud fra dets virkningsmekanisme og fund i dyreforsøg kan Kyprolis beskadige fosteret, hvis det administreres til gravide kvinder. Kyprolis bør ikke anvendes under graviditet, medmindre den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret. Patienten skal informeres om den potentielle fare for fosteret, hvis Kyprolis anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager dette lægemiddel.

Lenalidomid er strukturelt i familie med thalidomid. Det er kendt, at thalidomid er teratogent hos mennesker og forårsager alvorlige, livstruende medfødte misdannelser. Hvis lenalidomid tages under graviditet, forventes en teratogen virkning af lenalidomid hos mennesker. Alle patienter skal opfylde betingelserne i graviditetsforebyggelsesprogrammet for lenalidomid, medmindre det er påviseligt, at patienten ikke er fertil. Der henvises til det gældende produktresumé for lenalidomid.

Amning

Det er ukendt, om carfilzomib eller dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for det diende barn kan ikke udelukkes ud fra stoffets farmakologiske egenskaber. Som en sikkerhedsforanstaltning er amning derfor kontraindiceret under behandling med Kyprolis og i mindst 2 dage efter behandlingen.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier på dyr (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Kyprolis påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

I kliniske studier er der observeret træthed, svimmelhed, besvimelse, sløret syn, døsigthed og/eller blodtryksfald. Patienter, der behandles med Kyprolis, skal frarådes at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de får disse symptomer.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Alvorlige bivirkninger, der kan opstå i forbindelse med Kyprolis-behandling, inkluderer: hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt, hjertestop, myokardieiskæmi, interstitiel lungesygdom, pneumonitis, akut respiratory distress syndrome, akut respirationsinsufficiens, pulmonal hypertension, dyspnø, hypertension (herunder hypertensiv krise), akut nyreskade, tumorlysesyndrom, infusionsrelateret reaktion, gastrointestinal blødning, intrakraniell blødning, pulmonal blødning, trombocytopeni, leverinsufficiens, reaktivering af hepatitis B-virus, PRES, trombotisk mikroangiopati og TTP/HUS. I kliniske studier med Kyprolis opstod kardiell toksicitet og dyspnø typisk i det tidlige behandlingsforløb (se pkt. 4.4). De hyppigste bivirkninger (forekom hos > 20 % af patienterne) var: anæmi, træthed, trombocytopeni, nausea, diarré, pyreksi, dyspnø, luftvejsinfektion, hoste og neutropeni.

Efter initialdoser af carfilzomib på 20 mg/m² blev dosis øget til 27 mg/m² i studie PX-171-009 og til 56 mg/m² i studie 2011-003 (se pkt. 5.1). En sammenligning på tværs af studierne af bivirkninger i Kd-armen (Kyprolis og dexamethason) i studie 2011-003 vs. KRd-armen (Kyprolis, lenalidomid og dexamethason) i studie PX-171-009 tyder på, at der kan være en potentiel dosissammenhæng for følgende bivirkninger: hjerteinsufficiens (Kd 8,2 %, KRd 6,4 %), dyspnø (Kd 30,9 %, KRd 22,7 %), hypertension (Kd 25,9 %, KRd 15,8 %) og pulmonal hypertension (Kd 1,3 %, KRd 0,8 %).

I studie 20160275 (se pkt. 5.1), hvor administration af Kyprolis i kombination med daratumumab og dexamethason (KdD) blev sammenlignet med Kyprolis i kombination med dexamethason (Kd), forekom der dødsfald som følge af bivirkninger inden for 30 dage af den sidste dosis af en hvilken som helst studiebehandling hos 10 % af patienterne i KdD-armen sammenlignet med 5 % af patienterne i Kd-armen. Den mest almindelige dødsårsag for patienterne i de to arme (KdD vs. Kd) var infektioner (5 % vs. 3 %). Risikoen for behandlingsrelaterede bivirkninger med dødelig udgang var højere blandt patienter ≥ 65 år. Der blev rapporteret alvorlige bivirkninger hos 56 % af patienterne i KdD-armen og hos 46 % af patienterne i Kd-armen. De mest almindelige alvorlige bivirkninger, der blev rapporteret i KdD-armen sammenlignet med Kd-armen, var anæmi (2 % vs. 1 %), diarré (2 % vs. 0 %), pyreksi (4 % vs. 2 %), pneumoni (12 % vs. 9 %), influenza (4 % vs. 1 %), sepsis (4 % vs. 1 %) og bronkitis (2 % vs. 0 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne vises nedenfor inddelt efter systemorganklasse og frekvens (se tabel 6). Frekvensgrupperne blev fastlagt ud fra den rå incidensrate, der er indberettet for hver bivirkning i et datasæt af puljede kliniske studier (n = 3.878). Inden for hver systemorganklasse og frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 6. Tabel over bivirkninger

MedDRA-system-organklasse	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Sjældent (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni Luftvejsinfektion	Sepsis Lungeinfektion Influenza Herpes zoster* Urinvejsinfektion Bronkitis Gastroenteritis Virusinfektion Nasofaryngitis Rhinitis	Clostridium difficile-colitis Cytomegalovirus-infektion Reaktivering af hepatitis B-virus	
Immunsystemet			Lægemiddel-overfølsomhed	
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni Neutropeni Anæmi Lymfopeni Leukopeni	Febril neutropeni	HUS TTP	Trombotisk mikroangiopati

MedDRA-system-organklasse	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi Appetitløshed	Dehydrering Hyperkaliæmi Hypomagnesiæmi Hyponatriæmi Hyperkalcæmi Hypokalcæmi Hypofosfatæmi Hyperurikæmi Hypoalbuminæmi Hyperglykæmi	Tumorlysesyndrom	
Psykiske forstyrrelser	Insomni	Angst Konfusionstilstand		
Nervesystemet	Svimmelhed Perifer neuropati Hovedpine	Paræstesi Hypæstesi	Intrakraniel blødning Cerebrovaskulær hændelse PRES	
Øjne		Katarakt Sløret syn		
Øre og labyrint		Tinnitus		
Hjerte		Hjerteinsufficiens Myokardieinfarkt Atriefibrillering Takykardi Nedsat ejektionsfraktion Palpitationer	Hjertestop Kardiomyopati Myokardieiskæmi Perikarditis Perikardieffusion Ventrikulær takykardi	
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Dyb venetrombose Hypotension Flushing	Hypertensiv krise Blødning	Akut hypertensiv krise
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø Hoste	Lungeemboli Lungeødem Epistaxis Orofaryngeale smerter Dysfoni Hvæsende vejrtrækning Pulmonal hypertension	ARDS Akut respirationsinsufficiens Pulmonal blødning Interstitiel lungesygdom Pneumonitis	
Mave-tarmkanalen	Opkastning Diaré Obstipation Abdominalsmerter Nausea	Gastrointestinal blødning Dyspepsi Tandpine	Gastrointestinal perforation Akut pancreatitis	
Lever og galdeveje		Forhøjet alaninamino-transferase Forhøjet aspartatamino-transferase Forhøjet gamma-glutamyltransferase Hyperbilirubinæmi	Leverinsufficiens Kolestase	

MedDRA-system-organklasse	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Hud og subkutane væv		Udslæt Pruritus Erytem Hyperhidrose		Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygmerter Artralgi Ekstremitetssmerter Muskelspasmer	Smerter i knogler og muskler Smerter i knogler og muskler i brystet Knoglesmerter Myalgi Muskelsvaghed		
Nyrer og urinveje	Forhøjet blodkreatinin	Akut nyreskade Nyreinsufficiens Nedsat nyrefunktion Nedsat kreatininclearance		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi Perifert ødem Asteni Træthed Kulderystelser	Brystsmerter Smerter Reaktion på infusionssteder Influenzalignende sygdom Utilpashed	Multiorgandysfunktionsyndrom	
Undersøgelser		Forhøjet C-reaktivt protein Forhøjet urinsyre i blodet		
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Infusionsrelateret reaktion		

* Hyppigheden er beregnet på baggrund af data fra kliniske studier, hvori de fleste patienter fik profylakse

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt og myokardieiskæmi

I kliniske studier med Kyprolis blev hjerteinsufficiens rapporteret hos ca. 5 % af patienterne (ca. 3 % af patienterne havde hændelser grad ≥ 3), myokardieinfarkt blev rapporteret hos ca. 1 % af patienterne (ca. 1 % af patienterne havde hændelser grad ≥ 3), og myokardieiskæmi blev rapporteret hos < 1 % af patienterne (< 1 % af patienterne havde hændelser grad ≥ 3). Disse hændelser opstod typisk tidligt i behandlingsforløbet med Kyprolis (< 5 cyklusser).

I studie 20160275 var den samlede forekomst af hjertesygdom (alle hændelser uanset grad) i undergruppen med patienter med vaskulær sygdom ved *baseline* eller hypertension ved *baseline* henholdsvis 29,9 % vs. 19,8 % (KdD vs. Kd) og 30,6 % vs. 18,1 %. For hjerte-relaterede hændelser med dødelig udgang var forekomsten henholdsvis 1,9 % vs. 0,0 % (KdD vs. Kd) og 1,5 % vs. 0,0 %. Ingen enkelt type hjerte-relateret hændelse var årsag til den rapporterede forskel mellem KdD- og Kd-armene i undergruppen med patienter med vaskulær sygdom ved *baseline* eller hypertension ved *baseline*.

Se pkt. 4.4 vedrørende den kliniske håndtering af hjertesygdomme under behandling med Kyprolis.

Dyspnø

Der blev rapporteret dyspnø hos ca. 24 % af patienterne i kliniske studier med Kyprolis. Størstedelen af tilfældene af dyspnø var ikke alvorlige (< 5 % af patienterne havde hændelser grad ≥ 3), forsvandt, medførte sjældent seponering af behandlingen og indtrådte tidligt i studiet (< 3 cyklusser). Se pkt. 4.4 vedrørende den kliniske håndtering af dyspnø under behandling med Kyprolis.

Hypertension, herunder hypertensiv krise

Der er opstået tilfælde af hypertensiv krise (akut alvorlig hypertension [urgency] og akut hypertensiv krise [emergency]) efter administration af Kyprolis. Nogle af disse hændelser var dødelige. I kliniske studier opstod hypertension hos ca. 21 % af patienterne, og 8 % af patienterne havde hypertension grad ≥ 3 , mens der opstod hypertensiv krise hos < 0,5 % af patienterne. Forekomsten af hypertensive hændelser var den samme hos patienter med hypertension i anamnesen som uden. Se pkt. 4.4 vedrørende den kliniske håndtering af hypertension under behandling med Kyprolis.

Trombocytopeni

Der blev rapporteret trombocytopeni hos ca. 33 % af patienterne i kliniske studier med Kyprolis, og ca. 20 % af patienterne havde hændelser grad ≥ 3 . I studie 20160275 var forekomsten af trombocytopeni \geq grad 3 24,4 % i KdD-armen og 16,3 % i Kd-armen. Kyprolis forårsager trombocytopeni gennem hæmning af trombocytter, der afsnøres fra megakaryocytter, hvilket resulterer i en klassisk, cyklisk trombocytopeni, hvor det laveste trombocytniveau ses på dag 8 eller 15 af hver 28-dages cyklus, og normalt er vendt tilbage til *baseline*-niveauet, når næste cyklus starter. Se pkt. 4.4 vedrørende den kliniske håndtering af trombocytopeni under behandling med Kyprolis.

Venøse tromboemboliske hændelser

Der er rapporteret tilfælde af venøse tromboemboliske hændelser, herunder dyb venetrombose og lungeemboli med dødeligt udfald, hos patienter, der fik Kyprolis (se pkt. 4.4). Den samlede forekomst af venøse tromboemboliske hændelser var højere i Kyprolis-armene i tre fase 3-studier. I studie PX-171-009 var forekomsten af venøse tromboemboliske hændelser 15,6 % i KRd-armen og 9,0 % i Rd-armen. Der blev rapporteret venøs tromboembolisk hændelse grad ≥ 3 hos 5,6 % af patienterne i KRd-armen og hos 3,9 % af patienterne i Rd-armen. I studie 2011-003 var forekomsten af venøse tromboemboliske hændelser 12,5 % i Kd-armen og 3,3 % i Vd-armen (bortezomib plus dexamethason). Der blev indberettet venøs tromboembolisk hændelse grad ≥ 3 hos 3,5 % af patienterne i Kd-armen og hos 1,8 % af patienterne i Vd-armen. I studie 20160275 var forekomsten af venøse tromboemboliske hændelser 6,2 % i KdD-armen og 11,1 % i Kd-armen. Der blev indberettet venøs tromboembolisk hændelse grad ≥ 3 hos 1,9 % af patienterne i KdD-armen og hos 6,5 % af patienterne i Kd-armen.

Leverinsufficiens

Der er rapporteret tilfælde af leverinsufficiens, herunder dødelige tilfælde, hos < 1 % af patienterne i kliniske studier med Kyprolis. Se pkt. 4.4 vedrørende den kliniske håndtering af levertoksicitet under behandling med Kyprolis.

Perifer neuropati

I et randomiseret, åbent multicenterstudie med patienter, der fik Kyprolis 20/56 mg/m² infunderet over 30 minutter i kombination med dexamethason (Kd, n = 464) vs. bortezomib plus dexamethason (Vd, n = 465), blev der rapporteret perifer neuropati grad 2 og derover hos 7 % af patienterne med recidiveret myelomatose i Kd-armen sammenlignet med 35 % i Vd-armen på tidspunktet for den planlagte OS-analyse. I studie 20160275 blev der rapporteret tilfælde af perifer neuropati af grad 2 og højere hos 10,1 % af patienterne med recidiveret myelomatose i KdD-armen sammenlignet med 3,9 % i Kd-armen.

Infusionsreaktion

I studie 20160275 var der en højere risiko for infusionsreaktioner, når carfilzomib blev administreret sammen med daratumumab.

Luftvejsinfektioner

I studie 20160275 blev luftvejsinfektioner rapporteret som en alvorlig bivirkning i begge behandlingsgrupper (27,6 % i KdD-armen og 15,0 % i Kd-armen). I studie 20160275 blev pneumoni rapporteret som en alvorlig bivirkning i begge behandlingsgrupper (15,3 % i KdD-armen og 9,8 % i Kd-armen). Henholdsvis 1,3 % og 0 % af hændelserne i KdD- og Kd-armene havde dødelig udgang.

Sekundære primære maligniteter

I studie 20160275 blev der rapporteret sekundære primære maligniteter i begge behandlingsgrupper (1,9 % i KdD-armen og 1,3 % i Kd-armen).

Opportunistiske infektioner

I studie 20160275 blev der rapporteret opportunistiske infektioner i begge behandlingsgrupper (9,4 % i KdD-armen og 3,9 % i Kd-armen). De opportunistiske infektioner, der forekom hos ≥ 1 % af patienterne i KdD-armen, omfattede herpes zoster, oral candidiasis, oral herpes og herpes simplex.

Reaktivering af hepatitis B

I studie 20160275 var forekomsten af reaktivering af hepatitis B 0,6 % i KdD-armen og 0 % i Kd-armen.

Andre specielle populationer

Ældre patienter

I kliniske studier med Kyprolis var forekomsten af visse bivirkninger (herunder hjertearytmier, hjerteinsufficiens [se pkt. 4.4], dyspnø, leukopeni og trombocytopeni) samlet set højere hos patienter ≥ 75 år end hos patienter < 75 år.

I studie 20160275 var 47 % af de 308 patienter, som fik KdD 20/56 mg/m² to gange om ugen, ≥ 65 år. I studiets KdD-arm forekom der behandlingsrelaterede bivirkninger med dødelig udgang hos 6 % af de patienter, der var < 65 år og 14 % af de patienter, der var ≥ 65 år. I Kd-armen forekom disse hændelser hos 8 % af de patienter, der var < 65 år, og 3 % af de patienter, der var ≥ 65 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Der er aktuelt ikke tilstrækkelig information til at drage nogen konklusioner om sikkerheden ved doser, som er højere end de doser, der er undersøgt i kliniske studier. Der er indberettet akut indtræden af kulderystelser, hypotension, nyreinsufficiens, trombocytopeni og lymfopeni efter en dosis Kyprolis på 200 mg, der blev givet ved en fejl.

Der findes ingen kendt antidot til carfilzomib. I tilfælde af overdosering skal patienten monitoreres, især for bivirkninger forbundet med Kyprolis (se pkt. 4.8).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XG02

Virkningsmekanisme

Carfilzomib er en tetrapeptid-epoxyketonproteasom-hæmmer, der binder selektivt og irreversibelt til de N-terminale treonin-holdige aktive steder på 20S-proteasomet, den proteolytiske kernepartikel i 26S-proteasomet, og udviser kun lidt eller slet ingen aktivitet mod andre proteaseklasser. Carfilzomib har udvist antiproliferativ og proapoptotisk aktivitet i prækliniske modeller i hæmatologiske tumorer. Hos dyr hæmmede carfilzomib proteasom-aktiviteten i blod og væv og forsinkede tumorvæksten i myelomatosemodeller. *In vitro* havde carfilzomib minimal neurotoksicitet og minimal reaktion på non-proteasomale proteaser.

Farmakodynamisk virkning

Intravenøs administration af carfilzomib medførte suppression af proteasom-kymotrypsin-lignende (CT-L) aktivitet, når det blev målt i blodet 1 time efter første dosis. Carfilzomibdoser $\geq 15 \text{ mg/m}^2$ medførte konsekvent en ($\geq 80 \%$) hæmning af proteasomets CT-L-aktivitet. Desuden medførte carfilzomib 20 mg/m^2 hæmning af det latente membranprotein 2 (LMP2) og multikatalytiske, endopeptidase-kompleks-lignende 1 (MECL1)-delenheder af immunproteasomet henholdsvis inden for intervallet 26 % til 32 % og 41 % til 49 %. Proteasomhæmning blev opretholdt i ≥ 48 timer efter den første dosis carfilzomib i hver behandlingsuge. Kombinationsbehandling med lenalidomid og dexamethason påvirkede ikke proteasomhæmningen.

Ved den høje dosis på 56 mg/m^2 var der ikke blot en øget hæmning af CT-L-delenheder ($\geq 90 \%$) sammenlignet med doser på 15 til 20 mg/m^2 , men også en øget hæmning af andre proteasom-delenheder (LMP7, MECL1 og LMP2). Der var en stigning på cirka 8 %, 23 % og 34 % i hæmningen af henholdsvis delenhed LMP7, MECL1 og LMP2 ved en dosis på 56 mg/m^2 sammenlignet med doser på 15 til 20 mg/m^2 . Sammenlignelige proteasomhæmninger blev opnået efter 2-10-minutters og 30-minutters infusion af carfilzomib ved de to dosisniveauer (20 og 36 mg/m^2), det blev undersøgt ved.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kyprolis i kombination med lenalidomid og dexamethason til behandling af patienter med recidiveret myelomatose – studie PX-171-009 (ASPIRE)

Kyprolis' sikkerhed og virkning blev undersøgt i et randomiseret, åbent multicenterstudie med 792 patienter med recidiveret myelomatose. I studiet undersøgte man kombinationen af Kyprolis med lenalidomid og dexamethason sammenlignet med lenalidomid og dexamethason alene, randomiseret i forholdet 1:1.

I dette studie blev Kyprolis undersøgt som en 10-minutters infusion med initialdosis på 20 mg/m^2 , der blev øget til 27 mg/m^2 på dag 8 i cyklus 1, og administreret to gange om ugen i 3 ud af 4 uger. Kyprolis blev administreret i maksimalt 18 cyklusser, medmindre det blev seponeret på et tidligere tidspunkt på grund af sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Administration af lenalidomid og dexamethason kunne fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Patienter med følgende tilstande blev udelukket fra studiet: kreatininclearance $< 50 \text{ ml/min}$, kongestiv hjerteinsufficiens NYHA-klasse III-IV eller myokardieinfarkt inden for de seneste 4 måneder, sygdomsprogression under behandling med et bortezomib-holdigt regimen eller progression i løbet af de første 3 måneder efter initiering af behandling med lenalidomid og dexamethason eller progression

et vilkårligt tidspunkt under behandling med lenalidomid og dexamethason, hvis dette var patientens seneste behandlingsforløb. Studiets kriterier for egnethed tillod, at en lille delgruppe af patienter med myelom, som var refraktært over for bortezomib (n = 118) eller lenalidomid (n = 57), kunne deltage. De inkluderede patienter blev defineret som værende refraktære over for en behandling, hvis et af følgende tre kriterier var opfyldt: ikke responderende (< minimal respons) på et vilkårligt regimen; progression i løbet af et vilkårligt regimen eller progression inden for 60 dage efter gennemførelse af et vilkårligt regimen. Studiet evaluerede ikke benefit/risk-forholdet i den bredere population af refraktære patienter.

Sygdomsstatus og andre baseline-karakteristika var afbalancerede mellem de to behandlingsarme, herunder alder (64 år, interval 31-91 år), køn (56 % mænd), ECOG-status (48 % med ECOG-status 1), genetiske højrisiko-mutationer, bestående af de genetiske undertyper t(4;14), t(14;16) eller deletion 17p i ≥ 60 % af plasmaceller (13 %), genetiske mutationer med ukendt risiko, hvilket inkluderede patienter, hvis resultater ikke var indsamlet eller analyseret (47 %), samt sygdom i ISS-stadie III ved baseline (20 %). Patienterne havde fået 1 til 3 tidligere behandlingsforløb (median 2), herunder tidligere behandling med bortezomib (66 %), thalidomid (44 %) og lenalidomid (20 %).

Resultaterne af studie PX-171-009 er opsummeret i tabel 7 samt figur 1 og figur 2.

Tabel 7. Resumé af effektanalysen i studie PX-171-009, recidiveret myelomatose

	Kombinationsbehandling med KRd	
	KRd-arm ^a (N = 396)	Rd-arm ^a (N = 396)
Median-PFS (mdr.) (95 % CI)	26,3 (23,3; 30,5)	17,6 (15,0; 20,6)
HR (95 % CI); 1-sidet p-værdi ^b	0,69 (0,57; 0,83); < 0,0001	
Median-OS (mdr.) (95 % CI)	48,3 (42,4; 52,8)	40,4 (33,6; 44,4)
HR (95 % CI); 1-sidet p-værdi ^b	0,79 (0,67; 0,95); 0,0045	
ORR, n (%)	345 (87,1)	264 (66,7)
sCR	56 (14,1)	17 (4,3)
CR	70 (17,7)	20 (5,1)
VGPR	151 (38,1)	123 (31,1)
PR	68 (17,2)	104 (26,3)
95 % CI af ORR	83,4; 90,3	61,8; 71,3
1-sidet p-værdi	< 0,0001	

KRd = Kyprolis, lenalidomid og dexamethason; Rd = lenalidomid og dexamethason; PFS = progressionsfri overlevelse; HR = *hazard* ratio; CI = konfidensinterval; OS = samlet overlevelse; ORR = samlet responsrate; sCR = stringent komplet respons; CR = komplet respons; VGPR = meget god partiel respons; PR = partiel respons; IMWG = *International Myeloma Working Group*; EBMT = *European Society for Blood and Marrow Transplantation*

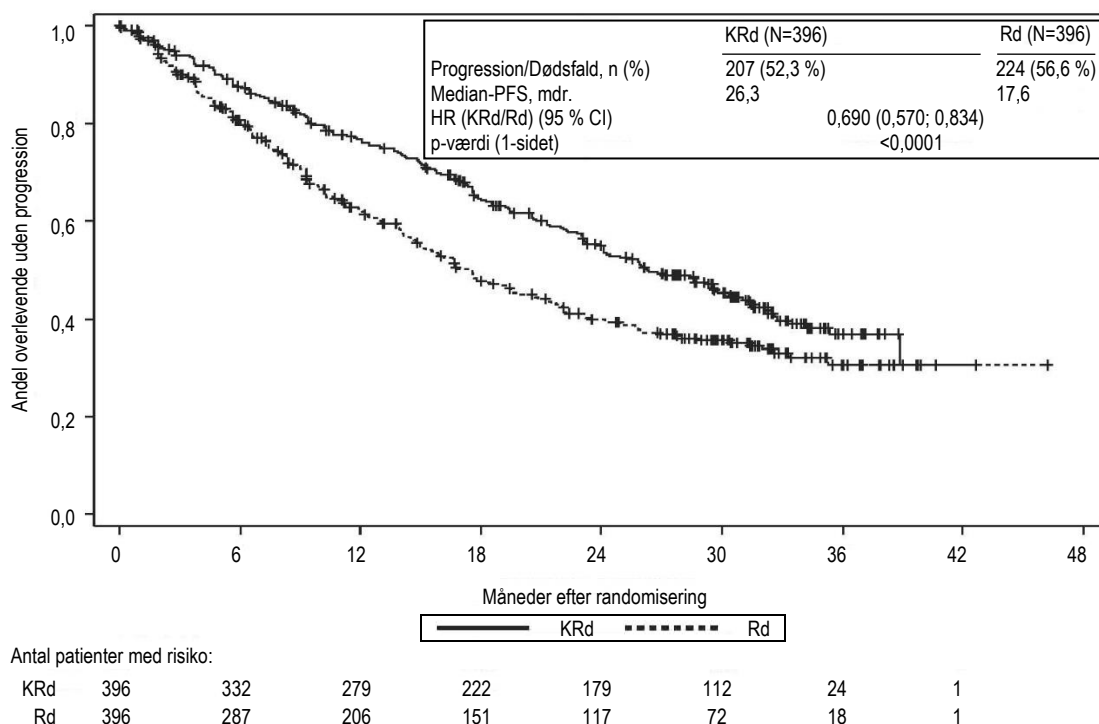
^a. Som fastlagt af en uafhængig kontrolkomité (IRC) ved hjælp af IMWG's/EBMT's objektive standardkriterier for respons

^b. Statistisk signifikant

Patienter i armen med Kyprolis, lenalidomid og dexamethason (KRd) udviste forbedret progressionsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med patienter i armen med lenalidomid og dexamethason (Rd) (HR = 0,69 med en 1-sidet p-værdi på < 0,0001), hvilket udgør en forbedring af PFS på 45 % eller en risikoreduktion på 31 %, fastlagt af en uafhængig kontrolkomité (IRC) med anvendelse af IMWG's/EBMT's objektive standardkriterier for respons.

Fordelen ved KRd for så vidt angår PFS blev observeret konsekvent i alle delgrupper, herunder patienter ≥ 75 år (n = 96), patienter med høj risiko (n = 100) eller ukendt risiko (n = 375) for genetiske mutationer samt patienter med en kreatininclearance ved *baseline* på 30 - < 50 ml/min (n = 56).

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve over progressionsfri overlevelse ved recidiveret myelomatose^a



GRH0165DA v.3

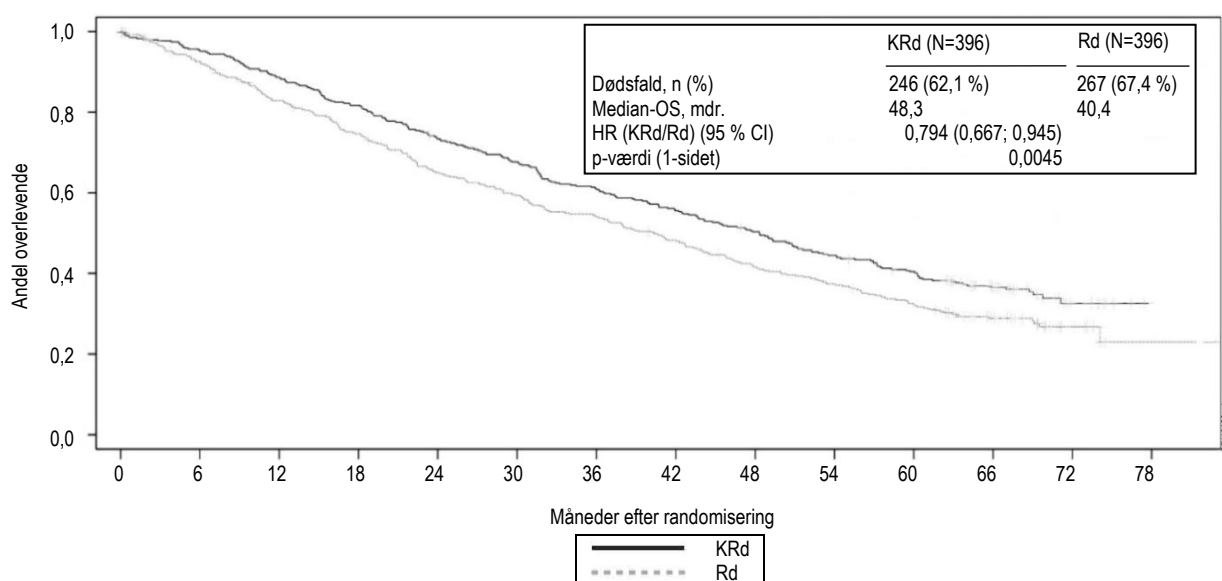
KRd = Kypolis, lenalidomid og dexamethason; Rd = lenalidomid og dexamethason; PFS = progressionsfri overlevelse; HR = hazard ratio; CI = konfidensinterval; IMWG = International Myeloma Working Group; EBMT = European Society for Blood and Marrow Transplantation; mdr. = måneder

Bemærk: Resultaterne for respons og progressiv sygdom (PD) blev fastlagt med anvendelse af IMWG's/EBMT's objektive standardkriterier for respons.

^a. Studie PX-171-009

Der blev udarbejdet en planlagt analyse af samlet overlevelse (OS) efter 246 dødsfald i KRd-armen og 267 dødsfald i Rd-armen. Medianopfølgningen var cirka 67 måneder. Der blev observeret en statistisk signifikant fordel i OS hos patienterne i KRd-armen sammenlignet med patienterne i Rd-armen. Patienterne i KRd-armen havde 21 % mindre risiko for dødsfald sammenlignet med patienterne i Rd-armen (HR = 0,79; 95 % CI: 0,67; 0,95; p-værdi = 0,0045). Median-OS blev forbedret med 7,9 måneder for patienter i KRd-armen sammenlignet med patienterne i Rd-armen (se tabel 7 og figur 2).

Figur 2. Kaplan-Meier-kurve over data for den samlede overlevelse ved recidiveret myelomatose^a



Antal patienter med risiko:

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, lenalidomid og dexamethason; Rd = lenalidomid og dexamethason; OS = samlet overlevelse; HR = *hazard* ratio; CI = konfidensinterval; mdr. = måneder

^a. Studie PX-171-009

Patienter, der blev behandlet med KRd, rapporterede forbedret generel helbredsstatus med højere scorer for generel helbredsstatus/livskvalitet (Quality of Life [QoL]) sammenlignet med Rd-behandling i 18 behandlingscyklusser (multiplicitet ikke justeret, 1-sidet p-værdi = 0,0001), målt med EORTC QLQ-C30 – et værktøj, der er valideret ved myelomatose.

Kyprolis i kombination med dexamethason til behandling af patienter med recidiveret myelomatose - studie 2011-003 (ENDEAVOR)

Kyprolis' sikkerhed og effekt blev undersøgt i et randomiseret, åbent fase 3-multicenterstudie med Kyprolis plus dexamethason (Kd) vs. bortezomib plus dexamethason (Vd). I alt 929 patienter med recidiveret eller refraktær myelomatose, der havde fået 1 til 3 tidligere behandlingsforløb, blev inkluderet og randomiseret (464 i Kd-armen og 465 i Vd-armen).

I dette studie blev Kyprolis undersøgt som en 30-minutters infusion med initialdosis på 20 mg/m², der blev øget til 56 mg/m² på dag 8 i cyklus 1, og administreret to gange om ugen i 3 ud af 4 uger indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Patienter, der var randomiseret til Vd-armen, kunne få bortezomib enten som intravenøs (n = 108) eller subkutan (n = 357) administration. Patienter med følgende tilstande blev udelukket fra studiet: kreatininclearance < 15 ml/min, kongestiv hjerteinsufficiens NYHA-klasse III og IV, myokardieinfarkt inden for de seneste 4 måneder eller venstre ventrikel ejektionsfraktion (LVEF) < 40 %. Studiets kriterier for egnethed tillod, at patienter, som tidligere var blevet behandlet med carfilzomib (n = 3) eller bortezomib (n = 502), kunne deltage, så længe de som et minimum havde partiel respons (PR) på tidligere behandling med en proteasomhæmmer; ikke var taget ud af behandling med en proteasomhæmmer på grund af toksicitet og som et minimum havde haft et 6-måneders interval uden behandling med en proteasomhæmmer siden sidste dosis.

Demografiske karakteristika og *baseline*-karakteristika for studie 2011-003 var velafbalancerede mellem de to behandlingsarme, herunder tidligere behandling med bortezomib (54 %), tidligere behandling med lenalidomid (38 %), refraktær for lenalidomid (25 %), alder (65 år, interval 30-89 år),

køn (51 % mænd), ECOG-status (45 % med ECOG-status 1), genetiske højrisikomutationer bestående af de genetiske deltyper t(4;14) eller t(14;16) i mindst 10 % af de screenede plasmaceller eller deletion 17p i ≥ 20 % af plasmaceller (23 %) eller genetiske mutationer med ukendt risiko, hvilket omfattede patienter, hvis resultater ikke var indsamlet eller analyseret (9 %), samt sygdom i ISS-stadie III ved *baseline* (24 %).

Resultaterne af studie 2011-003 er opsummeret i tabel 8.

Tabel 8. Resumé af effektanalysen i studie 2011-003, recidiveret myelomatose

	Kd-arm (N = 464)	Vd-arm (N = 465)
Median-PFS (mdr.) (95 % CI) ^a	18,7 (15,6; NE)	9,4 (8,4; 10,4)
HR (95 % CI); 1-sidet p-værdi ^b	0,533 (0,44; 0,65); < 0,0001	
Samlet overlevelse, måneder, median (95 % CI)	47,6 (42,5; NE)	40,0 (32,6; 42,3)
HR (95 % CI); 1-sidet p-værdi ^b	0,791 (0,65; 0,96); 0,010	
ORR n (%) ^{a, c}	357 (76,9)	291 (62,6)
≥ CR ^d	58 (12,5)	29 (6,2)
≥ VGPR ^e	252 (54,3)	133 (28,6)
95 % CI af ORR	72,8; 80,7	58,0; 67,0
1-sidet p-værdi ^b	< 0,0001	

Kd = Kyprolis plus dexamethason; Vd = bortezomib og dexamethason; CI = konfidensinterval; NE = kan ikke estimeres; HR = *hazard* ratio; ORR = samlet responsrate; CR = komplet respons; VGPR = meget god partiel respons

^a. Disse endemål blev fastlagt af en uafhængig kontrolkomité (IRC)

^b. Statistisk signifikant

^c. Samlet respons defineres som opnåelse af en bedste samlet respons på PR, VGPR, CR eller sCR

^d. Statistisk signifikant, 1-sidet p-værdi = 0,0005

^e. Statistisk signifikant, 1-sidet p-værdi = 0,0001

Studiet viste en signifikant forbedring i PFS for patienterne i Kd-armen i forhold til patienterne i Vd-armen (HR 0,53; 95 % CI: 0,44; 0,65 [$p < 0,0001$]) (se figur 3).

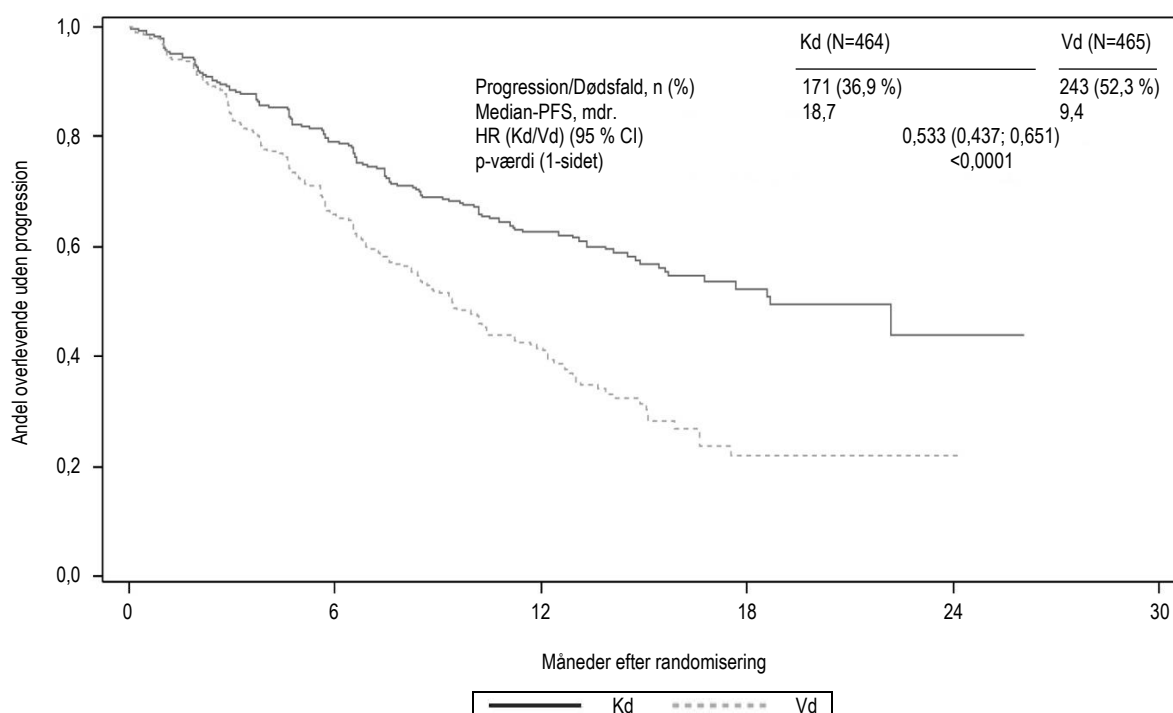
Sammenlignelige PFS-resultater blev observeret hos patienter, som havde fået tidligere behandling med bortezomib (HR 0,56; 95 % CI: 0,44; 0,73), og patienter, der ikke havde fået tidligere behandling med bortezomib (HR 0,48; 95 % CI: 0,36; 0,66).

Kd-armens PFS-fordel blev observeret konsekvent i alle delgrupper, herunder hos patienter ≥ 75 år ($n = 143$), patienter med genetiske mutationer med høj risiko ($n = 210$) og patienter med kreatininclearance 30 - < 50 ml/min ($n = 128$) ved *baseline*.

Hos de patienter, der tidligere havde fået bortezomib (54 %), var median-PFS 15,6 måneder i Kd-armen vs. 8,1 måneder i Vd-armen (HR = 0,56; 95 % CI: 0,44; 0,73), og ORR var 71,2 % vs. 60,3 %.

Hos de patienter, der tidligere havde fået lenalidomid (38 %), var median-PFS 12,9 måneder i Kd-armen vs. 7,3 måneder i Vd-armen (HR = 0,69; 95 % CI: 0,52; 0,92), og ORR var 70,1 % vs. 59,3 %. Hos de patienter, der var refraktære for lenalidomid (25 %), var median-PFS 8,6 måneder i Kd-armen vs. 6,6 måneder i Vd-armen (HR = 0,80; 95 % CI: 0,57; 1,11), og ORR var 61,9 % vs. 54,9 %.

Figur 3. Kaplan-Meier-kurve over den progressionsfrie overlevelse, fastlagt af IRC (intent-to-treat-population), studie 2011-003



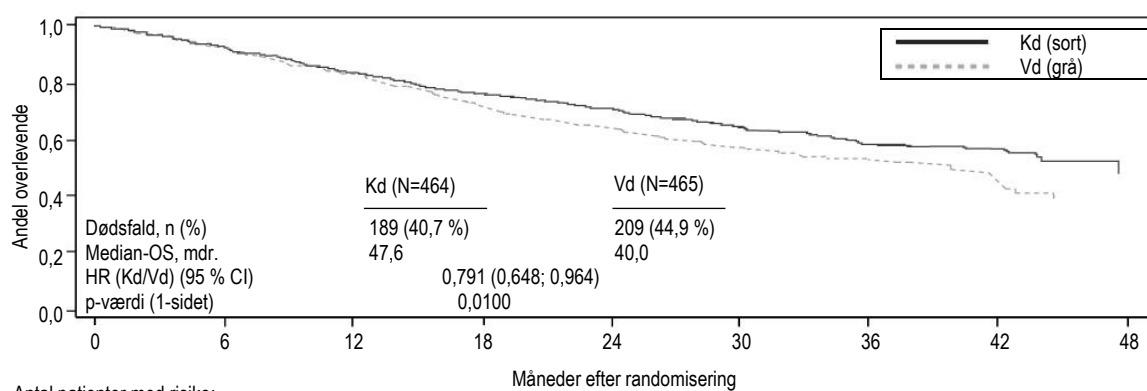
Antal patienter med risiko:

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

Kd = Kyprolis plus dexamethason; Vd = bortezomib plus dexamethason; PFS = progressionsfri overlevelse; mdr. = måneder; HR = hazard ratio; CI = konfidensinterval

Der blev udarbejdet en planlagt anden interimanalyse af OS efter 189 dødsfald i Kd-armen og 209 dødsfald i Vd-armen. På tidspunktet for analysen var 80 % af de påkrævede hændelser var registreret. Medianopfølgningen var cirka 37 måneder. Der blev observeret en statistisk signifikant fordel i OS hos patienter i Kd-armen sammenlignet med patienter i Vd-armen (HR = 0,791; 95 % CI: 0,65; 0,96; p-værdi = 0,010) (se figur 4).

Figur 4. Kaplan-Meier-kurve over data for den samlede overlevelse ved recidiveret myelomatose, studie 2011-003



Antal patienter med risiko:

	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 plus dexamethason; Vd = bortezomib plus dexamethason; OS = samlet overlevelse; mdr. = måneder; HR = hazard ratio; CI = konfidensinterval

Kyprolis i kombination med daratumumab og dexamethason til behandling af patienter med recidiveret eller refraktær myelomatose – studie 20160275 (CANDOR)

Kyprolis' sikkerhed og effekt blev undersøgt i et randomiseret, åbent fase 3-multicentersuperioritetsforsøg med Kyprolis med daratumumab plus dexamethason (KdD) vs. Kyprolis plus dexamethason (Kd). I alt 466 patienter med recidiveret eller refraktær myelomatose, der havde fået 1 til 3 tidligere behandlingsforløb, blev inkluderet og randomiseret i en 2:1-randomisering (312 i KdD-armen og 154 i Kd-armen).

I KdD- og Kd-armene blev Kyprolis undersøgt som en 30 minutters infusion med initialdosis på 20 mg/m², der blev øget til 56 mg/m² på dag 8 i cyklus 1, og administreret to gange om ugen i 3 ud af 4 uger.

Patienter med følgende blev udelukket fra forsøget: kendt moderat eller svær persisterende astma inden for de seneste 2 år, kendt kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) med FEV1 < 50 % af forventet normal, aktiv kongestiv hjersteinsufficiens.

Demografiske karakteristika og *baseline*-karakteristika var overordnet set de samme i de to arme, herunder køn (57,5 % mænd), race (78,5 % hvide patienter), alder (64 år, interval 29-84 år), tidligere behandling med bortezomib (90 %), bortezomib-refraktær (29 %), genetiske mutationer med høj risiko, bestående af de genetiske undertyper t(4; 14), t(14; 16) eller deletion 17p (16 %), og genetiske mutationer med ukendt risiko, som omfattede patienter, for hvem der endnu ikke forelå resultater, hvor testen var mislykkedes eller hvor mængden ikke havde været stor nok (51 %). Der var færre patienter i alderen ≥ 75 år i KdD-gruppen (9,0 %) i forhold til i Kd-gruppen (14,3 %). Patienterne havde et medianantal (interval) tidligere behandlingsforløb på 2,0 (1 til 4). En større procentdel af patienterne havde tidligere fået transplantation i KdD-gruppen (62,5 %) i forhold til i Kd-gruppen (48,7 %). Kun 1 patient i KdD-gruppen havde tidligere fået anti-CD38 monoklonal antistof-behandling.

Resultaterne af studie 20160275 er opsummeret i tabel 9 samt figur 5 og figur 6.

Tabel 9. Resumé af effektanalysen i studie 20160275

	KdD-arm (N = 312)	Kd-arm (N = 154)
Median-PFS (mdr.) (95 % CI) ^a	NE (NE; NE)	15,8 (12,1; NE)
HR (95 % CI); 1-sidet p-værdi ^b	0,630 (0,464; 0,854); 0,0014	
ORR (%) (95 % CI) ^{a, c}	84,3 (79,8; 88,1)	74,7 (67,0; 81,3)
Responskategori, n(%)		
N med respons	263	115
CR	89 (28,5)	16 (10,4)
MRD [-] CR	43 (13,8)	5 (3,2)
VGPR	127 (40,7)	59 (38,3)
PR	47 (15,1)	40 (26,0)
Oddsratio	1,925 (1,184; 3,129)	
1-sidet p-værdi ^b	0,0040	
MRD[-]CR efter 12 måneder	12,5 (9,0; 16,7)	1,3 (0,2; 4,6)
Oddsratio	11,329 (2,703; 47,476)	
1-sidet p-værdi ^b	< 0,0001	

KdD = Kyprolis plus dexamethason og daratumumab; Kd = Kyprolis plus dexamethason; CI = konfidensinterval; NE = kan ikke estimeres; HR = *hazard* ratio; ORR = samlet responsrate; CR = komplet

respons; VGPR = meget god partiel respons; MRD[-]CR = Komplet respons med negativ (eller ingen) minimal residuals sygdom

^a. Disse endemål blev fastlagt af en uafhængig kontrolkomité (IRC) med IMWG-responskriterier.

^b. Statistisk signifikant.

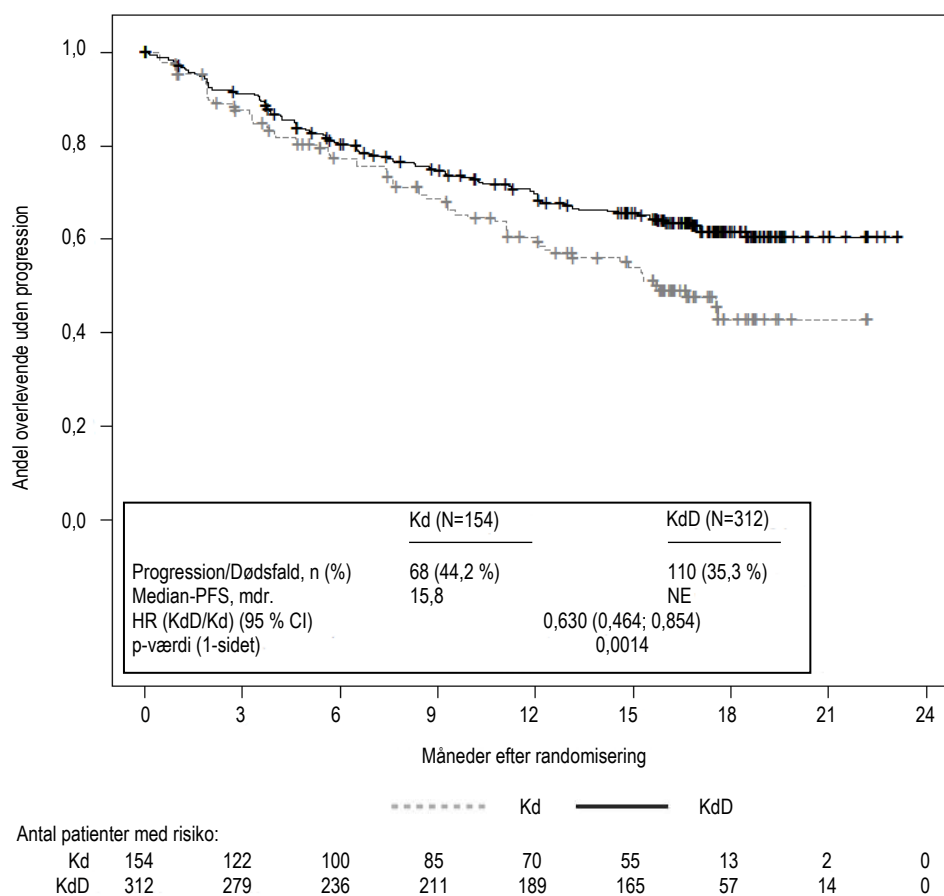
^c. Samlet respons defineres som opnåelse af en bedste samlet respons på PR, VGPR, CR eller bedre.

Forsøget påviste en forbedring i PFS i KdD-armen sammenlignet med Kd-armen (*hazard ratio* [HR] = 0,630; 95 % CI: 0,464; 0,854; $p = 0,0014$), hvilket repræsenterer en 37 % reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller dødsfald hos patienter, som får behandling med KdD. På tidspunktet for den primære PFS-analyse kunne median-PFS ikke estimeres for KdD-armen, og den var 15,8 måneder i Kd-armen.

Hos de patienter, der tidligere havde fået lenalidomid (42,3 %), var median-PFS NE i KdD-armen *vs.* 12,1 måneder i Kd-armen (HR = 0,52; 95 % CI: 0,34; 0,80), ORR var 78,9 % *vs.* 74,3 % (OR = 1,29; 95 % CI: 0,65; 2,54), og MRD[-]CR efter 12 måneder var 11,4 % *vs.* 0,0 % (OR = NE, 95 % CI: NE; NE). Hos de patienter, der var refraktære for lenalidomid (33 %), var median-PFS NE i KdD-armen *vs.* 11,1 måneder i Kd-armen (HR = 0,45; 95 % CI: 0,28; 0,74), ORR var 79,8 % *vs.* 72,7 % (OR = 1,48; 95 % CI: 0,69; 3,20), og MRD[-]CR efter 12 måneder var 13,1 % *vs.* 0,0 % (OR = NE; 95 % CI: NE; NE).

Der foreligger begrænsede data om ældre patienter (≥ 75 år). I alt 43 patienter over 75 år blev inkluderet i studie 20160275 (25 patienter i KdD-gruppen og 18 patienter i Kd-gruppen). En HR på 1,459 (95 % CI: 0,504; 4,223) i PFS blev observeret. Risikoen for behandlingsrelaterede bivirkninger med dødelig udgang var højere blandt patienter ≥ 65 år (se pkt. 4.8). KdD skal anvendes med forsigtighed hos patienter ≥ 75 år, efter nøje vurdering af de potentielle fordele og risici for den enkelte patient.

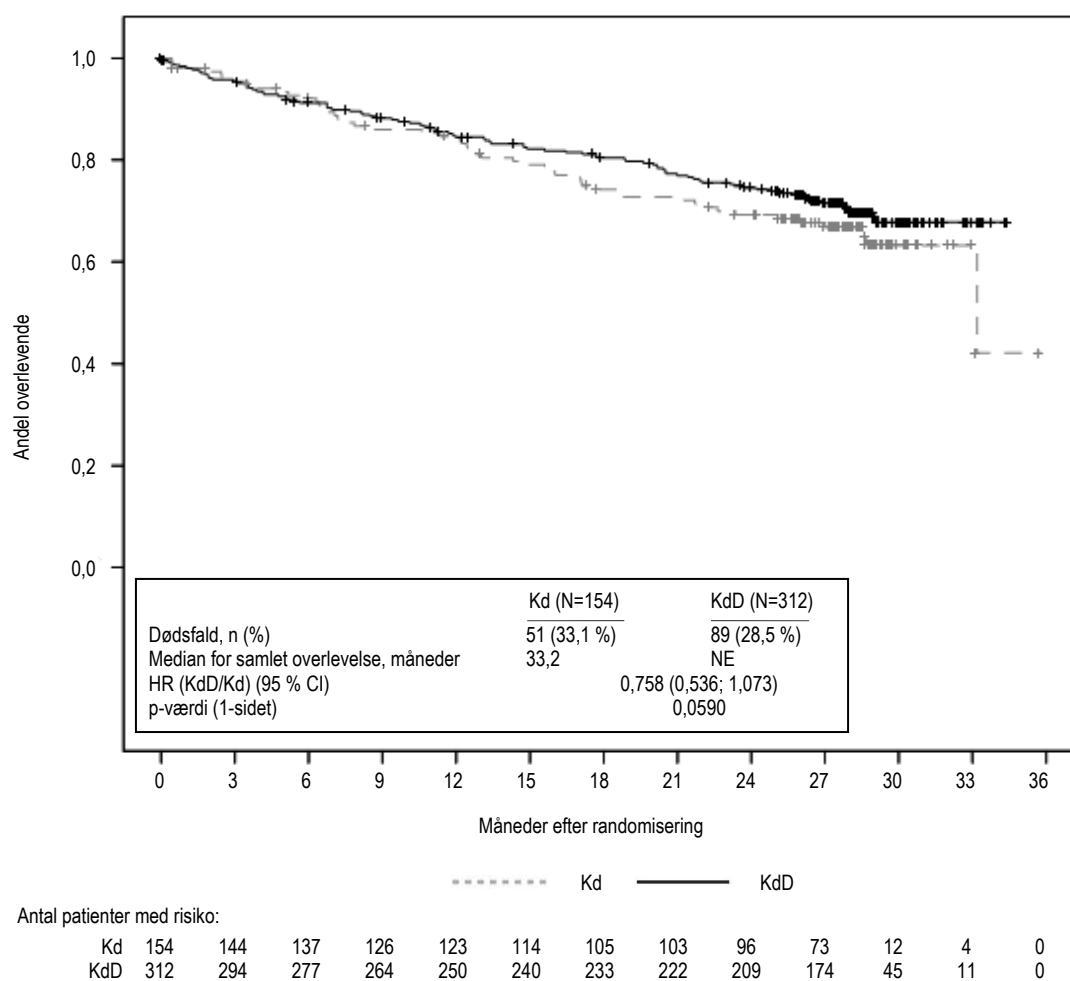
Figur 5. Kaplan-Meier-kurve over den progressionsfrie overlevelse, fastlagt af IRC (intent-to-treat-population), studie 20160275



ORR var 84,3 % for patienter i KdD-armen og 74,7 % i Kd-armen (se tabel 9). Den mediane varighed af respons kunne ikke estimeres for KdD-armen og var 16,6 måneder (13,9; NE) for Kd-gruppen. Den mediane tid til respons var 1,0 (1; 14) måneder for KdD-armen og 1,0 (1; 10) måneder for Kd-armen.

Der blev udarbejdet en planlagt anden interimanalyse af OS ca. 36 måneder efter den første patientinklusion. Medianopfølgningen var cirka 28 måneder. Data for samlet overlevelse (se figur 6) var ikke komplette, da analysen blev udarbejdet, men der var en tendens mod længere OS i KdD-armen sammenlignet med Kd-armen.

Figur 6. Kaplan-Meier-kurve over den samlede overlevelse i studie 20160275



Monoterapi med Kyprolis til patienter med recidiveret og refraktær myelomatose

Der er indsamlet yderligere klinisk erfaring med monoterapi med Kyprolis til patienter med recidiveret og refraktær myelomatose. Studie PX-171-011 var et åbent, randomiseret fase 3-studie (N = 315; eksponering for ≥ 3 tidligere behandlinger påkrævet). De patienter, der deltog i studie PX-171-011, havde tidligere fået mere intens behandling og havde dårligere organ- og marvfunktion sammenlignet med patienter, der deltog i studie PX-171-009. I PX-171-011 blev monoterapi med Kyprolis sammenlignet med en kontrolarm (kortikosteroider og cyclophosphamid). Studiet nåede ikke det primære effektendemål: påvisning af Kyprolis' superioritet som monoterapi i forhold til den aktive kontrolarm for så vidt angår samlet overlevelse (HR = 0,975 [95 % CI: 0,760; 1,249]). PX-171-003A1 var et fase 2-studie med en enkelt behandlingsarm (N = 266; eksponering for ≥ 2 tidligere behandlinger påkrævet), der opfyldte det primære effektendemål: IRC-vurderet ORR (22,9 %).

Kardiel elektrofysiologi

Carfilzomibs mulige virkninger på hjertefunktionen blev undersøgt ved en central, blindet vurdering af tre ekg-optagelser fra hver af 154 patienter med fremskredne maligniteter, herunder myelomatose. Undersøgelse af carfilzomibs virkning på hjertets repolarisering ved anvendelse af QT-intervallet med Fridericias korrektion (QTcF-intervallet) og analyse af sammenhængen mellem koncentration og QTc viste ingen tydelige tegn på en dosisrelateret virkning. Den øvre grænse for 1-sidet 95 % konfidensinterval (CI) for forventet virkning på QTcF ved C_{max} var 4,8 ms. Med Bazetts korrektion (QTcB-interval) var den øvre grænse for 1-sidet 95 % konfidensinterval for forventet virkning på QTcB ved C_{max} 5,9 ms.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Kyprolis i alle undergrupper af den pædiatriske population med myelomatose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

C_{\max} og AUC efter en 2-10 minutters intravenøs infusion af 27 mg/m² var henholdsvis 4.232 ng/ml og 379 ng•t/ml. Efter gentagne doser Kyprolis på 15 og 20 mg/m² var den systemiske eksponering (AUC) og halveringstid sammenlignelige på dag 1 og 15 eller 16 i cyklus 1, hvilket tyder på, at der ikke er nogen systemisk akkumulering af carfilzomib. Der var en dosisafhængig stigning i eksponering ved doser på mellem 20 og 56 mg/m².

For samme dosis medførte 30 minutters infusionstid samme halveringstid og AUC som en infusionstid på 2-10 minutter, men en 2-3 gange lavere C_{\max} . Efter infusion af en dosis på 56 mg/m² over 30 minutter var AUC (948 ng•t/ml) cirka 2,5 større end AUC for 27 mg/m², og C_{\max} (2.079 ng/ml) var lavere end for 27 mg/m² infunderet over 2-10 minutter.

Fordeling

Den gennemsnitlige distributionsvolumen af en dosis på 20 mg/m² carfilzomib var 28 l ved *steady state*. Ved test *in vitro* var carfilzomibs binding til humane plasmaproteiner i gennemsnit 97 % over hele koncentrationsintervallet på 0,4 til 4 mikromol.

Biotransformation

Carfilzomib metaboliseres hurtigt og i vid udstrækning. De vigtigste metabolitter, der er målt i humant plasma og urin og dannet *in vitro* af humane hepatocytter, var peptidfragmenter og diolet af carfilzomib, hvilket tyder på, at peptidasespaltning og epoxidhydrolase er de vigtigste metaboliseringsveje. Cytochrom P450-medierede mekanismer spiller en mindre rolle i carfilzomibs overordnede metabolisme. Metabolitterne har ingen kendt biologisk aktivitet.

Elimination

Efter intravenøs administration af doser ≥ 15 mg/m² blev carfilzomib hurtigt fjernet fra det systemiske kredsløb med en halveringstid på ≤ 1 time på dag 1 i cyklus 1. Den systemiske clearance lå i intervallet 151 til 263 l/timen og var større end blodgennemstrømningen i leveren, hvilket tyder på, at carfilzomib overvejende fjernes uden for leveren. Carfilzomib elimineres primært gennem metabolisme med efterfølgende udskillelse af dets metabolitter i urinen.

Specielle populationer

Farmakokinetiske populationsanalyser indikerer, at alder, køn eller race ikke har nogen indvirkninger på carfilzomibs farmakokinetik.

Nedsat leverfunktion

I et farmakokinetisk studie blev 33 patienter med recidiverede eller progressive fremskredne maligniteter (solid tumor, n = 31; eller hæmatologisk malignitet, n = 2), der havde normal leverfunktion (bilirubin \leq øvre normalgrænse [ULN]; aspartat-aminotransferase [ASAT] \leq ULN, n = 10), let nedsat leverfunktion (bilirubin $> 1-1,5 \times$ ULN eller ASAT $> ULN$, men bilirubin \leq ULN, n = 14), eller moderat nedsat leverfunktion (bilirubin $> 1,5-3 \times$ ULN; vilkårlig ASAT, n = 9). Carfilzomibs farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (bilirubin $> 3 \times$ ULN og vilkårlig ASAT). Kyprolis som enkeltstof blev administreret intravenøst i

30 minutter, 20 mg/m² på dag 1 og 2 og 27 mg/m² på dag 8, 9, 15 og 16 i cyklus 1. Hvis dette blev tolereret, startede patienterne med 56 mg/m² i cyklus 2. Status for leverfunktion ved *baseline* havde ingen udtalt indvirkning på den samlede systemiske eksponering (AUC_{last}) af carfilzomib efter administration af enkelt-doser eller gentagne doser (geometrisk gennemsnitsratio for AUC_{last} ved dosen på 27 mg/m² i cyklus 1, dag 16, var for let og moderat nedsat leverfunktion vs. normal leverfunktion henholdsvis 144,4 % og 126,1 % og ved dosen på 56 mg/m² i cyklus 2, dag 1, henholdsvis 144,7 % og 121,1 %). Hos patienter med solide tumorer og let eller moderat nedsat leverfunktion ved *baseline* var der imidlertid en øget forekomst af leverfunktionsanomalier, bivirkninger ≥ grad 3 og alvorlige bivirkninger sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Carfilzomibs farmakokinetik blev undersøgt i to specifikke studier med patienter med nedsat nyrefunktion.

Det første studie blev gennemført med 50 patienter med myelomatose med normal nyrefunktion (CrCL > 80 ml/min, n = 12), let (CrCL 50-80 ml/min, n = 12), moderat (CrCL 30-49 ml/min, n = 10) og svært (CrCL < 30 ml/min, n = 8) nedsat nyrefunktion samt patienter i kronisk dialyse (n = 8). Kyprolis som enkeltstof blev administreret intravenøst over 2-10 minutter i doser på op til 20 mg/m². Der blev indsamlet farmakokinetiske data fra patienterne efter dosen på 15 mg/m² i cyklus 1 og dosen på 20 mg/m² i cyklus 2. Det andet studie blev gennemført med 23 patienter med recidiveret myelomatose med kreatininclearance ≥ 75 ml/min (n = 13) og patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD), som havde behov for dialyse (n = 10). Der blev indsamlet farmakokinetiske data fra patienterne efter administration af en dosis på 27 mg/m² som en 30-minutters infusion i cyklus 1, dag 16, og dosen på 56 mg/m² i cyklus 2, dag 1.

Resultater fra begge studier viser, at status for nyrefunktion ikke har nogen udtalt indvirkning på eksponeringen for carfilzomib efter administration af enkelt-doser eller gentagne doser. Den geometriske gennemsnitsratio for AUC_{last} ved dosen på 15 mg/m² (cyklus 1, dag 1) ved let, moderat og svært nedsat nyrefunktion og kronisk dialyse vs. normal nyrefunktion var henholdsvis 124,36 %, 111,07 %, 84,73 % og 121,72 %. De geometriske gennemsnitsratioer for AUC_{last} ved dosen på 27 mg/m² (cyklus 1, dag 16) og dosen på 56 mg/m² (cyklus 2, dag 1) ved ESRD vs. normal nyrefunktion var henholdsvis 139,72 % og 132,75 %. I det første studie steg eksponeringen for M14-metabolitten – et peptidfragment og den væsentligste cirkulerende metabolit, 2 og 3 gange hos patienter med henholdsvis moderat og svært nedsat nyrefunktion og 7 gange hos patienter med behov for dialyse (baseret på AUC_{last}). I det andet studie var eksponeringerne for M14 højere (cirka 4 gange) hos patienter med ESRD end hos patienter med normal nyrefunktion. Denne metabolit har ingen kendt biologisk aktivitet. Alvorlige bivirkninger forbundet med forværring af nyrefunktionen var hyppigere hos patienter med nyredysfunktion ved *baseline* (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Carfilzomib var klastogent i *in vitro* kromosomaberrationstesten i lymfocytter fra perifert blod. Carfilzomib var ikke mutagent i en *in vitro* bakteriel tilbagebagemutationstest (Ames' test) og var ikke klastogent i en *in vivo* mikronukleusanalyse i knoglemarv fra mus.

Aber, der fik en enkelt intravenøs bolusdosis carfilzomib på 3 mg/kg (svarende til 36 mg/m² og den samme som den anbefalede dosis til mennesker på 27 mg/m² baseret på BSA), fik hypotension, øget hjertefrekvens og forhøjede serumniveauer af troponin T. Gentagen administration af intravenøse bolusdoser carfilzomib på ≥ 2 mg/kg/dosis til rotter og 2 mg/kg/dosis til aber under anvendelse af doseringsskemaer svarende til dem, der bruges klinisk, medførte dødsfald, der skyldtes toksicitet i de kardiovaskulære (hjeriteinsufficiens, kardiell fibrose, akkumulering af perikardievæske, kardiell blødning/degeneration), gastrointestinale (nekrose/blødning), renale (glomerulonefropati, tubulær nekrose, dysfunktion) og pulmonale (blødning/inflammation) systemer. Doser på 2 mg/kg/dosis til rotter er cirka det halve af den anbefalede humane dosis på 27 mg/m² baseret på BSA. Den højeste ikke-alvorligt toksiske dosis på 0,5 mg/kg til aber medførte interstitiel inflammation i nyrerne sammen

med let glomerulopati og let kardiell inflammation. Disse fund blev rapporteret ved 6 mg/m², hvilket er lavere end den anbefalede humane dosis på 27 mg/m².

Der er ikke udført fertilitetsstudier med carfilzomib. Der blev ikke observeret nogen negative virkninger på reproduktivt væv i toksicitetsstudier med 28 dages gentagen dosering til rotter og aber eller i 6 måneders kroniske toksicitetsstudier hos rotter og 9-måneders kroniske toksicitetsstudier hos aber. Carfilzomib forårsagede embryoføtal toksicitet hos drægtige kaniner ved doser, der var lavere end den anbefalede dosis til patienter. Carfilzomib, der blev administreret til drægtige rotter under organogenesen, var ikke teratogent ved doser på op til 2 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. halvdelen af den anbefalede humane dosis på 27 mg/m² baseret på BSA.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Betadexsulfobutyleternatrium
Vandfri citronsyre (E 330)
Natriumhydroxid (til justering af pH)

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

Kyprolis pulver til infusionsvæske, opløsning, må ikke blandes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske.

6.3 Opbevaringstid

Pulver i hætteglas (uåbnet)

3 år.

Rekonstitueret infusionsvæske

Den kemiske og fysiske stabilitet af rekonstitueret infusionsvæske i hætteglas, sprøjte eller infusionspose er blevet påvist i 24 timer ved 2 °C - 8 °C eller i 4 timer ved 25 °C. Tiden fra rekonstitution til administration må ikke overstige 24 timer.

Fra en mikrobiologisk synsvinkel skal præparatet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser efter åbning brugerens eget ansvar og bør ikke overstige 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kyprolis 10 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

10 ml klart hætteglas (type I-glas), der lukkes med en prop af fluorpolymer-belagt elastomer og en aluminiumsforsegling med blå vippelåg.

Kyprolis 30 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

30 ml klart hætteglas (type I-glas), der lukkes med en prop af fluorpolymer-belagt elastomer og en aluminiumsforsøgling med orange vippelåg.

Kyprolis 60 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

50 ml klart hætteglas (type I-glas), der lukkes med en prop af fluorpolymer-belagt elastomer og en aluminiumsforsøgling med lilla vippelåg.

Pakningsstørrelse med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generelle forholdsregler

Carfilzomib er et cytotoxisk stof. Derfor skal der udvises forsigtighed under håndtering og klargøring af Kyprolis. Det anbefales at bære handsker og andet beskyttelsesudstyr.

Rekonstitution og klargøring til intravenøs administration

Hætteglassene med Kyprolis indeholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler og er kun beregnet til engangsbrug. Passende aseptisk teknik skal iagttages.

Den rekonstituerede infusionsvæske indeholder carfilzomib i en koncentration på 2 mg/ml. Gennemlæs alle anvisninger til klargøring af præparatet inden rekonstitution:

1. Beregn dosis (mg/m²) og det nødvendige antal hætteglas med Kyprolis på baggrund af patientens legemsoverfladeareal (BSA) ved *baseline*. Patienter med BSA over 2,2 m² skal have en dosis, der er baseret på et BSA på 2,2 m². Der er ikke behov for at justere dosis ved vægtændringer ≤ 20 %.
2. Tag hætteglasset ud af køleskabet umiddelbart inden brug.
3. Brug kun en 21 gauge eller større gauge nål (0,8 mm eller mindre udvendig diameter nål) til at rekonstituere hvert hætteglas aseptisk ved langsomt at injicere 5 ml (til 10 mg-hætteglas), 15 ml (til 30 mg-hætteglas) eller 29 ml (til 60 mg-hætteglas) sterilt vand til injektionsvæsker gennem proppen og rettet mod HÆTTEGLASSETS INDERSIDE for at minimere skumdannelse.
4. Skvulp forsigtigt hætteglasset og/eller vend det langsomt på hovedet i ca. 1 minut, eller indtil pulveret er helt opløst. MÅ IKKE OMRYSTES. Hvis der dannes skum, skal opløsningen have lov at sætte sig i hætteglasset, indtil skummet synker til bunds (ca. 5 minutter), og opløsningen er klar.
5. Undersøg infusionsvæsken visuelt inden administration for partikler og misfarvning. Det rekonstituerede præparat skal være en klar, farveløs til lys gullig opløsning og må ikke administreres, hvis der ses misfarvning eller partikler.
6. Eventuelle ubrugte portioner i hætteglasset skal kasseres.
7. Kyprolis kan administreres direkte ved intravenøs infusion eller alternativt i en infusionspose. Må ikke administreres som en intravenøs push- eller bolus-injektion.
8. Hvis det administreres i en infusionspose, brug kun en 21 gauge eller større gauge nål (0,8 mm eller mindre udvendig diameter nål) til at trække den beregnede dosis op af hætteglasset og fortynde i en 50 eller 100 ml infusionspose med 5 % glucoseinjektionsvæske.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. november 2015
Dato for seneste fornyelse: 25. juni 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holland

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Irland

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kyprolis 10 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
carfilzomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 10 mg carfilzomib.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 2 mg carfilzomib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Betadexsulfobutylethernatrium, vandfri citronsyre (E 330), natriumhydroxid. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ubrugte portioner skal kasseres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1060/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kyprolis 10 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
carfilzomib
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 mg

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kyprolis 30 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
carfilzomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 30 mg carfilzomib.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 2 mg carfilzomib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Betadexsulfobutylethernatrium, vandfri citronsyre (E 330), natriumhydroxid. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ubrugte portioner skal kasseres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1060/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kyprolis 30 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
carfilzomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 30 mg carfilzomib.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 2 mg carfilzomib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Betadexsulfobutylethernatrium, vandfri citronsyre (E 330), natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ubrugte portioner skal kasseres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1060/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kyprolis 60 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
carfilzomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 60 mg carfilzomib.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 2 mg carfilzomib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Betadexsulfobutylethernatrium, vandfri citronsyre (E 330), natriumhydroxid. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ubrugte portioner skal kasseres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1060/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kyprolis 60 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
carfilzomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 60 mg carfilzomib.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 2 mg carfilzomib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Betadexsulfobutylethernatrium, vandfri citronsyre (E 330), natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ubrugte portioner skal kasseres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1060/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Kyprolis 10 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
Kyprolis 30 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
Kyprolis 60 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
carfilzomib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Kyprolis
3. Sådan skal du bruge Kyprolis
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Kyprolis er et lægemiddel, som indeholder det aktive stof carfilzomib.

Carfilzomib virker ved at blokere proteasomer. Proteasomer er et system inde i cellerne, der nedbryder proteiner, når de er ødelagte eller ikke længere nødvendige. Ved at forhindre nedbrydningen af proteiner i kræftceller, som med større sandsynlighed indeholder flere unormale proteiner, medfører Kyprolis, at kræftcellerne dør.

Kyprolis bruges til behandling af voksne patienter med myelomatose, som har fået mindst én tidligere behandling for denne sygdom. Myelomatose er kræft i plasmaceller (en slags hvide blodlegemer).

Du vil få Kyprolis sammen med daratumumab og dexamethason, sammen med lenalidomid og dexamethason eller kun sammen med dexamethason. Daratumumab, lenalidomid og dexamethason er andre lægemidler, der bruges til behandling af myelomatose.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Kyprolis

Din læge vil undersøge dig og gennemgå hele din sygehistorie. Du vil blive overvåget nøje under behandlingen. Du vil få taget blodprøver inden behandlingen med Kyprolis starter og under behandlingen for at kontrollere, at niveauet af dine blodceller er tilstrækkeligt, og at din lever og dine nyrer fungerer tilfredsstillende. Lægen eller sygeplejersken vil kontrollere, at du får tilstrækkelig med væske.

Du skal læse indlægssedlerne til alle de lægemidler, du tager i kombination med Kyprolis, så du forstår de informationer, der vedrører disse lægemidler.

Brug ikke Kyprolis, hvis du er allergisk over for carfilzomib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kyprolis (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du bruger Kyprolis, hvis du har en eller flere af nedenstående tilstande. Du vil muligvis have brug for at få lavet flere test for at sikre, at dit hjerte, dine nyrer og din lever fungerer tilfredsstillende.

- Hjerteproblemer, herunder tidligere tilfælde af brystmerter (angina), hjerteanfald, uregelmæssig hjerterytm, forhøjet blodtryk, eller hvis du nogensinde har fået hjertemedicin
- Lungeproblemer, herunder tidligere tilfælde af stakåndethed i hvile eller i forbindelse med aktivitet (dyspnø)
- Nyreproblemer, herunder nyresvigt, eller hvis du nogensinde har været i dialyse
- Leverproblemer, herunder tidligere tilfælde af hepatitis, fedtlever, eller hvis du nogensinde har fået at vide, at din lever ikke fungerer godt nok
- Usædvanlige blødninger – hvis du for eksempel har let ved at få blå mærker, du let bløder på grund af en skade (det kan være en rift, der er længere tid end forventet om at holde op med at bløde), eller du får en indre blødning og hoster blod op, kaster blod op, får mørk, tjæreagtig afføring eller lyst, rødt blod i afføringen, eller du får en blødning i hjernen, der fører til pludselig følelseløshed eller lammelse i den ene side af ansigt, ben eller arme, pludselig kraftig hovedpine eller problemer med at se, tale eller synke. Det kan være tegn på, at du har et lavt antal blodplader (celler, der får blodet til at størkne)
- Du har tidligere haft blodpropper i venerne
- Smerter eller hævelser på ben eller arme (som kan være et symptom på blodpropper i de dybe vener i benet eller armen), brystmerter eller stakåndethed (som kan være et symptom på blodpropper i lungerne)
- Enhver anden betydelig sygdom, du har været indlagt for eller fået en hvilken som helst medicin for.

Tilstande, du skal holde øje med

Mens du får Kyprolis, er der visse symptomer, du skal holde øje med for at nedsætte risikoen for eventuelle problemer. Kyprolis kan forværre nogle tilstande eller medføre alvorlige bivirkninger, som kan være dødelige. Det kan for eksempel være problemer med hjerte, lunger eller nyrer, tumorlysesyndrom (en livstruende tilstand, der opstår, når kræftcellerne går i stykker og frigiver deres indhold ud i blodet), reaktioner på infusionen af Kyprolis, usædvanlige blå mærker eller blødning (herunder indre blødning), blodpropper i venerne, leverproblemer, visse blodtilstande eller en neurologisk tilstand, der kaldes for PRES. Se 'Tilstande, du skal holde øje med' i afsnit 4.

Fortæl det til lægen, hvis du på noget tidspunkt har haft eller muligvis nu har en hepatitis B-infektion. Dette skyldes, at dette lægemiddel kan reaktivere hepatitis B-virus. Din læge vil undersøge dig for tegn på denne infektion før, under og i et stykke tid efter behandlingen med dette lægemiddel. Fortæl det straks til din læge, hvis du bliver mere træt end normalt, eller hvis din hud eller det hvide i dine øjne bliver gult.

Når som helst under eller efter din behandling skal du straks fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever sløret syn, synstab eller dobbeltsyn, talebesvær, svækkelse i en arm eller et ben, en ændring i den måde, du går på, eller problemer med balanceevnen, vedvarende følelseløshed, nedsat følesans eller tab af følesans, hukommelsestab eller forvirring. Disse kan alle være symptomer på en alvorlig og potentielt dødelig hjernesygdom, der kaldes for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Hvis du havde disse symptomer før behandling med carfilzomib, skal du fortælle lægen om eventuelle ændringer i disse symptomer.

Brug af anden medicin sammen med Kyprolis

Fortæl lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Det gælder også medicin, du har fået uden recept, for eksempel vitaminer eller naturlægemidler.

Fortæl lægen eller sygeplejersken, hvis du bruger medicin til forebyggelse af graviditet, for eksempel p-piller eller andre former for hormonal prævention, da de muligvis ikke er egnede sammen med Kyprolis.

Graviditet og amning

Kvinder, der bruger Kyprolis

Du må ikke bruge Kyprolis, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Behandling med Kyprolis er ikke blevet undersøgt hos gravide kvinder. Mens du får Kyprolis og i 30 dage efter behandlingens ophør, skal du bruge en egnet præventionsform for at sikre, at du ikke bliver gravid. Tal med lægen eller sygeplejersken om egnede præventionsformer.

Hvis du bliver gravid, mens du får Kyprolis, skal du straks informere lægen eller sygeplejersken om det.

Du må ikke bruge Kyprolis, hvis du ammer. Det vides ikke, om Kyprolis passerer over i mælken hos mennesker.

Lenalidomid forventes at være skadeligt for det ufødte barn. Da Kyprolis gives i kombination med lenalidomid, skal du følge programmet for graviditetsforebyggelse (se lenalidomids indlægsseddel for information om graviditetsforebyggelse og tal med lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet om det).

Mænd, der bruger Kyprolis

Du skal bruge kondom, mens du får Kyprolis og i 90 dage efter, behandlingen er stoppet, også selvom din partner er gravid.

Hvis din partner bliver gravid, mens du får Kyprolis eller inden for 90 dage efter behandlingens ophør, skal du straks informere lægen eller sygeplejersken om det.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Mens du behandles med Kyprolis, kan du blive træt, svimmel, besvime og/eller opleve, at dit blodtryk falder. Dette kan nedsætte din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Lad være med at køre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du har disse symptomer.

Kyprolis indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 37 mg natrium pr. 10 mg hætteglas. Dette svarer til 1,9 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 109 mg natrium pr. 30 mg hætteglas. Dette svarer til 5,5 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 216 mg natrium pr. 60 mg hætteglas. Dette svarer til 11 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Kyprolis indeholder cyclodextrin

Dette lægemiddel indeholder 500 mg cyclodextrin (betadexsulfobutylethernatrium) pr. 10 mg hætteglas. Dette svarer til 88 mg/kg for en voksen, der vejer 70 kg.

Dette lægemiddel indeholder 1.500 mg cyclodextrin (betadexsulfobutylethernatrium) pr. 30 mg hætteglas. Dette svarer til 88 mg/kg for en voksen, der vejer 70 kg.

Dette lægemiddel indeholder 3.000 mg cyclodextrin (betadexsulfobutylethernatrium) pr. 60 mg hætteglas. Dette svarer til 88 mg/kg for en voksen, der vejer 70 kg.

3. Sådan skal du bruge Kyprolis

Du vil få Kyprolis af en læge eller sygeplejerske. Dosis vil blive beregnet på baggrund af din højde og vægt (legemsoverfladearealet). Lægen eller sygeplejersken vil fastlægge den dosis Kyprolis, du skal have.

Kyprolis vil blive givet som infusion i en vene. Infusionen kan vare op til 30 minutter. Kyprolis gives 2 dage i træk hver uge i 3 uger efterfulgt af en enkelt uge uden behandling.

Hver periode på 28 dage anses for at være én behandlingscyklus. Det betyder, at du vil få Kyprolis på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i hver 28-dages cyklus. Fra og med cyklus 13 vil du ikke få doserne på dag 8 og 9, hvis du behandles med Kyprolis i kombination med lenalidomid og dexamethason.

De fleste patienter vil få behandlingen, så længe deres sygdom bedres eller forbliver stabil. Behandlingen med Kyprolis kan dog blive afbrudt, hvis du får bivirkninger, som ikke kan behandles.

Du vil også få enten lenalidomid og dexamethason, daratumumab og dexamethason eller kun dexamethason sammen med Kyprolis. Du vil muligvis også få anden medicin.

Hvis du har fået for meget Kyprolis

Da dette lægemiddel gives af en læge eller sygeplejerske, er det usandsynligt, at du vil få for meget. Hvis du alligevel får for meget Kyprolis, vil din læge holde øje med, om du eventuelt får bivirkninger.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tilstande, du skal holde øje med

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker et eller flere af følgende symptomer:

- Brystsmerter, stakåndethed eller hævede fødder, hvilket kan være tegn på hjerte problemer
- Vejrtrækningsbesvær, for eksempel stakåndethed i hvile eller i forbindelse med aktiviteter eller hoste (dyspnø), hurtig vejrtrækning, en følelse af, at du ikke kan få luft nok, hvæsende vejrtrækning eller hoste, hvilket kan være tegn på skadelige virkninger på lungerne
- Meget højt blodtryk, kraftige brystsmerter, kraftig hovedpine, forvirring, sløret syn, kvalme og opkastning eller svær angst, hvilket kan være tegn på en tilstand, der kaldes for hypertensiv krise
- Stakåndethed i forbindelse med dagligdags aktiviteter eller i hvile, uregelmæssig hjerterytme (puls), hurtig puls, træthed, svimmelhed og besvimelsesanfald, hvilket kan være tegn på en tilstand, der kaldes for pulmonal hypertension
- Hævede ankler, fødder eller hænder, appetitløshed, mindre urinproduktion eller unormale blodprøveresultater, hvilket kan være tegn på nyreproblemer eller nyresvigt
- En bivirkning, der kaldes for tumorlysesyndrom, som skyldes den hurtige nedbrydning af kræftceller og kan medføre uregelmæssig hjerterytme, nyresvigt eller unormale blodprøveresultater

- Feber, kulderystelser eller rysten, ledsmerter, muskelsmerter, rødme eller hævelse i ansigtet, læberne, tungen og/eller svælget, som kan gøre det svært at trække vejret eller synke (angioødem), svækkelse, stakåndethed, lavt blodtryk, besvimelse, langsom hjerterefrekvens (puls), trykken for brystet eller brystmerter kan opstå som en reaktion på infusionen
- Usædvanlige blå mærker eller blødninger, for eksempel en rift, der er længere tid end normalt om at holde op med at bløde, eller du får en indre blødning og hoster blod op, kaster blod op, får mørk, tjæreagtig afføring eller lyst, rødt blod i afføringen, eller du får en blødning i hjernen, der fører til pludselig følelsesløshed eller lammelse i den ene side af ansigt, ben eller arme, pludselig kraftig hovedpine eller problemer med at se, tale eller synke
- Smerter eller hævelser på ben eller arme (som kan være et symptom på blodpropper i de dybe vener i benet eller armen), brystmerter eller stakåndethed (som kan være et symptom på blodpropper i lungerne)
- Gulfarvning af hud og øjne (gulst), mavesmerter eller opsvulmet mave, kvalme eller opkastning, som kan være symptomer på leverproblemer, blandt andet leversvigt. Hvis du på noget tidspunkt har haft hepatitis B-infektion, kan behandlingen med dette lægemiddel reaktivere hepatitis B-infektionen
- Blødning, blå mærker, svækkelse, forvirring, feber, kvalme, opkastning og diaré samt akut nyrsvigt, hvilket kan være tegn på en blodsygdom, der kaldes for trombotisk mikroangiopati
- Hovedpine, forvirring, krampeanfald, synstab og højt blodtryk, hvilket kan være tegn på en tilstand i hjernen (neurologisk tilstand), der kaldes for posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES).

Andre bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger (kan optræde hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Alvorlig lungebetændelse
- Luftvejsinfektion
- Lavt antal blodplader, som kan medføre, at du nemt får blå mærker eller bløder (trombocytopeni)
- Lavt antal hvide blodlegemer, som kan nedsætte din evne til at bekæmpe infektioner og muligvis vil være forbundet med feber
- Lavt antal røde blodlegemer (anæmi), som kan medføre træthed og udmattelse
- Ændringer i blodprøver (lave niveauer af kalium i blodet, forhøjede niveauer af kreatinin i blodet)
- Appetitløshed
- Søvnbesvær
- Hovedpine
- Følelsesløshed, prikken eller nedsat følesans i hænder og/eller fødder
- Svimmelhed
- Højt blodtryk (hypertension)
- Stakåndethed
- Hoste
- Diaré
- Kvalme
- Forstoppelse
- Opkastning
- Mavesmerter
- Rygsmerter
- Ledsmerter
- Smerter i arme, ben, hænder eller fødder
- Muskelspasmer
- Feber
- Kulderystelser
- Hævede hænder, fødder eller ankler

- Svaghedsfølelse
- Træthed

Almindelige bivirkninger (kan optræde hos op til 1 ud af 10 personer)

- Infusionsreaktion
- Hjertesvigt og hjerteproblemer, herunder hurtige, kraftige eller uregelmæssige hjerteslag
- Hjerteanfald
- Nyreproblemer, herunder nyresvigt
- Blodpropper i venerne (dyb venetrombose)
- Hedeture
- Blodprop i lungerne
- Væske i lungerne
- Hvæsende vejrtrækning
- Alvorlige infektioner, for eksempel blodforgiftning (sepsis)
- Lungeinfektion
- Leverproblemer, herunder forhøjede leverenzymmer i blodet
- Influenzalignende symptomer
- Reaktivering af skoldkoppevirus (helvedesild), der kan medføre hududslæt og smerter (herpes zoster)
- Urinvejsinfektion
- Hoste, som kan omfatte trykken for brystet eller brystsmerter, tilstoppet næse (bronkitis)
- Ondt i halsen
- Betændelseslignende tilstand (inflammation) i næse og hals
- Næse, der løber, stoppet næse eller nysen
- Virusinfektion
- Infektion i mave og tarme (gastroenteritis)
- Blødning i mave og tarme
- Ændringer i blodprøver (reducerede niveauer af natrium, magnesium, protein, calcium eller fosfat i blodet, forhøjede niveauer af calcium, urinsyre, kalium, bilirubin, C-reaktivt protein eller sukker i blodet)
- Dehydrering (væskemangel)
- Angst
- Forvirring
- Sløret syn
- Grå stær (katarakt)
- Lavt blodtryk (hypotension)
- Næseblod
- Ændret stemme eller hæshed
- Fordøjelsesbesvær
- Tandpine
- Udslæt
- Knoglesmerter, muskelsmerter, brystsmerter
- Muskelsvaghed
- Muskelømhed
- Hudkløe
- Hudrødme
- Øget svedtendens
- Smerter
- Smerter, hævelse, irritation eller ubehag på det sted, hvor du har fået infusionen
- Ringen for ørerne (tinnitus)
- En generel følelse af sygdom eller utilpashed

Ikke almindelige bivirkninger (kan optræde hos op til 1 ud af 100 personer)

- Blødning i lungerne
- Betændelse i tyktarmen, der skyldes en bakterie, som hedder Clostridium difficile
- Allergisk reaktion på Kyprolis
- Multiorgansvigt
- Nedsat blodtilførsel til hjertet
- Blødning i hjernen
- Slagtilfælde
- Vejrtrækningsproblemer, hurtig vejrtrækning og/eller svagt blåfarvede fingerspidser og læber (akut respiratorisk distress syndrom)
- Betændelse i hjertesækken (perikarditis). Symptomerne omfatter smerter bag brystbenet, der sommetider breder sig til hals og skuldre, og sommetider er ledsaget af feber
- Ophobning af væske i hjertesækken (perikardieeffusion). Symptomerne omfatter brystmerter eller trykken for brystet samt stakåndethed
- Blokering af galdestrømmen fra leveren (kolestase), hvilket kan give hudkløe, gullig hud, meget mørk urin og meget lys afføring
- Huller (perforation) i fordøjelsessystemet
- Cytomegalovirusinfektion
- Reaktivering af hepatitis B-infektion (leverbetændelse, der skyldes virus)
- Bugspytkirtelbetændelse

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Kyprolis vil blive opbevaret på apoteket.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Kyprolis efter den udløbsdato, der står på hætteglasset og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Det rekonstituerede præparat skal være en klar, farveløs til lys gullig opløsning og må ikke administreres, hvis der ses misfarvning eller partikler.

Kyprolis er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kyprolis indeholder:

- Aktivt stof: carfilzomib. Hvert hætteglas indeholder 10 mg, 30 mg eller 60 mg carfilzomib. Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 2 mg carfilzomib.
- Øvrige indholdsstoffer: betadexsulfobutylethernatrium, vandfri citronsyre (E 330) og natriumhydroxid (se afsnit 2 'Kyprolis indeholder natrium').

Udseende og pakningsstørrelser

Kyprolis leveres i et hætteglas som et hvidt til offwhite pulver til infusionsvæske, opløsning, der opløses (rekonstitueres) inden brug. Infusionsvæsken er en klar, farveløs eller lys gullig opløsning.

Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Fremstiller

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Instruktioner til rekonstitution og klargøring af Kyprolis pulver til infusionsvæske, opløsning, til intravenøs administration

Carfilzomib er et cytotoxisk stof. Derfor skal der udvises forsigtighed under håndtering og klargøring af Kyprolis. Det anbefales at bære handsker og andet beskyttelsesudstyr.

Hætteglassene med Kyprolis indeholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler og er kun beregnet til engangsbrug. Passende aseptisk teknik skal iagttages.

Den rekonstituerede infusionsvæske indeholder carfilzomib i en koncentration på 2 mg/ml. Gennemlæs alle anvisninger til klargøring af præparatet inden rekonstitution:

1. Beregn dosis (mg/m²) og det nødvendige antal hætteglas med Kyprolis på baggrund af patientens legemsoverfladeareal (BSA) ved *baseline*. Patienter med BSA over 2,2 m² skal have en dosis, der er baseret på et BSA på 2,2 m². Der er ikke behov for at justere dosis ved vægtændringer ≤ 20 %.
2. Tag hætteglasset ud af køleskabet umiddelbart inden brug.
3. Brug kun en 21 gauge eller større gauge nål (0,8 mm eller mindre udvendig diameter nål) til at rekonstituere hvert hætteglas aseptisk ved langsomt at injicere 5 ml (til 10 mg-hætteglas), 15 ml (til 30 mg-hætteglas) eller 29 ml (til 60 mg-hætteglas) sterilt vand til injektionsvæsker gennem proppen og rettet mod HÆTTEGLASSETS INDERSIDE for at minimere skumdannelse.
4. Skvulp forsigtigt hætteglasset og/eller vend det langsomt på hovedet i ca. 1 minut, eller indtil pulveret er helt opløst. MÅ IKKE OMRYSTES. Hvis der dannes skum, skal opløsningen have lov at sætte sig i hætteglasset, indtil skummet synker til bunds (ca. 5 minutter), og opløsningen er klar.
5. Undersøg infusionsvæsken visuelt inden administration for partikler og misfarvning. Det rekonstituerede præparat skal være en klar, farveløs til lys gullig opløsning og må ikke administreres, hvis der ses misfarvning eller partikler.
6. Eventuelle ubrugte portioner i hætteglasset skal kasseres.
7. Kyprolis kan administreres direkte ved intravenøs infusion eller alternativt i en infusionspose. Må ikke administreres som en intravenøs push- eller bolus-injektion.
8. Hvis det administreres i en infusionspose, brug kun en 21 gauge eller større gauge nål (0,8 mm eller mindre udvendig diameter nål) til at trække den beregnede dosis op af hætteglasset og fortynde i en 50 eller 100 ml infusionspose med 5 % glucoseinjektionsvæske.

Fra en mikrobiologisk synsvinkel skal præparatet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser efter åbning brugerens eget ansvar og bør ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.