

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kyprolis 10 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Kyprolis 30 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Kyprolis 60 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kyprolis 10 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Yksi injektio­pullo sisältää 10 mg karfiltsomibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektio­pullo sisältää 37 mg natriumia.

Yksi injektio­pullo sisältää 500 mg syklo­deks­triiniä (beeta­deksisulfo­butyyli­etterinatriumia).

Kyprolis 30 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Yksi injektio­pullo sisältää 30 mg karfiltsomibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektio­pullo sisältää 109 mg natriumia.

Yksi injektio­pullo sisältää 1 500 mg syklo­deks­triiniä (beeta­deksisulfo­butyyli­etterinatriumia).

Kyprolis 60 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Yksi injektio­pullo sisältää 60 mg karfiltsomibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektio­pullo sisältää 216 mg natriumia.

Yksi injektio­pullo sisältää 3 000 mg syklo­deks­triiniä (beeta­deksisulfo­butyyli­etterinatriumia).

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 2 mg karfiltsomibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kyprolis yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin tai pelkän deksametasonin kanssa on tarkoitettu multipplelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Kyprolis-hoito on toteutettava syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Annoksen laskemiseen käytetään potilaan kehon pinta-alaa (BSA) lähtötilanteessa. Jos potilaan kehon pinta-ala on yli 2,2 m², annos lasketaan 2,2 m²:n pinta-alan mukaan. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan paino muuttuu 20 % tai vähemmän.

Kyprolis yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa

Kun Kyprolista annetaan yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa, Kyprolis annetaan 10 minuutin infuusiona laskimoon kahtena peräkkäisenä päivänä joka viikko kolmen viikon ajan (päivinä 1, 2, 8, 9, 15 ja 16), jonka jälkeen on 12 vuorokauden tauko (päivät 17–28), kuten taulukossa 1 on kuvattu. Jokainen 28 vuorokauden jakso on yksi hoitajakso.

Kyprolis-hoito aloitetaan annoksella 20 mg/m² (enimmäisannos 44 mg), joka annetaan ensimmäisen hoitotauon 1. ja 2. päivänä. Jos potilas sietää tämän, annos nostetaan ensimmäisen hoitotauon 8. päivänä tasolle 27 mg/m² (enimmäisannos 60 mg). Hoitotauosta 13 lähtien 8. ja 9. päivän Kyprolis-annokset jätetään pois.

Hoitoa voidaan jatkaa taudin etenemiseen tai kestäättömien haittavaikutusten ilmaantumiseen asti.

Jos Kyprolis-hoitoa yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa halutaan jatkaa kauemmin kuin 18 hoitotauon ajan, se voidaan tehdä vain yksilöllisen hyöty-riskiarvion perusteella, koska karfilsomibin siedettävyydestä ja toksisuudesta 18 hoitotaukoa pidemmässä hoidossa on vähän tietoja (ks. kohta 5.1).

Yhdessä Kyprolis-hoidon kanssa annetaan lenalidomidia 25 mg suun kautta 28 päivän hoitotauon 1.–21. päivänä ja deksametasonia 40 mg suun kautta tai laskimoon 28 päivän hoitotauon 1., 8., 15. ja 22. päivänä. Lenalidomidin aloitusannoksen pienentämistä on harkittava lenalidomidin voimassa olevan valmisteyhteenvedon suositusten mukaisesti, esimerkiksi jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa lähtötilanteessa. Deksametasoni annetaan vähintään 30 minuuttia ja enintään 4 tuntia ennen Kyprolis-annosta.

Taulukko 1. Kyprolis yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa^a

	Hoitotauko 1										
	1. viikko			2. viikko			3. viikko			4. viikko	
	1. päivä	2. päivä	3.–7. päivä	8. päivä	9. päivä	10.–14. päivä	15. päivä	16. päivä	17.–21. päivä	22. päivä	23.–28. päivä
Kyprolis (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Deksametasoni (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomidi	25 mg/vrk									-	-
	Hoitotaukot 2–12										
	1. viikko			2. viikko			3. viikko			4. viikko	
	1. päivä	2. päivä	3.–7. päivä	8. päivä	9. päivä	10.–14. päivä	15. päivä	16. päivä	17.–21. päivä	22. päivä	23.–28. päivä
Kyprolis (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Deksametasoni (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomidi	25 mg/vrk									-	-

	Hoitojaksosta 13 alkaen										
	1. viikko			2. viikko			3. viikko			4. viikko	
	1. päivä	2. päivä	3.–7. päivä	8. päivä	9. päivä	10.–14. päivä	15. päivä	16. päivä	17.–21. päivä	22. päivä	23.–28. päivä
Kyprolis (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Deksametasoni (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomidi	25 mg/vrk									-	-

^a. Infuusioaika on 10 minuuttia ja pysyy samana koko hoito-ohjelman ajan

Kyprolis yhdessä deksametasonin kanssa

Kun Kyprolista annetaan yhdessä deksametasonin kanssa, Kyprolis annetaan 30 minuutin infuusiona laskimoon kahtena peräkkäisenä päivänä joka viikko kolmen viikon ajan (päivinä 1, 2, 8, 9, 15 ja 16), jonka jälkeen on 12 vuorokauden tauko (päivät 17–28), kuten taulukossa 2 on kuvattu. Jokainen 28 vuorokauden jakso on yksi hoitojakso.

Kyprolis-hoito aloitetaan annoksella 20 mg/m² (enimmäisannos 44 mg), joka annetaan ensimmäisen hoitojakson 1. ja 2. päivänä. Jos potilas sietää tämän, annos nostetaan ensimmäisen hoitojakson 8. päivänä tasolle 56 mg/m² (enimmäisannos 123 mg).

Hoitoa voidaan jatkaa taudin etenemiseen tai kestäättömien haittavaikutusten ilmaantumiseen asti.

Kun Kyprolis-hoitoon yhdistetään pelkkä deksametasoni, deksametasonia annetaan 20 mg suun kautta tai laskimoon 28 päivän hoitojakson 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. ja 23. päivänä. Deksametasoni annetaan vähintään 30 minuuttia ja enintään 4 tuntia ennen Kyprolis-annosta.

Taulukko 2. Kyprolis yhdessä pelkän deksametasonin kanssa^a

	1. hoitojakso											
	1. viikko			2. viikko			3. viikko			4. viikko		
	1. päivä	2. päivä	3.–7. päivä	8. päivä	9. päivä	10.–14. päivä	15. päivä	16. päivä	17.–21. päivä	22. päivä	23. päivä	24.–28. päivä
Kyprolis (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametasoni (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	2. hoitojakso ja kaikki myöhemmät hoitojaksot											
	1. viikko			2. viikko			3. viikko			4. viikko		
	1. päivä	2. päivä	3.–7. päivä	8. päivä	9. päivä	10.–14. päivä	15. päivä	16. päivä	17.–21. päivä	22. päivä	23. päivä	24.–28. päivä
Kyprolis (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametasoni (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a. Infuusioaika on 30 minuuttia ja pysyy samana koko hoito-ohjelman ajan

Muut samanaikaiset lääkevalmisteet

Ehkäisevän viruslääkityksen aloittamista on harkittava Kyprolis-hoitoa saaville potilaille herpes zoster -viruksen uudelleenaktivoitumisen välttämiseksi (ks. kohta 4.8).

Tromboosiprofylaksia suositellaan potilaille, jotka saavat Kyprolista yhdessä deksametasonin tai lenalidomidin ja deksametasonin kanssa, ja sen tulee perustua potilaan yksilöllisten riskien ja kliinisen tilan arviointiin. Muita mahdollisesti tarvittavia samanaikaisia lääkkeitä, kuten ehkäisevää antasidilääkitystä, koskevat tiedot on tarkistettava lenalidomidin ja deksametasonin valmisteyhteenvetoista.

Nesteytyksen ja neste- ja elektrolyyttitasapainon seuranta

Riittävä nesteytys on tarpeen ennen annosten antamista ensimmäisen hoitojakson aikana, varsinkin jos tuumorilyysioireyhtymän tai munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten riski on suuri. Kaikkien potilaiden tilaa on tarkkailtava nesteytymäärään viittaavien merkkien havaitsemiseksi, ja nesteiden antaminen on mitoitettava potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan. Kokonaisnestemäärää voidaan sovittaa kliinisen tarpeen mukaan, jos potilaalla on lähtötilanteessa sydämen vajaatoiminta tai vajaatoiminnan riski (ks. kohta 4.4).

Suosittelava nestehoito koostuu sekä suun kautta annettavista nesteistä (30 ml/kg/vrk 48 tunnin ajan ennen ensimmäisen hoitojakson ensimmäistä päivää) että laskimoon annettavista nesteistä (250–500 ml sopivaa laskimoon annettavaa nestettä ennen jokaista annosta ensimmäisen hoitojakson aikana). Tarvittaessa annetaan 250–500 ml nesteitä laskimoon myös Kyprolis-annoksen jälkeen ensimmäisen hoitojakson aikana. Suun kautta ja/tai laskimoon annettavaa nesteytystä jatketaan tarpeen mukaan seuraavien hoitojaksojen aikana.

Seerumin kaliumarvoja on seurattava Kyprolis-hoidon aikana kuukausittain tai useammin kliinisen tarpeen mukaan ja riippuen ennen hoidon aloittamista mitatuista kaliumarvoista, muusta samanaikaisesta lääkityksestä (esim. lääkkeet, joiden tiedetään lisäävän hypokalemian riskiä) ja muista samanaikaisista sairauksista.

Suosittelut annosmuutokset

Annostusta muutetaan Kyproliksen haittavaikutusten perusteella. Taulukossa 3 on kuvattu suositeltavat toimenpiteet ja annosmuutokset. Annostason laskua koskevat ohjeet ovat taulukossa 4.

Taulukko 3. Annosmuutokset Kyprolis-hoidon aikana

Hematologinen toksisuus	Suosittelava toimenpide
<ul style="list-style-type: none"> Absoluuttinen neutrofiilimäärä $< 0,5 \times 10^9/l$ (ks. kohta 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Keskeytetään annosten antaminen <ul style="list-style-type: none"> Jos neutrofiilimäärä korjautuu tasolle $\geq 0,5 \times 10^9/l$, jatketaan samalla annostasolla Jos neutrofiilimäärä laskee uudelleen tasolle $< 0,5 \times 10^9/l$, noudatetaan samoja suosituksia kuin edellä ja harkitaan yhden annostason laskua, kun Kyprolis aloitetaan uudelleen^a
<ul style="list-style-type: none"> Kuumeinen neutropenia Absoluuttinen neutrofiilimäärä $< 0,5 \times 10^9/l$ ja suusta mitattu lämpö $> 38,5 \text{ °C}$ tai kaksi peräkkäistä $> 38,0 \text{ °C}$:n lukemaa kahden tunnin ajan 	<ul style="list-style-type: none"> Keskeytetään annosten antaminen Jos absoluuttinen neutrofiilimäärä palautuu lähtötasolle ja kuume laskee, aloitetaan hoito uudelleen samalla annostasolla
<ul style="list-style-type: none"> Trombosyyttiarvo $< 10 \times 10^9/l$ tai viitteitä trombosytopeniaan liittyvästä verenvuodosta (ks. kohta 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Keskeytetään annosten antaminen <ul style="list-style-type: none"> Jos arvo korjautuu tasolle $\geq 10 \times 10^9/l$ ja/tai verenvuoto saadaan hallintaan, jatketaan samalla annostasolla Jos arvo laskee uudelleen tasolle $< 10 \times 10^9/l$, noudatetaan samoja suosituksia kuin edellä ja harkitaan yhden annostason laskua, kun Kyprolis aloitetaan uudelleen^a

Muu kuin hematologinen toksisuus (munuaistoksisuus)	Suosittelava toimenpide
<ul style="list-style-type: none"> Seerumin kreatiniiniarvo vähintään kaksinkertainen lähtötasoon verrattuna tai Kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min (tai kreatiniinipuhdistuma laskee tasolle ≤ 50 % lähtötasosta) tai dialyysin tarve (ks. kohta 4.4.) 	<ul style="list-style-type: none"> Keskeytetään annosten antaminen ja seurataan munuaistoimintaa (seerumin kreatiniinia tai kreatiniinipuhdistumaa) <ul style="list-style-type: none"> Kyprolis aloitetaan uudelleen, kun munuaisten toiminta on palautunut 25 %:n sisälle lähtöarvosta, harkitaan uudelleenaloitusta yhtä annostasoa pienemmällä annoksella^a Dialyysipotilaille Kyprolis-annos on annettava dialyysin jälkeen
Muu (ei hematologinen) toksisuus	Suosittelava toimenpide
<ul style="list-style-type: none"> Kaikki muut 3. tai 4. asteen haittavaikutukset, jotka eivät ole hematologisia (ks. kohta 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Keskeytetään annosten antaminen kunnes tila on korjautunut tai palautunut lähtötasolle Harkitaan uudelleenaloittamista seuraavasta aikataulun mukaisesta annoksesta yhtä annostasoa pienemmällä annoksella^a

^a. Ks. annostason laskua koskevat ohjeet taulukosta 4

Taulukko 4. Annostason lasku Kyprolis-hoidossa

Hoito-ohjelma	Kyprolis-annos	Ensimmäinen Kyprolis-annoksen lasku	Toinen Kyprolis-annoksen lasku	Kolmas Kyprolis-annoksen lasku
Kyprolis, lenalidomidi ja deksametasoni	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^a	—
Kyprolis ja deksametasoni	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

Huom: Kyproliksen infuusioajat pysyvät muuttumattomina annosta pienennettäessä

^a. Elleivät oireet lieyty, Kyprolis-hoito lopetetaan

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Potilaat, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, otettiin mukaan Kyproliksen ja deksametasonin yhdistelmällä tehtyihin tutkimuksiin mutta suljettiin pois Kyproliksen ja lenalidomidin yhdistelmällä tehdyistä tutkimuksista. Siksi Kyproliksen, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmästä on vain vähän tutkimustietoa niiden potilaiden hoidossa, joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on < 50 ml/min. Lenalidomidin aloitusannoksen pienentämistä on harkittava lenalidomidin valmisteyhteenvedon suositusten mukaisesti, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa lähtötilanteessa.

Käytettävissä olevien farmakokineettisten tietojen perusteella Kyproliksen aloitusannoksen muuttamista ei suositella hoidettaessa potilaita, joilla on lähtötilanteessa lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jotka ovat dialyysihoidossa (ks. kohta 5.2). Kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtumaksi luokitellun akuutin munuaisten vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli kuitenkin suurempi potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli pienempi lähtötilanteessa, kuin potilailla, joilla lähtötilanteen kreatiniinipuhdistuma oli suurempi.

Munuaisten toiminta on arvioitava hoidon alkaessa ja sitä on seurattava vähintään kuukausittain tai hyväksytyjen hoitosuositusten mukaisesti, varsinkin, jos lähtötilanteen kreatiniinipuhdistuma on alentunut (CrCl < 30 ml/min). Annosta on muutettava tarvittaessa haittavaikutusten perusteella (ks. taulukko 3). Hoidon tehosta ja turvallisuudesta on vain vähän tutkimustietoa niiden potilaiden hoidossa, joilla kreatiniinipuhdistuman lähtöarvo on < 30 ml/min.

Kyproliksen poistumista dialyysissä ei ole tutkittu, joten se on annettava dialyysin jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat suljettiin pois tutkimuksista, joissa Kyprolista annettiin yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin tai pelkän deksametasonin kanssa.

Kyproliksen farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Käytettävissä olevien farmakokineettisten tietojen perusteella aloitusannoksen muuttamista ei suositella hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Maksan toiminnan poikkeavuuksien, ≥ 3 . asteen hättätapahtumien ja vakavien hättätapahtumien potilaskohtainen ilmaantuvuus oli kuitenkin suurempi potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta lähtötilanteessa, kuin potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvot on määritettävä karfilsomibihoitoa aloitettaessa ja niitä on seurattava kuukausittain hoidon aikana lähtöarvoista riippumatta, ja annosta on muutettava tarvittaessa hättävaikeuksien perusteella (ks. taulukko 3). Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tilaa on seurattava erityisen huolellisesti, koska hoidon tehosta ja turvallisuudesta on vain vähän tutkimustietoa tässä potilasryhmässä.

Iäkkäät potilaat

Tiettyjen hättätapahtumien (myös sydämen vajaatoiminnan) potilaskohtainen ilmaantuvuus oli kliinisissä tutkimuksissa yleisesti suurempi ≥ 75 -vuotiailla kuin alle 75-vuotiailla potilailla (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Kyprolis-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lapsipotilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Kyprolis annetaan infuusiona laskimoon. Annos 20/27 mg/m² annetaan 10 minuutin infuusiona. Annos 20/56 mg/m² on annettava 30 minuutin infuusiona.

Kyprolis-annosta ei saa antaa nopeana injektiona eikä boluksena laskimoon.

Laskimoletku on huuhdeltava fysiologisella natriumkloridiliuoksella tai 5-prosenttisella glukoosi-injektionesteellä juuri ennen Kyprolis-annoksen antamista ja heti sen jälkeen.

Kyprolista ei saa sekoittaa eikä antaa infuusiona muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Imettäminen (ks. kohta 4.6).

Koska Kyprolista annetaan yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa, muut vasta-aiheet on tarkistettava näiden valmisteiden valmisteyhteenvedoista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska Kyprolista annetaan yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa, näiden muiden valmisteiden valmisteyhteenvedoihin on tutustuttava ennen Kyprolis-hoidon aloittamista. Koska lenalidomidia voidaan käyttää yhdessä Kyproliksen kanssa, on kiinnitettävä erityistä huomiota lenalidomidin vaatimiin raskaustesteihin ja raskaudenehkäisyyn (ks. kohta 4.6).

Sydän

Sydämen vajaatoimintaa tai aikaisemman vajaatoiminnan vaikeutumista (esim. sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, keuhkoedeema, pienentynyt ejektiofraktio), sydänlihaskemiala ja sydäninfarktitaapauksia on esiintynyt Kyproliksen antamisen jälkeen. Kuolemaan johtanut sydänpysähdys on todettu vuorokauden kuluessa Kyproliksen antamisesta, ja sydämen vajaatoimintaan ja sydäninfarktiin liittyviä kuolemantapauksia on raportoitu. Mahdolliset annokseen liittyvät vaikutukset, ks. kohta 4.8.

Vaikka riittävä nesteytys on välttämätöntä ennen annosten antamista ensimmäisen hoitojakson aikana, kaikkia potilaita on tarkkailtava nesteytymäärään viittaavien merkkien havaitsemiseksi, varsinkin jos potilaalla on sydämen vajaatoiminnan riski. Kokonaisnestemäärää voidaan sovittaa kliinisen tarpeen mukaan, jos potilaalla on lähtötilanteessa sydämen vajaatoiminta tai vajaatoiminnan riski (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla todetaan 3. tai 4. asteen sydäntapahtuma, Kyproliksen hoito keskeytetään, kunnes tila on parantunut. Tämän jälkeen tehdään hyöty-riskiarvio, jonka perusteella harkitaan, voidaanko Kyproliksen aloittaa uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.2).

Sydämen vajaatoiminnan riski on suurentunut iäkkäillä (≥ 75 -vuotiailla) potilailla. Sydämen vajaatoiminnan riski on suurentunut myös aasialaisilla potilailla.

Ennen hoidon aloittamista suositellaan perusteellista kardiovaskulaaristen riskitekijöiden arviointia.

Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla oli NYHA (New York Heart Association) -luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta, hiljattain sairastettu sydäninfarkti tai sydämen johtumishäiriöitä, joita ei saatu hallintaan lääkehoidolla. Näillä potilailla saattaa olla suurentunut sydänkomplikaatioiden riski. Jos potilaalla on NYHA-luokan III tai IV sydämen vajaatoimintaan viittaavia löydöksiä tai oireita, hiljattain (4 edellisen kuukauden aikana) sairastettu sydäninfarkti tai huonossa hoitotasapainossa oleva angina pectoris tai hallitsemattomia rytmihäiriöitä, perusteellinen kardiologinen arviointi on tehtävä ennen Kyproliksen hoidon aloittamista. Arvioinnin yhteydessä potilaan tila pyritään samaan hyvään tasapainoon kiinnittäen erityistä huomiota verenpaineen ja nestetasapainon hallintaan. Tämän jälkeen potilaan hoidossa on noudatettava varovaisuutta ja hänen tilaansa on seurattava tarkoin.

EKG-muutokset

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu QT-ajan pitenemistä. Kyproliksen hoidon vaikutusta QT-ajaan ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.1).

Keuhkoihin kohdistuvat haittavaikutukset

Kyproliksen hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt äkillistä hengitysvajausoireyhtymää (ARDS), äkillistä hengitysvajausia ja akuutteja diffuuseja infiltraatiivisia keuhkosairauksia, kuten pneumoniittia ja interstitiaalista keuhkosairautta. Jotkin näistä tapahtumista ovat johtaneet kuolemaan. Potilas tutkitaan ja Kyproliksen hoito keskeytetään, kunnes tila on parantunut, minkä jälkeen harkitaan hyöty-riskiarvion perusteella, voidaanko Kyproliksen aloittaa uudelleen (ks. kohta 4.2).

Kohonnut keuhkoverenpaine

Kyproliksen hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu kohonnutta keuhkoverenpainetta. Jotkin näistä tapahtumista ovat johtaneet kuolemaan. Tila arvioidaan tarpeen mukaan. Jos keuhkoverenpaine on kohonnut, Kyproliksen hoito keskeytetään, kunnes tila paranee tai palautuu lähtötasolle, minkä jälkeen harkitaan hyöty-riskiarvion perusteella, voidaanko Kyproliksen aloittaa uudelleen (ks. kohta 4.2).

Hengenahdistus

Hengenahdistusta raportoitiin yleisesti Kyprolis-hoitoa saaneilla potilailla. Hengenahdistus tutkitaan, jotta voidaan sulkea pois sydäimestä tai keuhkoista johtuvat syyt, kuten sydämen vajaatoiminta tai keuhkoperäiset oireyhtymät. Jos potilaalla on 3. tai 4. asteen hengenahdistusta, Kyprolis-hoito on keskeytettävä, kunnes tila paranee tai palautuu lähtötasolle, minkä jälkeen harkitaan hyöty-riskiarvion perusteella, voidaanko Kyprolis aloittaa uudelleen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Hypertensio

Kyprolis-hoitoa saaneilla potilailla on todettu hypertensiota, myös hypertensiivisiä kriisejä ja hypertensiivisiä hätätilanteita. Jotkin näistä tapahtumista ovat johtaneet kuolemaan. Verenpaineen tulisi olla hallinnassa ennen hoidon aloittamista ja sen aikana. Kaikki potilaat on tutkittava rutiininomaisesti Kyprolis-hoidon aikana hypertension havaitsemiseksi ja hoidettava tarvittaessa. Ellei hypertensiota saada hallintaan, Kyprolis-annosta on pienennettävä. Jos potilaalla todetaan hypertensiivinen kriisi, Kyprolis-hoito on keskeytettävä, kunnes tila paranee tai palautuu lähtötasolle, minkä jälkeen harkitaan hyöty-riskiarvion perusteella, voidaanko Kyprolis aloittaa uudelleen (ks. kohta 4.2).

Akuutti munuaisten vajaatoiminta

Kyprolis-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Jotkin näistä tapahtumista ovat johtaneet kuolemaan. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa esiintyi useammin potilailla, joilla oli pitkälle edennyt uusiutunut ja refraktaarinen multippeli myelooma ja jotka saivat Kyprolista ainoana lääkkeenä. Kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtumaksi luokitellun akuutin munuaisten vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli suurempi potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli pienempi lähtötilanteessa, kuin potilailla, joilla lähtötilanteen kreatiniinipuhdistuma oli suurempi. Suurimmalla osalla potilaista kreatiniinipuhdistuma pysyi muuttumattomana ajan myötä. Munuaisten toimintaa on seurattava vähintään kuukausittain tai hyväksytyjen hoitosuosituksen mukaisesti, varsinkin, jos lähtötilanteen kreatiniinipuhdistuma on alentunut. Annosta pienennetään tai hoito keskeytetään tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Tuumorilyysioireyhtymä

Kyprolis-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu tuumorilyysioireyhtymää, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Tuumorilyysioireyhtymän riskin katsotaan olevan tavanomaista suurempi potilailla, joilla on suuri kasvaintaakka. Potilaiden hyvä nesteytys on varmistettava ennen Kyprolixen antamista ensimmäisen hoitajakson aikana ja tarvittaessa myös myöhempien hoitajaksojen yhteydessä (ks. kohta 4.2). Virtsahappopitoisuutta pienentävää lääkitystä on harkittava, jos potilaalla on suuri tuumorilyysioireyhtymän riski. Tuumorilyysioireyhtymään viittaavia merkkejä on seurattava hoidon aikana, myös säännöllisten seerumin elektrolyyttipitoisuuksien mittausten avulla, ja häiriöt on hoidettava heti. Kyprolis-hoito on keskeytettävä, kunnes tuumorilyysioireyhtymä on parantunut (ks. kohta 4.2).

Infuusioreaktiot

Kyprolis-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu infuusioreaktioita, jotka ovat joissakin tapauksissa olleet hengenvaarallisia. Oireita voivat olla kuume, vilunväristykset, nivelkipu, lihaskipu, kasvojen punoitus, kasvojen turvotus, oksentelu, heikkous, hengenahdistus, verenpaineen lasku, pyörtyminen, puristava tunne rinnassa tai iskeeminen rintakipu. Näitä reaktioita voi ilmaantua heti Kyprolis-annoksen jälkeen tai viimeistään 24 tunnin kuluttua annoksesta. Deksametasonia on annettava ennen Kyprolis-annosta reaktioiden vähentämiseksi ja lievittämiseksi (ks. kohta 4.2).

Verenvuoto ja trombosytopenia

Kyprolis-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu verenvuotoja (esim. ruoansulatuskanavan verenvuotoa, keuhkoverenvuotoa ja kallonsisäistä verenvuotoa), joihin on usein liittynyt trombosytopeniaa. Jotkin näistä tapahtumista ovat johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Kyprolis aiheuttaa trombosytopeniaa. Pienimmät trombosyyttipitoisuudet havaittiin jokaisen 28 päivän hoitojakson 8. tai 15. päivänä, ja trombosyyttipitoisuus palautui lähtötasolle seuraavan hoitojakson alkuun mennessä (ks. kohta 4.8). Trombosyyttiarvoa on seurattava usein Kyprolis-hoidon aikana. Annosta pienennetään tai hoito keskeytetään tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Laskimoiden tromboemboliset tapahtumat

Kyprolis-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu laskimoiden tromboembolisia tapahtumia, esimerkiksi syviä laskimotrombooseja ja kuolemaan johtaneita keuhkoembolioita.

Jos potilaalla on tunnettuja tromboembolian riskitekijöitä – aikaisempi tromboosi mukaan luettuna – hänen tilaansa on seurattava huolellisesti. Kaikkia muutettavissa olevia riskitekijöitä (esim. tupakointia, hypertensiota ja hyperlipidemiaa) on pyrittävä vähentämään tehokkaasti. Varovaisuutta on noudatettava, jos annetaan samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka voivat lisätä tromboosiriskiä (esim. erytropoiesia stimuloivia lääkkeitä tai hormonikorvaushoitoa). Potilaiden ja lääkäreiden tulisi tarkkailla mahdollisia tromboemboliaan viittaavia muutoksia ja oireita. Potilaita on neuvottava hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heille ilmaantuu oireita, kuten hengenahdistusta, rintakipua, veriysköksiä, käsivarsien tai jalkojen turvotusta tai kipua.

Tromboosiprofylaksia on harkittava yksilöllisen hyöty-riskiarvion perusteella.

Maksaan kohdistuvat haittavaikutukset

Maksan vajaatoimintaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on esiintynyt. Kyprolis voi aiheuttaa seerumin aminotransferaasiarvojen nousua (ks. kohta 4.8). Annosta pienennetään tai hoito keskeytetään tarvittaessa (ks. kohta 4.2). Maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvoja on seurattava karfilsomibihoitoa aloitettaessa ja kuukausittain hoidon aikana, lähtöarvoista riippumatta.

Tromboottinen mikroangiopatia

Kyprolis-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu tromboottista mikroangiopatiaa, kuten tromboottista trombosytopeenista purppuraa ja hemolyyttis-ureemista oireyhtymää (TTP/HUS). Jotkin näistä tapahtumista ovat johtaneet kuolemaan. Tromboottiseen trombosytopeeniseen purppuraan / hemolyyttis-ureemiseen oireyhtymään viittaavia merkkejä ja oireita on tarkkailtava. Jos TTP/HUS-diagnoosi epäillään, Kyprolis-hoito on lopetettava ja potilas on tutkittava. Jos TTP/HUS-diagnoosi suljetaan pois, Kyprolis voidaan aloittaa uudelleen. Ei tiedetä, onko Kyprolis-hoidon uudelleenaloittaminen turvallista potilaille, joilla on aikaisemmin todettu TTP/HUS.

Hypertensiivinen enkefalopatia

Kyprolis-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hypertensiivistä enkefalopatiaa. Hypertensiivinen enkefalopatia, josta on aiemmin käytetty nimeä posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES), on harvinainen neurologinen sairaus, jonka oireita voivat olla kouristuskohtaus, päänsärky, horros, sekavuus, sokeutuminen, tajunnan häiriöt sekä muut näköhäiriöt ja neurologiset häiriöt ja hypertensio. Diagnoosi varmistetaan neuroradiologisten kuvantamistutkimusten avulla. Jos hypertensiivistä enkefalopatiaa epäillään, Kyprolis-hoito on lopetettava. Ei tiedetä, onko Kyprolis-hoidon uudelleenaloittaminen turvallista potilaille, joilla on aikaisemmin todettu hypertensiivinen enkefalopatia.

Hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleenaktivoituminen

Karfiilsomibilla hoidetuilla potilailla on raportoitu hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleenaktivoitumista.

Kaikki potilaat on seulottava HBV-tartunnan varalta ennen karfiilsomibihoiton aloittamista. Potilaille, joilla todetaan HBV-vasta-aineita, on harkittava ennaltaehkäisevää viruslääkitystä. Tällaisia potilaita on tarkkailtava hepatiitti B -viruksen uudelleenaktivoitumisen kliinisten ja laboratoriotuloksissa ilmenevien merkkien varalta sekä hoidon aikana että hoidon päättymisen jälkeen. Tarvittaessa on konsultoitava hepatiitti B:n hoitoon perehtyneitä asiantuntijoita. Ei ole olemassa tietoa siitä, onko karfiilsomibihoitoa turvallista jatkaa uudelleen aktivoituneen hepatiitti B -infektion hallintaan saamisen jälkeen. Tämän vuoksi hoidon jatkamisesta on keskusteltava hepatiitti B:n hoitoon perehtyneiden asiantuntijoiden kanssa.

Etenevä multifokaalinen leukoenkefalopatia

Etenevää multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML) on raportoitu niillä karfiilsomibilla hoidetuilla potilailla, jotka ovat saaneet aiemmin tai samanaikaisesti immunosuppressiivista hoitoa.

Karfiilsomibilla hoidettavia potilaita on seurattava siltä varalta, että heillä ilmenee uusia tai pahenevia neurologisia, kognitiivisia tai käyttäytymiseen liittyviä merkkejä tai oireita, jotka saattavat viitata etenevään multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan, kun niitä tarkastellaan osana keskushermoston sairauksien erotusdiagnostiikkaa.

Etenevää multifokaalista leukoenkefalopatiaa epäiltäessä lääkkeen antaminen on keskeytettävä, kunnes erikoislääkäri on sulkenut tämän mahdollisuuden pois asianmukaisilla diagnostisilla testeillä. Jos potilaalla todetaan etenevä multifokaalinen leukoenkefalopatia, hoito karfiilsomibilla on lopettava.

Raskauden ehkäisy

Naispotilaan, joka voi tulla raskaaksi, (ja/tai hänen kumppaninsa) on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miespotilaan on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen, jos hänen kumppaninsa on raskaana tai jos kumppani voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.6). Karfiilsomibi saattaa heikentää ehkäisytablettien tehoa (ks. kohta 4.5).

Natriumsisältö

Kyprolis 10 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Tämä lääkevalmiste sisältää 37 mg natriumia per 10 mg:n injektio-pullo, joka vastaa 1,9 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Kyprolis 30 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Tämä lääkevalmiste sisältää 109 mg natriumia per 30 mg:n injektio-pullo, joka vastaa 5,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Kyprolis 60 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Tämä lääkevalmiste sisältää 216 mg natriumia per 60 mg:n injektio-pullo, joka vastaa 11 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Syklodekstriinisisältö

Kyprolis 10 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Tämä lääkevalmiste sisältää 500 mg syklodekstriiniä (beetadeksisulfobutyylieetterinatriumia) per 10 mg:n injektio-pullo, joka vastaa 88 mg/kg aikuiselle, joka painaa 70 kg.

Kyprolis 30 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 500 mg syklodekstriiniä (beetadeksisulfobutyylieetterinatriumia) per 30 mg:n injektiopullo, joka vastaa 88 mg/kg aikuiselle, joka painaa 70 kg.

Kyprolis 60 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Tämä lääkevalmiste sisältää 3 000 mg syklodekstriiniä (beetadeksisulfobutyylieetterinatriumia) per 60 mg:n injektiopullo, joka vastaa 88 mg/kg aikuiselle, joka painaa 70 kg.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Karfiltsomibi metaboloituu pääasiassa peptidaasi- ja epoksidihydrolaasientsyymien välityksellä, joten sytokromi P450 -entsyymien estäjien tai induktoreiden samanaikainen käyttö ei todennäköisesti vaikuta karfiltsomibin farmakokinetiikkaan.

In vitro -tutkimukset osoittivat, ettei karfiltsomibi indusoinut ihmisen CYP3A4-entsyymiä viljellyissä ihmisen maksasoluissa. Kliininen tutkimus, jossa suun kautta annettua midatsolaamia käytettiin CYP3A:n koetinsubstraattina ja karfiltsomibia annettiin 27 mg/m² (2–10 minuutin infuusiona), osoitti, ettei samanaikaisesti annettu karfiltsomibi vaikuttanut midatsolaamin farmakokinetiikkaan. Tämä viittaa siihen, ettei karfiltsomibi todennäköisesti estä CYP3A4/5:n substraattien metaboliaa eikä ole CYP3A4:n induktori ihmiselimestössä. Annoksella 56 mg/m² ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia. Ei kuitenkaan tiedetä, onko karfiltsomibi CYP1A2-, 2C8-, 2C9-, 2C19- ja 2B6-entsyymien induktori hoitopitoisuuksina. Varovaisuutta on noudatettava, jos karfiltsomibia annetaan sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja. Tällaisia ovat esimerkiksi suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet. Raskauden ehkäisyyn on käytettävä tehokkaita ehkäisymenetelmiä (ks. kohta 4.6, lisäksi on tutustuttava lenalidomidin voimassa olevaan valmisteyhtenvetoon). Ehkäisytabletteja käyttävien potilaiden on siirryttävä käyttämään jotakin muuta tehokasta ehkäisymenetelmää.

Karfiltsomibi ei estä CYP1A2-, 2B6-, 2C8-, 2C9-, 2C19- eikä 2D6-entsyymien toimintaa *in vitro*, joten ei ole todennäköistä, että se muuttaisi estovaikutuksen seurauksena sellaisten lääkeaineiden pitoisuuksia, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja.

Karfiltsomibi on P-glykoproteiinin (P-gp:n) mutta ei BCRP:n substraatti. Koska Kyprolis annetaan laskimoon ja se metaboloituu tehokkaasti, P-gp:n tai BCRP:n estäjät tai induktorit eivät todennäköisesti vaikuta karfiltsomibin farmakokinetiikkaan. *In vitro*, pitoisuuksina (3 µM), jotka ovat pienempiä kuin hoitoannosten aikaansaamat pitoisuudet, karfiltsomibi vähentää P-gp:n substraatin, digoksiinin, ulospumppausta 25 %. Varovaisuutta on noudatettava, jos karfiltsomibia annetaan yhdessä P-gp:n substraattien (esim. digoksiinin, kolkisiinin) kanssa.

Karfiltsomibi estää *in vitro* OATP1B1:n toimintaa (IC₅₀ = 2,01 µM), mutta ei tiedetä, estääkö karfiltsomibi muiden kuljetusmekanismien, OATP1B3:n, OAT1:n, OAT3:n, OCT2:n ja BSEP:n, toimintaa systeemillä tasolla. Karfiltsomibi ei estä ihmisen UGT2B7:n mutta estää ihmisen UGT1A1:n toimintaa (IC₅₀ = 5,5 µM). Kuitenkin, kun otetaan huomioon karfiltsomibin nopea eliminoituminen, etenkin systeemisen pitoisuuden nopea pieneneminen 5 minuutin kuluttua infuusion päättymisestä, kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten riski OATP1B1:n ja UGT1A1:n substraattien kanssa on todennäköisesti pieni.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisyohjeet miehille ja naisille

Kyprolis-hoitoa saavan naispotilaan, joka voi tulla raskaaksi, (ja/tai hänen kumppaninsa) on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

On mahdollista, että ehkäisytablettien teho saattaa heikentyä karfiltsomibihoiton aikana (ks. kohta 4.5). Koska karfiltsomibihoitoon liittyy myös suurentunut laskimoiden tromboembolisten tapahtumien vaara, naisten on karfiltsomibihoiton aikana vältettävä hormonaalisia ehkäisyvalmisteita,

joiden käyttöön liittyy tromboosiriski (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos potilas käyttää ehkäisytabletteja tai hormonaalista ehkäisy menetelmää, jonka käyttöön liittyy tromboosiriski, hänen on siirryttävä käyttämään jotakin muuta tehokasta ehkäisy menetelmää.

Miespotilaan on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen, jos hänen kumppaninsa on raskaana tai jos kumppani voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja karfiltsomibin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Vaikutusmekanisminsa vuoksi ja eläinkokeissa saatujen löydösten perusteella Kyprolis voi vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskauden aikana. Kyprolista ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos hoidon mahdollinen hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva vaara. Potilaalle on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta vaarasta, jos Kyprolista annetaan raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana.

Lenalidomidi on rakenteellisesti sukua talidomidille. Talidomidin tiedetään olevan ihmiselle teratogeeninen lääkeaine, joka aiheuttaa vaikeita hengenvaarallisia synnynnäisiä epämuodostumia. Lenalidomidi voi aiheuttaa sikiöepämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Kaikkien potilaiden on täytettävä lenalidomidin raskaudenehkäisyohjelman ehdot, paitsi jos on luotettavia todisteita siitä, että potilas ei voi saada lapsia. Lisätietoja on lenalidomidin voimassa olevassa valmisteyhteenvedossa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö karfiltsomibi tai erittyvätkö sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Sen farmakologisten ominaisuuksien perusteella imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea. Siksi on varmuuden vuoksi vältettävä imettämistä Kyprolis-hoidon aikana ja vähintään 2 vuorokautta hoidon jälkeen.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty eläimillä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kyprolis-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu väsymystä, huimausta, pyörtymisiä, näön hämärtymistä, uneliaisuutta ja/tai verenpaineen laskua. Kyprolis-hoitoa saavia potilaita on kehoitettava välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, jos heillä esiintyy tällaisia oireita.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vakavia haittavaikutuksia, joita voi esiintyä Kyprolis-hoidon aikana, ovat: sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, sydänpysähdys, sydänlihaskemia, interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, akuutti hengitysvajaus, kohonnut keuhkoverenpaine, hengenahdistus, hypertensio, myös hypertensiiviset kriisit, akuutti munuaisvaurio, tuumorilyysioireyhtymä, infuusion liittyvä reaktio, ruoansulatuskanavan verenvuoto, kallonsisäinen verenvuoto, keuhkoverenvuoto, trombosytopenia, maksan vajaatoiminta, hepatiitti B -viruksen uudelleenaktivoituminen, hypertensiivinen enkefalopatia, tromboottinen mikroangiopatia ja

tromboottinen trombosytopeeninen purppura / hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (TTP/HUS). Kyproliksen kliinisissä tutkimuksissa sydämeen kohdistuneita haittavaikutuksia ja hengenahdistusta esiintyi yleensä Kyproliis-hoidon varhaisvaiheessa (ks. kohta 4.4). Yleisimmät haittavaikutukset (joita esiintyi yli 20 prosentilla tutkittavista) olivat: anemia, väsymys, trombosytopenia, pahoinvointi, ripuli, kuume, hengenahdistus, hengitystieinfektio, yskä ja neutropenia.

Karfiltsomibin aloitusannos oli 20 mg/m², ja se nostettiin tasolle 27 mg/m² tutkimuksessa PX-171-009 ja tasolle 56 mg/m² tutkimuksessa 2011-003 (ks. kohta 5.1). Haittavaikutusten esiintymistä verrattiin tutkimuksen 2011-003 Kyproliista ja deksametasonia (Kd) saaneen hoitohaaran ja tutkimuksen PX-171-009 Kyproliista, lenalidomidia ja deksametasonia (KRd) saaneen hoitohaaran välillä, ja tulokset viittaavat siihen, että seuraavat haittavaikutukset saattavat olla yhteydessä annokseen: sydämen vajaatoiminta (Kd 8,2 %, KRd 6,4 %), hengenahdistus (Kd 30,9 %, KRd 22,7 %), hypertensio (Kd 25,9 %, KRd 15,8 %) ja kohonnut keuhkoverenpaine (Kd 1,3 %, KRd 0,8 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset luetellaan alla elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan (ks. taulukko 5). Yleisyysluokat määritettiin kunkin haittavaikutuksen vakioimattomien ilmaantuvuuslukujen perusteella kliinisten tutkimusten yhdistetystä aineistosta (n = 2944). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmä- ja yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5. Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)
Infektiot	Keuhkokuume Hengitystieinfektio	Sepsis Keuhkoinfektio Influenssa Vyöruusu* Virtsatieinfektio Bronkiitti Maha-suolitulehdus Virusinfektio Nenänielun tulehdus Nuha	<i>Clostridium difficile</i> -koliitti Sytomegalovirusinfektio Hepatiitti B -viruksen uudelleenaktivoituminen	
Immuuni-järjestelmä			Lääkeyliherkkyys	
Veri ja imukudos	Trombosytopenia Neutropenia Anemia Lymfopenia Leukopenia	Kuumeinen neutropenia	Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä	Tromboottinen trombosytopeeninen purppura Tromboottinen mikroangiopatia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia Hyperglykemia Heikentynyt ruokahalu	Kuivuminen Hyperkalemia Hypomagnesemia Hyponatremia Hyperkalsemia Hypokalsemia Hypofosfatemia Hyperurikemia Hypoalbuminemia	Tuumorilyysi- oireyhtymä	
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Ahdistuneisuus Sekavuustila		

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)
Hermosto	Huimaus Perifeerinen neuropatia Päänsärky	Parestesiat Heikentynyt tuntoaisti	Kallonsisäinen verenvuoto Äkillinen aivoverenkiertohäiriö	Hypertensiivinen enkefalopatia
Silmät		Kaihi Näön hämärtyminen		
Kuulo ja tasapainoelin		Korvien soiminen		
Sydän		Sydämen vajaatoiminta Sydäninfarkti Eteisvärinä Takykardia Pienentynyt ejektiofraktio Sydämentykytys	Sydänpysähdys Kardiomyopatia Sydänlihasiskemia Sydänpussitulehdus Sydänpussin nestekertymä	
Verisuonisto	Hypertensio	Syvä laskimotromboosi Hypotensio Kasvojen ja kaulan punoitus	Hypertensiivinen kriisi Verenvuoto	Hypertensiivinen hätätila
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus Yskä	Keuhkoembolia Keuhkoedeema Nenäverenvuoto Suunielun kipu Ääntöhäiriö Hengityksen vinkuminen Kohonnut keuhkoverenpaine	ARDS Äkillinen hengitysvajaus Keuhkoverenvuoto Interstitiaalinen keuhkosairaus Pneumoniitti	
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu Ripuli Ummetus Vatsakipu Pahoinvointi	Ruoansulatuskanavan verenvuoto Ruoansulatusvaivat Hammassärky	Ruoansulatuskanavan perforaatio	
Maksa ja sappi		Kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo Kohonnut aspartaatti-aminotransferaasiarvo Kohonnut gammaglutamyyli-transferaasiarvo Hyperbilirubinemia	Maksan vajaatoiminta Kolestaasi	
Iho ja ihonalainen kudokset		Ihottuma Kutina Punoitus Runsas hikoilu		Angioedeema

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu Nivelsärky Raajakipu Lihaskouristukset	Lihäs- ja luustokipu Lihäs- ja luustoperäinen rintakipu Luukipu Lihaskipu Lihasheikkous		
Munuaiset ja virtsatiet	Kohonnut veren kreatiniiniarvo	Akuutti munuaisvaurio Munuaisten vajaatoiminta Heikentynyt munuaistoiminta Heikentynyt kreatiniinin munuaispuhdistuma		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Perifeerinen edeema Voimattomuus Väsytys Vilunväristykset	Rintakipu Kipu Infuusiokohdan reaktiot Influenssan kaltainen sairaus Yleinen huonovointisuus	Monielinvaurio-oireyhtymä	
Tutkimukset		Kohonnut C-reaktiivinen proteiini (CRP) Kohonnut veren virtsahappoarvo		
Vammat ja myrkytykset		Infuusion liittyvä reaktio		

* Esiintymistiheys on laskettu sellaisten kliinisten tutkimusten tiedoista, joissa suurin osa potilaista sai ehkäisevää hoitoa

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti ja sydänlihasiskemia

Kyproliksen kliinisissä tutkimuksissa sydämen vajaatoiminta raportoitiin noin 7 prosentilla tutkittavista (5 %:lla tutkittavista oli ≥ 3. asteen tapahtumia), sydäninfarkti raportoitiin noin 2 prosentilla tutkittavista (1,5 %:lla tutkittavista oli ≥ 3. asteen tapahtumia) ja sydänlihasiskemia raportoitiin noin 1 prosentilla tutkittavista (< 1 %:lla tutkittavista oli ≥ 3. asteen tapahtumia). Nämä tapahtumat ilmaantuivat yleensä Kyproliksen hoidon alkuvaiheessa (5 ensimmäisen hoitajakson aikana). Kyproliksen hoidon aikana ilmaantuvien sydänoireiden kliinistä hoitoa kuvataan kohdassa 4.4.

Hengenahdistus

Hengenahdistusta raportoitiin noin 30 prosentilla tutkittavista Kyproliksen kliinisissä tutkimuksissa. Suurin osa haittavaikutuksena ilmentyneistä hengenahdistustapauksista ei ollut vakavia (< 5 %:lla tutkittavista oli ≥ 3. asteen tapahtumia), hengenahdistus korjaantui, johti harvoin hoidon keskeyttämiseen ja alkoi tutkimuksen varhaisessa vaiheessa (3 ensimmäisen hoitajakson aikana). Kyproliksen hoidon aikana ilmaantuvan hengenahdistuksen kliinistä hoitoa kuvataan kohdassa 4.4.

Hypertensio ja hypertensiiviset kriisit

Hypertensiivisiä kriisejä (kiireellistä hoitoa vaativia tiloja tai hypertensiivisiä hätätilanteita) on esiintynyt Kyprolis-annosten antamisen jälkeen. Jotkin näistä tapahtumista ovat johtaneet kuolemaan. Kliinisissä tutkimuksissa hypertensiota esiintyi haittatapahtumana noin 20 prosentilla tutkittavista ja 7,5 prosentilla tutkittavista oli ≥ 3 . asteen hypertensiotapahtumia mutta hypertensiivisiä kriisejä esiintyi $< 0,5$ prosentilla tutkittavista. Hypertension ilmaantuvuus haittatapahtumana oli samanlainen potilailla, joilla oli aikaisemmin todettu hypertensiota, kuin niillä, joilla ei ollut esiintynyt hypertensiota. Kyprolis-hoidon aikana ilmaantuvan hypertension kliinistä hoitoa kuvataan kohdassa 4.4.

Trombosytopenia

Trombosytopeniaa raportoitiin Kyproliksen kliinisissä tutkimuksissa noin 34 prosentilla tutkittavista, ja noin 20 prosentilla tutkittavista oli ≥ 3 . asteen tapahtumia. Kyprolis aiheuttaa trombosytopeniaa estämällä trombosyyttien kuroutumisen megakaryosyyteistä, mikä johtaa klassiseen sykliiseen trombosytopeniaan. Pienimmät trombosyyttipitoisuudet havaittiin jokaisen 28 päivän hoitajakson 8. tai 15. päivänä, ja trombosyyttipitoisuus palautui yleensä lähtötasolle seuraavan hoitajakson alkuun mennessä. Kyprolis-hoidon aikana ilmaantuvan trombosytopenian kliinistä hoitoa kuvataan kohdassa 4.4.

Laskimoiden tromboemboliset tapahtumat

Kyprolis-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu laskimoiden tromboembolisia tapahtumia, esimerkiksi syviä laskimotrombooseja ja kuolemaan johtaneita keuhkoembolioita (ks. kohta 4.4). Kahdessa kolmannen vaiheen tutkimuksessa laskimoiden tromboembolisten tapahtumien kokonaisilmaantuvuus oli suurempi Kyprolista saaneissa hoitohaarassa. Tutkimuksessa PX-171-009 laskimoiden tromboembolisten tapahtumien ilmaantuvuus oli KRd-haarassa 15,6 % ja Rd-haarassa 9,0 %. Vaikeusasteluokan ≥ 3 laskimoiden tromboembolisia tapahtumia raportoitiin KRd-hoitohaarassa 5,6 prosentilla ja Rd-hoitohaarassa 3,9 prosentilla potilaista. Tutkimuksessa 2011-003 laskimoiden tromboembolisten tapahtumien ilmaantuvuus oli Kd-hoitohaarassa 12,5 % ja bortetsomibia ja deksametasonia (Vd) saaneessa haarassa 3,3 %. Vaikeusasteluokan ≥ 3 laskimoiden tromboembolisia tapahtumia raportoitiin Kd-hoitohaarassa 3,5 prosentilla ja Vd-hoitohaarassa 1,8 prosentilla potilaista.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu alle yhdellä prosentilla tutkittavista Kyproliksen kliinisissä tutkimuksissa. Kyprolis-hoidon aikana ilmaantuvien maksavaikutusten kliinistä hoitoa kuvataan kohdassa 4.4.

Perifeerinen neuropatia

Avoimessa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, jossa potilaat saivat Kyprolista 20/56 mg/m² 30 minuutin infuusiona yhdessä deksametasonin kanssa (Kd, n = 464) tai bortetsomibia ja deksametasonia (Vd, n = 465), uusiutunutta multippelia myeloomaa sairastaneista Kd-hoitohaaran potilaista 7 prosentilla ja Vd-hoitohaaran potilaista 35 prosentilla raportoitiin vähintään vaikeusasteluokan 2 perifeeristä neuropatiaa etukäteen suunnitellun elinaika-analyysin ajankohtana.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät (≥ 75 -vuotiaat) potilaat

Kyproliksen kliinisissä tutkimuksissa tiettyjen haittatapahtumien (myös sydämen rytmihäiriöiden, sydämen vajaatoiminnan (ks. kohta 4.4), hengenahdistuksen, leukopenian ja trombosytopenian) potilaskohtainen ilmaantuvuus oli yleisesti suurempi ≥ 75 -vuotiailla kuin alle 75-vuotiailla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Toistaiseksi ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä kliinisissä tutkimuksissa käytettyjä annoksia suurempien annosten turvallisuudesta. Äkillisesti alkaneita vilunväristyksiä, verenpaineen laskua, munuaisten vajaatoimintaa, trombosytopeniaa ja lymfopeniaa raportoitiin, kun oli annettu erehdyksessä 200 mg:n Kyprolis-annos.

Karfiltsonibin yliannokseen ei ole tunnettua spesifistä vastalääkettä. Yliannostapauksessa potilasta on tarkkailtava, erityisesti kohdassa 4.8 mainittujen Kyproliksen haittavaikutusten varalta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX45

Vaikutusmekanismi

Karfiltsonibi on epoksiketonipohjainen tetrapeptidirakenteinen proteasomin estäjä, joka sitoutuu selektiivisesti ja palautumattomasti N-terminaaliseen treoniiniin, jossa ovat 26S-proteasomikompleksin sisällä olevan proteolyyttisen ydinpartikkelin, 20S-proteasomin, aktiiviset kohdat, ja se vaikuttaa muihin proteaasiluokkiin vain vähän tai ei lainkaan. Karfiltsonibilla oli proliferaatiota estäviä ja apoptoosia edistäviä vaikutuksia hematologisten kasvainten prekliinisissä malleissa. Eläinkokeissa karfiltsonibi esti proteasomien toimintaa veressä ja kudoksessa ja hidasti kasvaimen kasvua multippelin myelooman malleissa. *In vitro* karfiltsonibin neurotoksinen vaikutus oli hyvin vähäinen, ja se reagoi hyvin heikosti muihin proteaaseihin kuin proteasomeihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Laskimoon annettu karfiltsonibi esti proteasomin kymotrypsiinin kaltaista (CT-L) vaikutusta mitattuna verestä tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Annokset $\geq 15 \text{ mg/m}^2$ estivät johdonmukaisesti proteasomin kymotrypsiinin kaltaista vaikutusta (≥ 80 -prosenttisesti). Lisäksi karfiltsonibi esti immunoproteasomin LMP2-alayksikön (latent membrane protein 2) toimintaa 26–32-prosenttisesti ja MECL1-alayksikön (multicatalytic endopeptidase complex-like 1) toimintaa 41–49-prosenttisesti annostasolla 20 mg/m^2 . Proteasomin toimintaa estävä vaikutus säilyi ≥ 48 tuntia kunkin hoitoviikon ensimmäisen karfiltsonibiannoksen jälkeen. Yhteiskäyttö lenalidomidin ja deksametasonin kanssa ei vaikuttanut proteasomia estävään tehoon.

Suurempi annos (56 mg/m^2) esti tehokkaammin CT-L-alayksiköiden (≥ 90 -prosenttisesti) ja myös proteasomin muiden alayksiköiden (LMP7, MECL1 ja LMP2) toimintaa kuin pienemmät annokset ($15\text{--}20 \text{ mg/m}^2$). Estovaikutus oli LMP7-alayksikön osalta noin 8 %, MECL1:n osalta noin 23 % ja LMP2:n osalta noin 34 % tehokkaampi annostasolla 56 mg/m^2 kuin annostasolla $15\text{--}20 \text{ mg/m}^2$. Karfiltsonibin proteasomin toimintaa estävä vaikutus oli samanlainen 2–10 minuutin ja 30 minuutin infuusioaikaa käytettäessä kahdella testatulla annostasolla (20 ja 36 mg/m^2).

Kliininen teho ja turvallisuus

Kyprolis yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa – tutkimus PX-171-009 (ASPIRE)

Kyprolis-hoidon turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa avoimessa monikeskustutkimuksessa 792 potilaalla, joilla oli uusiutunut multippeli myelooma. Kyproliksen, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoitoa verrattiin pelkkään lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään, ja potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1.

Tässä tutkimuksessa Kyproliksen aloitusannos oli 20 mg/m², joka nostettiin tasolle 27 mg/m² ensimmäisen hoitojakson 8. päivänä. Kyprolis annettiin 10 minuutin infuusiona kaksi kertaa viikossa kolmena viikkona neljästä. Kyprolis-hoitoa annettiin enintään 18 hoitojakson ajan, ellei sitä lopetettu ennenaikaisesti taudin etenemisen tai kestävästi haittavaikutusten vuoksi. Lenalidomidi- ja deksametasonihoitoa voitiin jatkaa taudin etenemiseen tai kestävästi haittavaikutusten ilmaantumiseen saakka.

Tutkimuksen poissulkukriteereitä olivat: kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min, NYHA-luokan III tai IV sydämen kongestiivinen vajaatoiminta tai sydäninfarkti 4 edellisen kuukauden aikana, taudin eteneminen bortetsomibia sisältäneen hoito-ohjelman aikana tai taudin eteneminen 3 ensimmäisen kuukauden aikana lenalidomidi- ja deksametasonihoidon aloittamisen jälkeen tai taudin eteneminen milloin tahansa lenalidomidi- ja deksametasonihoidon aikana, jos tämä oli potilaan viimeisin hoitolinja. Tutkimuksen valintakriteerit sallivat bortetsomibilille (n = 118) tai lenalidomidille (n = 57) resistenttien myeloomapotilaiden pienen alaryhmän mukaanoton. Tutkimukseen otetut potilaat määriteltiin hoitoresistenteiksi, jos he täyttivät jonkin seuraavista kolmesta kriteeristä: vasteen puuttuminen (< hyvin heikko vaste) mihin tahansa hoito-ohjelmaan, taudin eteneminen minkä tahansa hoito-ohjelman aikana tai taudin eteneminen 60 vuorokauden kuluessa minkä tahansa hoito-ohjelman päättymisestä. Tässä tutkimuksessa ei arvioitu hyöty-riskisuhdetta tässä laajemmassa refraktaarisessa potilasjoukossa.

Potilaiden tautitila ja muut ominaisuudet lähtötilanteessa olivat molemmissa hoitohaaroissa hyvin samankaltaiset. Näitä olivat ikä (64 vuotta, vaihteluväli 31–91 vuotta), sukupuoli (56 % miehiä), ECOG-toimintakykyluokka (48 %:lla toimintakykyluokka 1), suuren riskin geneettisiä mutaatioita, joita olivat geneettiset alatyypit t(4;14), t(14;16) tai 17p deleetio \geq 60 prosentissa plasmaluista (13 %), geneettisen mutaation riskiluokitus ei tiedossa, koska potilaiden tuloksia ei kerätty tai niitä ei analysoitu (47 %), ja lähtötilanteessa ISS-vaikeusasteluokan III tauti (20 %). Potilaat olivat saaneet 1–3 aikaisempaa hoitolinjaa (mediaani 2), joihin kuuluivat aikaisemmat hoidot bortetsomibilla (66 %), talidomidilla (44 %) ja lenalidomidilla (20 %).

Taulukossa 6 ja kuvissa 1 ja 2 on tiivistelmä tutkimuksen PX-171-009 tuloksista.

Taulukko 6. Tiivistelmä tehon analyysistä uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa tutkimuksessa PX-171-009

	KRd-yhdistelmähoito	
	KRd-hoitoaara ^a (N = 396)	Rd-hoitoaara ^a (N = 396)
PFS-mediaani, kk (95 % CI)	26,3 (23,3–30,5)	17,6 (15,0–20,6)
HR (95 % CI); 1-suuntainen p-arvo ^b	0,69 (0,57–0,83); < 0,0001	
OS-mediaani, kk (95 % CI)	48,3 (42,4–52,8)	40,4 (33,6–44,4)
HR (95 % CI); 1-suuntainen p-arvo ^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)
ORR, 95 % CI	83,4–90,3	61,8–71,3
1-suuntainen p-arvo	< 0,0001	

KRd = Kyprolis, lenalidomidi ja deksametasoni; Rd = lenalidomidi ja deksametasoni; PFS = elinaika ilman taudin etenemistä; HR = vaarasuhde; CI = luottamusväli; OS = kokonaiselinaika; ORR = kokonaisvasteisuus; sCR (stringent complete response) = täydellinen vaste lisähoitoon; CR = täydellinen vaste; VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste; PR = osittainen vaste; IMWG = kansainvälinen myeloomatyöryhmä; EBMT = Euroopan kantasolusiirtojärjestö

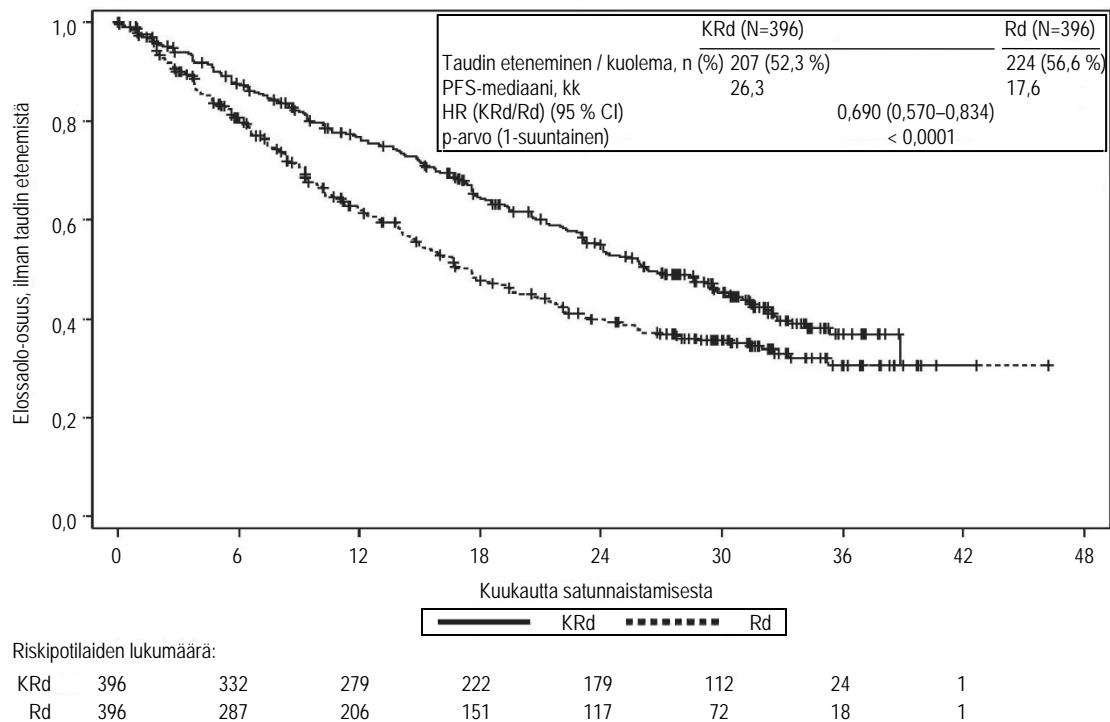
^a. Riippumattoman arviointikomitean määrittelemänä standardeja objektiivisia IMWG/EBMT-vastekriteerejä käyttäen

^b. Tilastollisesti merkitsevä

Kyprolis-, lenalidomidi- ja deksametasonihoitoaaran (KRd) potilailla elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) oli parempi kuin lenalidomidia ja deksametasonia (Rd) saaneen haaran potilailla (HR = 0,69, yksisuuntainen p-arvo < 0,0001). Tämä tarkoittaa PFS:n paranemista 45 prosentilla tai tapahtumariskin pienenemistä 31 prosentilla riippumattoman arviointikomitean määrittelemänä kansainvälisen myeloomatyöryhmän ja Euroopan kantasolusiirtojärjestön (IMWG/EBMT) standardeja objektiivisia vastekriteerejä käyttäen.

KRd-hoidon aikaansaama PFS-hyöty tuli esiin johdonmukaisesti kaikissa alaryhmissä, joita olivat ≥ 75 -vuotiaat potilaat (n = 96), potilaat, joilla oli suuren riskin geneettisiä mutaatioita (n = 100) tai geneettisen mutaation riskiluokitus ei ollut tiedossa (n = 375), ja potilaat, joilla kreatiniinipuhdistuman lähtöarvo oli 30 – < 50 ml/min (n = 56).

Kuva 1. Kaplan–Meier-kuvaaja uusiutunutta multipelii myeloomaa sairastavien potilaiden elinajasta ilman taudin etenemistä (PFS)^a



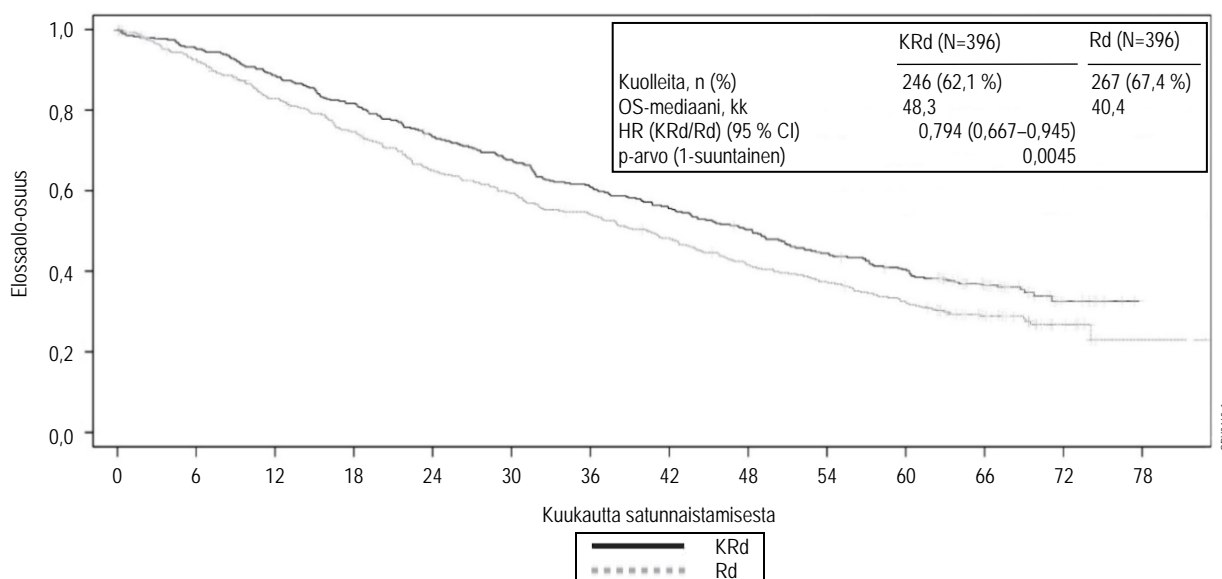
GRH0156F1v1

KRd = Kyprolis, lenalidomidi ja deksametasoni; Rd = lenalidomidi ja deksametasoni; PFS = elinaika ilman taudin etenemistä; HR = vaarasuhde; CI = luottamusväli; IMWG = kansainvälinen myeloomatyöryhmä; EBMT = Euroopan kantasolusiirtojärjestö; kk = kuukautta
 Huom: Hoitovaste ja taudin eteneminen määritettiin standardeja objektiivisia IMWG/EBMT-vastekriteerejä käyttäen.

^a. Tutkimus PX-171-009

Etukäteen suunniteltu kokonaiselinajan (OS) analyysi tehtiin, kun KRd-hoitohaaran potilaista 246 ja Rd-hoitohaaran potilaista 267 oli kuollut. Seuranta-ajan mediaani oli noin 67 kuukautta. KRd-hoitohaaran potilailla havaittiin tilastollisesti merkitsevä elinaikaetu Rd-hoitohaaran potilaisiin verrattuna. KRd-hoitohaaran potilaiden kuolemanvaara pieneni 21 % verrattuna Rd-hoitohaaran potilaisiin (HR = 0,79; 95 %:n luottamusväli 0,67–0,95; p-arvo = 0,0045). Elinajan mediaani oli 7,9 kuukautta pidempi KRd-hoitohaaran potilailla kuin Rd-hoitohaaran potilailla (ks. taulukko 6 ja kuva 2).

Kuva 2. Kaplan–Meier-kuvaaja uusiutunutta multipplela myeloomaa sairastavien potilaiden kokonaiselinajasta^a



Riskipotilaiden lukumäärä:

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 = Kyproliis, lenalidomidi ja deksametasoni; Rd = lenalidomidi ja deksametasoni; OS = kokonaiselinaika; HR = vaarasuhde; CI = luottamusväli; kk = kuukautta

^a. Tutkimus PX-171-009

KRd-hoitoa saaneiden potilaiden raportoima yleinen terveydentila ja yleistä terveydentilaa / elämänlaatua mittaavat piste-arvot olivat parempia Rd-hoitohaaraan verrattuina 18 hoitajakson jälkeen (1-suuntainen p-arvo = 0,0001 ilman monivertailukorjausta) mitattuna EORTC QLQ-C30 -asteikolla, joka on validoitu multipplelin myelooman arviointiasteikko.

Kyproliis yhdessä deksametasonin kanssa uusiutuneen multipplelin myelooman hoidossa – tutkimus 2011-003 (ENDEAVOR)

Kyproliis-hoidon turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kolmannen vaiheen satunnaistetussa avoimessa monikeskustutkimuksessa, jossa Kyproliksen ja deksametasonin yhdistelmää (Kd) verrattiin bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmään (Vd). Yhteensä 929 potilasta, joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen multippleli myelooma ja jotka olivat saaneet 1–3 aikaisempaa hoitolinjaa, otettiin mukaan tutkimukseen ja satunnaistettiin (464 Kd-hoitohaaraan ja 465 Vd-hoitohaaraan).

Tässä tutkimuksessa Kyproliksen aloitusannos oli 20 mg/m², joka nostettiin tasolle 56 mg/m² ensimmäisen hoitajakson 8. päivänä. Kyproliis annettiin 30 minuutin infuusiona kaksi kertaa viikossa kolmena viikkona neljästä taudin etenemisestä tai kestävästi haittavaikutusten ilmaantumisesta asti.

Vd-hoitohaaraan satunnaistetuille potilaille voitiin antaa bortetsomibia joko laskimoon (n = 108) tai ihon alle (n = 357). Tutkimuksen poissulkukriteereitä olivat: kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min, NYHA-luokan III-IV sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, sydäninfarkti neljän edellisen kuukauden aikana tai vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) < 40 %. Tutkimuksen valintakriteerit sallivat aikaisemman karfiltsomibi- (n = 3) tai bortetsomibihoitoon (n = 502), mikäli aikaisemmalla proteasominestäjähoitolla oli saavutettu vähintään osittainen hoitovaste (PR) eikä proteasominestäjähoitoa jouduttu lopettamaan haittavaikutusten vuoksi ja proteasominestäjähoitoon viimeisestä annoksesta oli kulunut vähintään 6 kuukautta.

Potilaiden demografiset ja muut ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin samankaltaiset tutkimuksen 2011-003 molemmissa hoitohaaroissa. Niitä olivat aikaisempi bortetsomibihoito (54 %), aikaisempi lenalidomidihoido (38 %), lenalidomidiresistenssi (25 %), ikä (65 vuotta, vaihteluväli 30–89 vuotta), sukupuoli (51 % miehiä), ECOG-toimintakykyluokka (45 %:lla toimintakykyluokka 1), suuren riskin geneettisiä mutaatioita, joita olivat geneettiset alatyypit t(4;14) tai t(14;16) vähintään 10 prosentissa seulotuista plasmoluista tai 17p deletio \geq 20 prosentissa plasmoluista (23 %), geneettisen mutaation riskiluokitus ei tiedossa, koska potilaiden tuloksia ei kerätty tai niitä ei analysoitu (9 %), ja lähtötilanteessa ISS-vaikeusasteluokan III tauti (24 %).

Taulukossa 7 on tiivistelmä tutkimuksen 2011-003 tuloksista.

Taulukko 7. Tiivistelmä tehon analyysistä uusiutuneen multipppelin myelooman hoidossa tutkimuksessa 2011-003

	Kd-hoitohaara (N = 464)	Vd-hoitohaara (N = 465)
PFS-mediaani, kk (95 % CI) ^a	18,7 (15,6–NE)	9,4 (8,4–10,4)
HR (95 % CI); 1-suuntainen p-arvo ^b	0,533 (0,44–0,65); < 0,0001	
Kokonaiselinaika, kk, mediaani (95 % CI)	47,6 (42,5–NE)	40,0 (32,6–42,3)
HR (95 % CI); 1-suuntainen p-arvo ^b	0,791 (0,65–0,96); 0,010	
ORR n (%) ^{a, c}	357 (76,9)	291 (62,6)
\geq CR ^d	58 (12,5)	29 (6,2)
\geq VGPR ^e	252 (54,3)	133 (28,6)
ORR, 95 % CI	72,8–80,7	58,0–67,0
1-suuntainen p-arvo ^b	< 0,0001	

Kd = Kyprolis + deksametasoni; Vd = bortetsomibi ja deksametasoni; CI = luottamusväli; NE = ei arvioitavissa; HR = vaarasuhde; ORR = kokonaisvasteosuus; CR = täydellinen vaste; VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste

^a. Nämä päätapahtumat olivat riippumattoman arviointikomitean (IRC) määrittelemiä

^b. Tilastollisesti merkitsevä

^c. Kokonaisvasteeksi katsotaan paras saavutettu kokonaisvaste, joka voi olla osittainen vaste (PR), erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR), täydellinen vaste (CR) tai täydellinen vaste lisäehdoin (sCR)

^d. Tilastollisesti merkitsevä, 1-suuntainen p-arvo = 0,0005

^e. Tilastollisesti merkitsevä, 1-suuntainen p-arvo = 0,0001

Tutkimus osoitti, että elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) oli Kd-hoitohaaran potilailla merkitsevästi parempi kuin Vd-hoitohaaran potilailla (HR: 0,53, 95 % CI: 0,44–0,65 [p-arvo < 0,0001]) (ks. kuva 3).

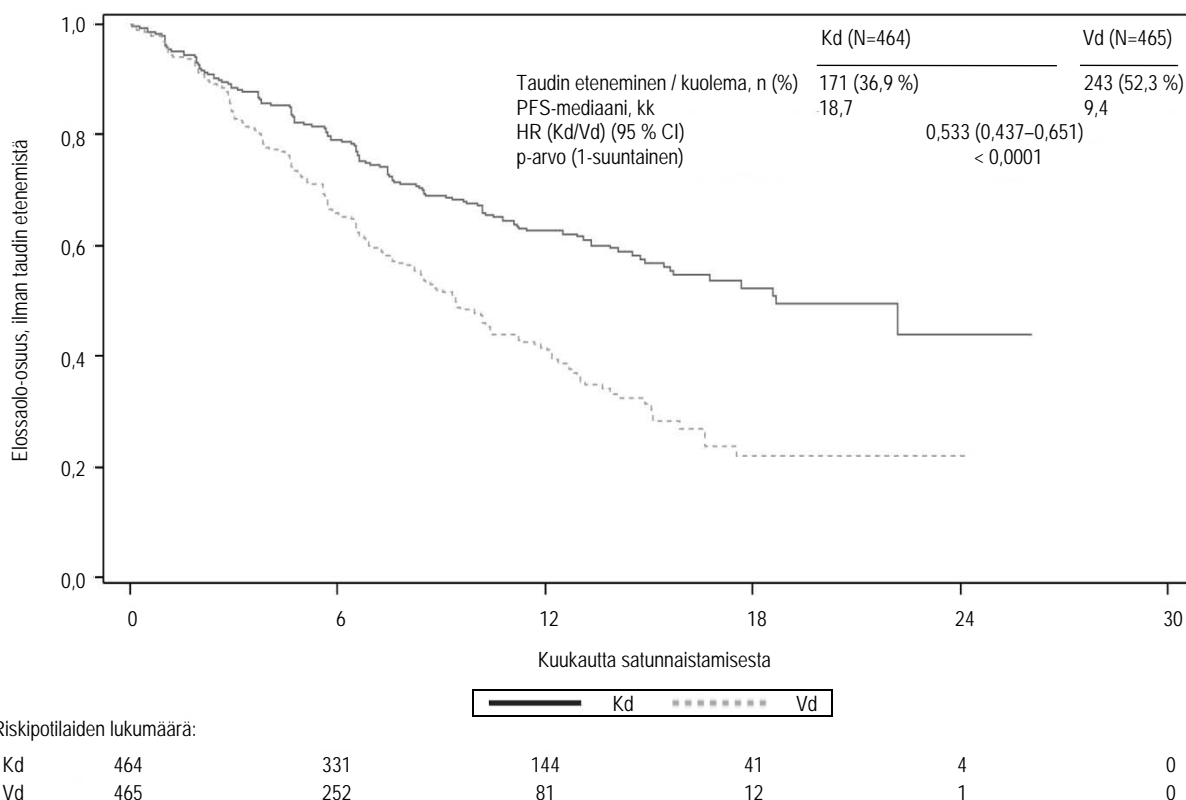
PFS-tulokset olivat samanlaiset potilailla, jotka olivat aikaisemmin saaneet bortetsomibihoitoa (HR 0,56, 95 % CI: 0,44–0,73), ja niillä, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet bortetsomibia (HR 0,48, 95 % CI: 0,36–0,66).

Kd-hoidon aikaansaama PFS-hyöty tuli esiin johdonmukaisesti kaikissa alaryhmissä, joita olivat \geq 75-vuotiaat potilaat (n = 143), potilaat, joilla oli suuren riskin geneettisiä mutaatioita (n = 210), ja potilaat, joilla kreatiniinipuhdistuman lähtöarvo oli 30 – < 50 ml/min (n = 128).

Potilailla, jotka olivat aikaisemmin saaneet bortetsomibia (54 %), PFS-mediaani oli 15,6 kuukautta Kd-hoitohaarassa ja 8,1 kuukautta Vd-haarassa (HR = 0,56, 95 % CI: 0,44–0,73), kokonaisvasteosuus (ORR) oli Kd-haarassa 71,2 % ja Vd-haarassa 60,3 %.

Potilailla, jotka olivat aikaisemmin saaneet lenalidomidia (38 %), PFS-mediaani oli 12,9 kuukautta Kd-hoitohaarassa ja 7,3 kuukautta Vd-haarassa (HR = 0,69, 95 % CI: 0,52–0,92), kokonaisvasteosuus (ORR) oli Kd-haarassa 70,1 % ja Vd-haarassa 59,3 %. Potilailla, jotka olivat resistenttejä lenalidomidille (25 %), PFS-mediaani oli 8,6 kuukautta Kd-hoitohaarassa ja 6,6 kuukautta Vd-haarassa (HR = 0,80, 95 % CI: 0,57–1,11), kokonaisvasteosuus (ORR) oli Kd-haarassa 61,9 % ja Vd-haarassa 54,9 %.

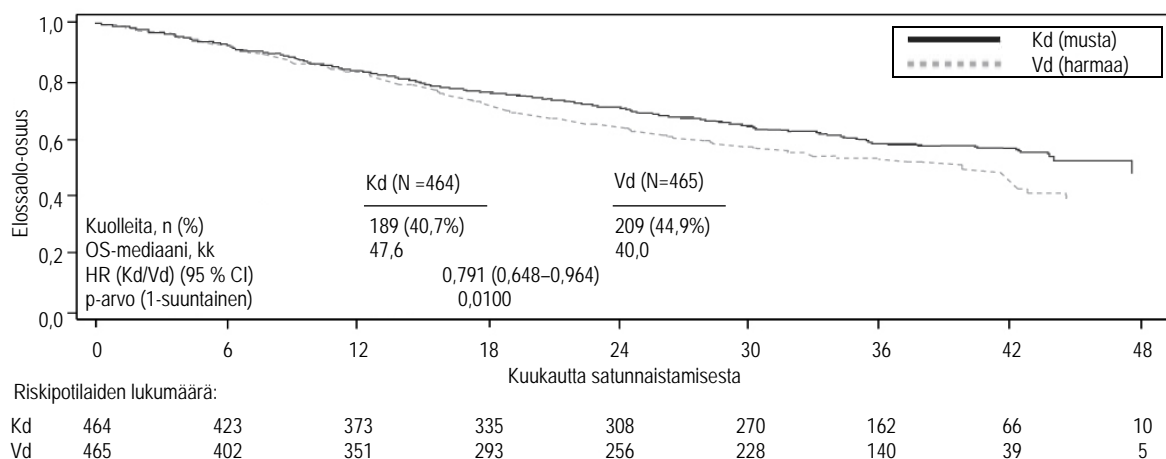
Kuva 3. Kaplan–Meier-kuvaaja elinajasta ilman taudin etenemistä (PFS) riippumattoman arviointikomitean (IRC) määrittelemänä (hoitoaikeen [ITT] mukainen potilasjoukko) tutkimuksessa 2011-003



Kd = Kyprolis + deksametasoni; Vd = bortetsomibi + deksametasoni; PFS = elin aika ilman taudin etenemistä; kk = kuukautta; HR = vaarasuhde; CI = luottamusväli

Etukäteen suunniteltu toinen elinajan välianalyysi tehtiin, kun Kd-hoitohaarassa potilaista 189 ja Vd-hoitohaarassa potilaista 209 oli kuollut. Analyysin ajankohtana oli rekisteröity 80 % kohteena olleista tapahtumista. Seuranta-ajan mediaani oli noin 37 kuukautta. Kd-hoitohaarassa potilailla havaittiin tilastollisesti merkitsevä elinajakaatu Vd-hoitohaarassa potilaisiin verrattuna (HR = 0,791; 95 % CI: 0,65–0,96; p-arvo = 0,010) (ks. kuva 4).

Kuva 4. Kaplan–Meier-kuvaaja uusiutunutta multipplela myeloomaa sairastavien potilaiden kokonaiselinajasta tutkimuksessa 2011-003



Kd = Kyprolis + deksametasoni; Vd = bortetsomibi + deksametasoni; OS = kokonaiselinaika; kk = kuukautta; HR = vaarasuhde; CI = luottamusväli

Kyprolis ainoana lääkkeenä uusiutuneen ja refraktaarisen multipplelin myelooman hoidossa

Kliinisiä lisäkokemuksia on saatu, kun Kyprolista on annettu ainoana lääkkeenä uusiutuneen ja refraktaarisen multipplelin myelooman hoitoon. Tutkimus PX-171-011 oli avoin satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus (N = 315; valintakriteerinä oli ≥ 3 aikaisempaa hoitoa). Tutkimukseen PX-171-011 otetut potilaat olivat saaneet aikaisemmin raskaampia hoitoja ja elintoiminnot ja luuytimen toiminta olivat heikommät kuin tutkimukseen PX-171-009 otetuilla potilailla. Tutkimuksessa PX-171-011 verrattiin Kyprolista ainoana lääkkeenä vertailuhoitoon (kortikosteroideihin ja syklofosfamidiin). Tutkimus ei saavuttanut sille asetettua ensisijaista tehoa mittaavaa päätetapahtumaa eli se ei pystynyt osoittamaan ainoana lääkkeenä käytetyn Kyproliksen paremmuutta vaikuttavaan vertailuhoitoon verrattuna kokonaiselinajalla mitattuna (HR = 0,975 [95 % CI: 0,760–1,249]). PX-171-003A1 oli yhden hoitohaaran, vaiheen 2 tutkimus (N = 266; valintakriteerinä oli ≥ 2 aikaisempaa hoitoa), joka saavutti sille asetetun ensisijaisen tehoa mittaavan päätetapahtuman eli riippumattoman arviointikomitean arvioiman kokonaisvasteosuuden (22,9 %).

Sydämen sähköinen toiminta

Karfilsomibin mahdollisia vaikutuksia sydämen toimintaan arvioitiin analysoimalla, keskitettyä sokkoutettua tulkintamenettelyä käyttäen, EKG:n kolmoisrekisteröinnin tulokset 154 potilaalta, joilla oli pitkälle edennyt pahanlaatuinen sairaus, kuten multippleli myelooma. Karfilsomibin vaikutus sydämen repolarisaatioon Friderician kaavalla korjatun QT-ajan (QTcF-ajan) perusteella ja pitoisuus-QTc-suhteiden analyysi eivät anna selvää signaalia minkäänlaisesta annokseen liittyvästä vaikutuksesta. Ennustettu QTcF-aikaan kohdistuva vaikutus maksimipitoisuuden (C_{max}) aikana oli 4,8 millisekuntia (yksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin (CI) yläraja). Bazettin kaavalla korjattu (QTcB-aika) ennustettu vaikutus QTcB-aikaan oli maksimipitoisuuden aikana 5,9 millisekuntia (yksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin (CI) yläraja).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Kyprolis-valmisteen käytöstä multipplelin myelooman hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Laskimoon 2–10 minuutin infuusiona annetun 27 mg/m² annoksen jälkeen C_{max}-arvo oli 4232 ng/ml ja AUC-arvo 379 ng•hr/ml. Toistuvien 15 ja 20 mg/m² Kyprolis-annosten jälkeen systeeminen altistus (AUC) ja puoliintumisaika olivat samanlaiset ensimmäisen hoitojakson 1. päivänä ja 15. tai 16. päivänä, mikä viittaa siihen, ettei karfiltsomibi kumuloidu systeemisesti. Annostasolla 20–56 mg/m² altistus suureni annoksesta riippuvasti.

Kun sama annos annettiin 30 minuutin ja 2–10 minuutin infuusiona, puoliintumisaika ja AUC-arvo olivat molempien infuusioiden jälkeen samanlaiset mutta C_{max}-arvo oli 2–3 kertaa pienempi 30 minuutin infuusion jälkeen. Kun annos 56 mg/m² annettiin 30 minuutin infuusiona, AUC (948 ng•hr/ml) oli noin 2,5-kertainen verrattuna annoksen 27 mg/m² jälkeen mitattuun AUC-arvoon ja C_{max} (2079 ng/ml) oli pienempi kuin 2–10 minuutin infuusiona annetun 27 mg/m² annoksen jälkeen.

Jakautuminen

Karfiltsomibiannoksen 20 mg/m² vakaan tilan jakautumistilavuus oli 28 litraa (keskiarvo). *In vitro* -testeissä karfiltsomibi sitoutui plasman proteiineihin keskimäärin 97-prosenttisesti 0,4–4 mikromolaarisella pitoisuusalueella.

Biotransformaatio

Karfiltsomibi metaboloitui nopeasti ja laajasti. Pääasialliset metaboliitit, joita on mitattu ihmisen plasmasta ja virtsasta ja joita ihmisen maksasolut muodostavat *in vitro*, olivat peptidifragmentit ja karfiltsomibin dioli, mikä viittaa siihen, että tärkeimmät metaboloitumistiet olivat peptidaasin aikaansaama pilkkoutuminen ja epoksidin hydrolyysi. Sytokromi P450 -välitteisillä mekanismeilla oli vain vähäinen merkitys karfiltsomibin metaboliassa. Metaboliiteilla ei ole tunnettuja biologisia vaikutuksia.

Eliminaatio

Laskimoon annettujen ≥ 15 mg/m² annosten jälkeen karfiltsomibi poistui nopeasti systeemisestä verenkierrosta, ja sen puoliintumisaika oli ≤ 1 tunti ensimmäisen hoitojakson ensimmäisenä päivänä. Systeeminen puhdistuma oli 151–263 litraa tunnissa ja ylitti maksan verenvirtauksen, mikä viittaa siihen, että karfiltsomibin poistuminen elimistöstä tapahtui suureksi osaksi maksan ulkopuolella. Karfiltsomibi eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla, minkä jälkeen sen metaboliitit erittyvät virtsaan.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, ettei ikä, sukupuoli eikä etninen tausta vaikuta karfiltsomibin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisessä tutkimuksessa arvioitiin 33 potilasta, joilla oli uusiutuneita tai eteneviä levinneitä pahanlaatuisia sairauksia (kiinteitä kasvaimia, n = 31, tai pahanlaatuisia verisairauksia, n = 2) ja normaali maksan toiminta (bilirubiini \leq normaalialueen yläraja; aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] \leq normaalialueen yläraja, n = 10), lievä maksan vajaatoiminta (bilirubiini > 1 – $1,5 \times$ normaalialueen yläraja tai ASAT $>$ normaalialueen yläraja mutta bilirubiini \leq normaalialueen yläraja, n = 14) tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (bilirubiini $> 1,5$ – $3 \times$ normaalialueen yläraja, ASAT-arvo mikä tahansa, n = 9). Karfiltsomibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiini $> 3 \times$ normaalialueen yläraja, ASAT-arvo mikä tahansa). Kyprolista annettiin ainoana lääkeaineena 30 minuutin infuusiona laskimoon ensimmäisen hoitojakson 1. ja 2. päivänä 20 mg/m² ja 8., 9., 15. ja

16. päivänä 27 mg/m². Jos potilas sietäi tämän, annos nostettiin toisesta hoitajaksosta alkaen tasolle 56 mg/m². Maksan toiminta lähtötilanteessa ei vaikuttanut merkittävästi karfiltsomibin systeemiseen kokonaisaltistukseen (AUC_{last}) kerta-annoksen eikä toistuvien annosten jälkeen (AUC_{last}-arvojen geometrinen keskiarvojen suhde oli annostasolla 27 mg/m² ensimmäisen hoitajaksosta 16. päivänä lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 144,4 % ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla 126,1 % verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali, ja annostasolla 56 mg/m² toisen hoitajaksosta 1. päivänä vastaavat luvut olivat 144,7 % ja 121,1 %). Potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta lähtötilanteessa ja joilla kaikilla oli kiinteitä kasvaimia, maksan toimintahäiriöiden, ≥ 3 . asteen haittatapahtumien ja vakavien haittatapahtumien potilaskohtainen ilmaantuvuus oli kuitenkin suurempi kuin potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Karfiltsomibin farmakokinetiikkaa tutkittiin kahdessa erityisesti munuaisten vajaatoimintaan keskittyneessä tutkimuksessa.

Ensimmäisessä tutkimuksessa oli mukana 50 multippelia myeloomaa sairastavaa potilasta, joiden munuaisten toiminta oli normaali (CrCl > 80 ml/min, n = 12) tai joilla oli lievä (CrCl 50–80 ml/min, n = 12), kohtalainen (CrCl 30–49 ml/min, n = 10) tai vaikea (CrCl < 30 ml/min, n = 8) munuaisten vajaatoiminta tai jotka olivat dialyysihoidossa (n = 8). Kyprolista annettiin ainoana lääkeaineena 2–10 minuutin infuusiona laskimoon enintään annoksina 20 mg/m². Farmakokineettiset tiedot kerättiin ensimmäisellä hoitajaksolla 15 mg/m² annoksen jälkeen ja toisella hoitajaksolla 20 mg/m² annoksen jälkeen. Toisessa tutkimuksessa oli mukana 23 potilasta, joilla oli uusiutunut multippeli myelooma ja joiden kreatiniinipuhdistuma oli ≥ 75 ml/min (n = 13) tai joilla oli dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaistauti (n = 10). Farmakokineettiset tiedot kerättiin 30 minuutin infuusiona annetun 27 mg/m² annoksen jälkeen ensimmäisen hoitajaksosta 16. päivänä ja 56 mg/m² annoksen jälkeen toisen hoitajaksosta 1. päivänä.

Molempien tutkimusten tulokset osoittavat, ettei munuaisten toiminnalla ollut merkittävää vaikutusta karfiltsomibialtistukseen kerta-annoksen eikä toistuvien annosten jälkeen. AUC_{last}-arvojen geometrinen keskiarvojen suhde oli annostasolla 15 mg/m² ensimmäisen hoitajaksosta 1. päivänä lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 124,36 %, kohtalaista vajaatoimintaa sairastavilla 111,07 %, vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla 84,73 % ja dialyysipotilailla 121,72 % verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. AUC_{last}-arvojen geometrinen keskiarvojen suhde oli loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla potilailla annostasolla 27 mg/m² ensimmäisen hoitajaksosta 16. päivänä 139,72 % ja annostasolla 56 mg/m² toisen hoitajaksosta 1. päivänä 132,75 % verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Ensimmäisessä tutkimuksessa yleisimmän verenkierron esiintyvän metaboliitin, M14-metaboliitin (peptidifragmentti) määrä kaksinkertaistui kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, kolminkertaistui vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja seitsenkertaistui dialyysipotilailla (AUC_{last}-arvon perusteella). Toisessa tutkimuksessa M14-altistus oli suurempi (noin nelinkertainen) loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla potilailla kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Tällä metaboliitilla ei ole tunnettuja biologisia vaikutuksia. Heikkenevään munuaisten toimintaan liittyvät vakavat haittatapahtumat olivat yleisempiä potilailla, joilla esiintyi munuaisten vajaatoimintaa lähtötilanteessa (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karfiltsomibi oli klastogeeninen *in vitro* perifeerisen veren lymfosyyteissä tehdyssä kromosomipoikkeavuustestissä. Karfiltsomibi ei ollut mutageeninen bakteereilla tehdyissä takaisinmutaatiokokeissa (Ames) *in vitro* eikä klastogeeninen hiiren luuytimen mikrotumatestissä *in vivo*.

Kun apinoille annettiin karfiltsomibia 3 mg/kg kertaboluksena laskimoon (mikä vastaa annosta 36 mg/m² ja on samansuuruinen kuin ihmisille suositeltu kehon pinta-alan mukainen annos 27 mg/m²), havaittiin verenpaineen laskua, sydämen sykkeen nopeutumista ja seerumin troponiini T -pitoisuuden

suurenemista. Kun karfiltsomibia annettiin toistuvina boluksina laskimoon rotille ≥ 2 mg/kg/annos ja apinoille 2 mg/kg/annos noudattaen samaa annostusohjelmaa kuin kliinisessä käytössä, kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia todettiin verenkiertoelimistössä (sydämen vajaatoiminta, sydänfibroosi, sydänpussin nestekertymä, sydämen verenvuoto/rappeutuminen), ruoansulatuskanavassa (nekroosi/verenvuoto), munuaisissa (glomerulonefropatia, munuaistiehyiden nekroosi, toimintahäiriö) ja keuhkoissa (verenvuoto/tulehdus). Rotille annettu 2 mg/kg/annos on noin puolet ihmisille suositellusta kehon pinta-alaan perustuvasta 27 mg/m² annoksesta. Apinoilla suurin annos, johon ei liittynyt vaikeita haittavaikutuksia, 0,5 mg/kg, aiheutti interstitiaalisen munuaistulehduksen sekä lievän glomerulopatian ja lievän sydäntulehduksen. Nämä löydökset raportoitiin annostasolla 6 mg/m², joka on pienempi kuin ihmisille suositeltu annos 27 mg/m².

Karfiltsomibilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia. Lisääntymiskudoksiin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu rotilla ja apinoilla tehdyissä 28 vuorokauden toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa eikä pitkäaikaisissa 6 kuukauden toksisuustutkimuksessa rotilla ja 9 kuukauden toksisuustutkimuksessa apinoilla. Tiineille kaniineille annettu karfiltsomibi aiheutti alkio- ja sikiötoksisuutta annoksina, jotka olivat pienempiä kuin potilaille suositeltu annos. Karfiltsomibi ei ollut teratogeeninen, kun sitä annettiin tiineille rotille organogeneesivaiheen aikana, rotille enintään 2 mg/kg/vrk, mikä on noin puolet ihmisille suositellusta kehon pinta-alaan perustuvasta 27 mg/m² annoksesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Beetadeksisulfobutyylietterinatrium
Vedetön sitruunahappo (E330)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Kyprolis infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten, ei saa sekoittaa natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteen kanssa.

6.3 Kesto aika

Kuiva-ainetta sisältävä injektio pullo (avaamaton)

3 vuotta.

Käyttövalmis liuos

Injektio pullossa, ruiskussa tai infuusiopussissa säilytettävien käyttövalmiiden liuosten kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa tai 4 tuntia 25 °C:ssa. Valmisteen käyttökuntoon saattamisen ja annoksen antamisen välinen aika ei saa olla yli 24 tuntia.

Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä säilytysaika saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kyprolis 10 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

10 ml:n injektiopullo (kirkasta tyyppin I lasia), jossa on fluoropolymeerilla pinnoitettu elastomeeritulppa, alumiinisuljin ja vaaleansininen muovinen suojakansi.

Kyprolis 30 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

30 ml:n injektiopullo (kirkasta tyyppin I lasia), jossa on fluoropolymeerilla pinnoitettu elastomeeritulppa, alumiinisuljin ja oranssi muovinen suojakansi.

Kyprolis 60 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

50 ml:n injektiopullo (kirkasta tyyppin I lasia), jossa on fluoropolymeerilla pinnoitettu elastomeeritulppa, alumiinisuljin ja violetti muovinen suojakansi.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varotoimet

Karfilsomibi on sytotoksinen aine. Siksi Kyproliksen käytössä ja valmistelussa on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden ja muiden suojavarusteiden käyttöä suositellaan.

Käyttökuntoon saattaminen ja valmistaminen laskimoon antoa varten

Kyprolis-injektiopulloissa ei ole antimikrobisia säilytysaineita, ja ne on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Asianmukaista aseptista menettelytapaa on noudatettava.

Käyttökuntoon saatettu liuos sisältää karfilsomibia 2 mg/ml. Lue valmistusohjeet kokonaan ennen käyttökuntoon saattamista:

1. Laske annos (mg/m²) ja tarvittavien Kyprolis-injektiopullojen lukumäärä käyttäen laskuperusteena potilaan kehon pinta-alaa lähtötilanteessa. Jos potilaan kehon pinta-ala on yli 2,2 m², annettava annos lasketaan 2,2 m²:n pinta-alan mukaan. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos paino muuttuu 20 % tai vähemmän.
2. Ota injektiopullo jääkaapista juuri ennen käyttöä.
3. Käytä ainoastaan 21 G:n tai pienempää (ulkoläpimitta enintään 0,8 mm) neulaa. Saata jokainen injektiopullo käyttökuntoon aseptisesti ruiskuttamalla hitaasti 5 ml (10 mg:n injektiopulloon), 15 ml (30 mg:n injektiopulloon) tai 29 ml (60 mg:n injektiopulloon) steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä tulpan läpi. Suuntaa vesi INJEKTIO PULLON SISÄSEINÄMÄÄN niin, että muodostuu mahdollisimman vähän vaahtoa.
4. Pyörittele injektiopulloa varovasti ja/tai kääntele sitä hitaasti ylösalaisin noin 1 minuutin ajan tai kunnes kuiva-aine on kokonaan liuennut. ÄLÄ RAVISTA. Jos vaahtoa muodostuu, anna liuoksen asettua injektiopullossa, kunnes vaahto häviää (noin 5 minuuttia) ja liuos on kirkasta.

5. Tarkista ennen antamista silmämääräisesti, ettei liuoksessa ole hiukkasia eikä sen väri ole muuttunut. Käyttövalmiin liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä tai kellertävää. Sitä ei saa antaa, jos siinä havaitaan värimuutoksia tai hiukkasia.
6. Hävitä injektiopulloon jäänyt käyttämätön lääke.
7. Kyprolis voidaan antaa suoraan infuusiona laskimoon tai vaihtoehtoisesti infuusiopussin kautta. Ei saa antaa nopeana injektiona eikä boluksena laskimoon.
8. Jos liuos annetaan infuusiopussin kautta, vedä laskettu annos injektiopullosta käyttäen ainoastaan 21 G:n tai pienempää (ulkoläpimitta enintään 0,8 mm) neulaa ja ruiskuta se 50 tai 100 ml:n infuusiopussiin, jossa on 5-prosenttista glukoosi-infuusionestettä.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kyprolis 10 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
karfiltsomibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 10 mg karfiltsomibia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 2 mg karfiltsomibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Beetadeksisulfobutyylieetterinatrium, vedetön sitruunahappo (E330), natriumhydroksidi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämättä jäänyt lääke paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1060/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kyprolis 10 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
karfilsomibi
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kyprolis 30 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
karfiltsomibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 30 mg karfiltsomibia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 2 mg karfiltsomibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Beetadeksisulfobutyylieetterinatrium, vedetön sitruunahappo (E330), natriumhydroksidi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämättä jäänyt lääke paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1060/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kyprolis 30 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
karfiltsomibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 30 mg karfiltsomibia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 2 mg karfiltsomibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Beetadeksisulfobutyylieetterinatrium, vedetön sitruunahappo (E330), natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämättä jäänyt lääke paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1060/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kyprolis 60 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
karfilsomibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 60 mg karfilsomibia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 2 mg karfilsomibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Beetadeksisulfobutyylieetterinatrium, vedetön sitruunahappo (E330), natriumhydroksidi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämättä jäänyt lääke paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1060/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIONPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kyprolis 60 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
karfiltsomibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 60 mg karfiltsomibia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 2 mg karfiltsomibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Beetadeksisulfobutyylieetterinatrium, vedetön sitruunahappo (E330), natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämättä jäänyt lääke paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1060/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Kyprolis 10 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Kyprolis 30 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Kyprolis 60 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
karfiltsomibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Kyprolis on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Kyprolis-valmistetta
3. Miten Kyprolis-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kyprolis-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Kyprolis on ja mihin sitä käytetään

Kyprolis on lääke, joka sisältää vaikuttavana aineena karfiltsomibia.

Karfiltsomibin vaikutus perustuu siihen, että se estää proteasomin toimintaa. Proteasomi on solujen sisällä oleva rakenne, joka hajottaa vaurioituneita tai tarpeettomiksi käyneitä proteiineja. Kyprolis estää proteiinien hajoamista syöpäsoluissa, joissa on todennäköisemmin enemmän epänormaaleja proteiineja, ja aiheuttaa näin syöpäsolujen kuoleman.

Kyprolis on tarkoitettu multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet vähintään yhtä hoitoa tähän tautiin. Multippeli myelooma on plasmaselu-syöpä (plasmaselut ovat tietyntyyppisiä veren valkosoluja).

Kyprolis-valmistetta annetaan yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin tai pelkän deksametasonin kanssa. Lenalidomidi ja deksametasoni ovat myös multippelin myelooman hoidossa käytettäviä lääkkeitä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Kyprolis-valmistetta

Lääkäri tutkii sinut ja perehtyy sairaushistoriaasi. Terveystilaasi seurataan tarkoin hoidon aikana. Verikokeita otetaan ennen Kyprolis-hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Niiden avulla selvitetään, onko veressä riittävästi verisoluja ja toimivatko maksa ja munuaiset normaalisti. Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkistaa, että saat riittävästi nesteitä.

Lue myös kaikkien yhdessä Kyprolis-valmisteen kanssa käytettävien lääkkeiden pakkausselosteet, jotta saat tietoa myös näistä lääkkeistä.

Älä käytä Kyprolis-valmistetta, jos olet allerginen karfiltsomibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen Kyprolis-hoidon aloittamista, jos sinulla on jokin alla luetelluista sairauksista. Sinulle saatetaan määrätä ylimääräisiä tutkimuksia sydämen, munuaisten ja maksan toiminnan tarkistamiseksi.

- Aikaisemmin todettu sydänsairaus, kuten rasisusrintakipu (angina pectoris), sydänkohtaus tai sydämen rytmihäiriöitä, tai korkea verenpaine tai olet joskus käyttänyt lääkkeitä sydänsairauden hoitoon
- Aikaisemmin esiintyneet keuhkosairaudet, kuten hengenahdistus levossa tai rasituksessa
- Munuaissairaudet, kuten munuaisten vajaatoiminta, tai jos olet joskus saanut dialyysihoitoa
- Aikaisemmin todetut maksasairaudet, kuten maksatulehdus (hepatiitti) tai rasvamaksa, tai jos sinulle on joskus sanottu, että maksasi ei toimi normaalisti
- Epätavallinen verenvuoto, kuten alttius mustelmien muodostumiselle, normaalia hitaammin tyrehtyvä verenvuoto vammoista, kuten viiltohaavasta, tai sisäinen verenvuoto, kuten veriyskökset, verioksenukset, tummat tervamaiset ulosteet tai kirkkaanpunainen veri ulosteissa, tai aivoverenvuoto, joka aiheuttaa äkillistä toispuolista kasvojen, jalkojen tai käsien tunnottomuutta tai halvaantumista, äkillistä kovaa päänsärkyä tai näköhäiriöitä tai puhe- tai nielemisvaikeuksia. Tämä voi olla merkki siitä, että veressä on liian vähän verihiutaleita (veren hyytymiseen osallistuvia soluja)
- Aikaisempi laskimoveritulppa
- Kipu tai turvotus jalassa tai käsivarressa (tämä voi olla oire jalan tai käsivarren syvien laskimoiden veritulpista), rintakipu tai hengenahdistus (tämä voi olla keuhkoveritulpan oire)
- Muu merkittävä sairaus, jonka vuoksi olet ollut sairaalahoidossa tai saanut lääkehoitoa.

Erityistä huomiota vaativat oireet

Ongelmien välttämiseksi Kyprolis-hoidon aikana tulee kiinnittää erityistä huomiota tiettyihin oireisiin. Kyprolis voi pahentaa joitakin sairauksia tai aiheuttaa vakavia ja jopa kuolemaan johtavia haittavaikutuksia. Näitä voivat olla esimerkiksi sydän-, keuhko- tai munuaissairaudet, tuumorilyysioireyhtymä (hengenvaarallinen tila, joka syntyy, kun syöpäsolut hajoavat ja niiden sisältö vapautuu verenkiertoon), Kyprolis-infuusioon liittyvät reaktiot, poikkeava mustelmien muodostuminen tai verenvuotoalttius (myös sisäiset verenvuodot), laskimoveritulpat, maksasairaudet, tietyt verisairaudet tai neurologinen sairaus, josta käytetään nimeä hypertensiivinen enkefalopatia. Katso kohdasta 4: ”Erityistä huomiota vaativat oireet”.

Kerro lääkärille, jos sinulla on joskus ollut tai jos sinulla saattaa nyt olla hepatiitti B -infektio. On nimittäin mahdollista, että tämä lääke saa hepatiitti B -viruksen aktivoitumaan uudelleen. Lääkäri seuraa sinua infektion merkkien varalta ennen tämän lääkehoidon aloittamista, hoidon aikana sekä jonkin aikaa hoidon päättymisen jälkeen. Kerro heti lääkärille, jos tunnet pahenevaa väsymystä tai jos ihosi tai silmänvalkuaisesi muuttuvat keltaisiksi.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset seuraavia oireita missä tahansa vaiheessa hoidon aikana tai sen jälkeen: näön hämärtyminen tai menetys, kaksoiskuvat, puhevaikeudet, käsivarren tai jalan voimattomuus, muutokset kävelyssä tai tasapainohäiriöt, pysyvä puutuminen, tuntoaistin heikkeneminen tai tuntopuutokset, muistihäiriöt tai sekavuus. Kaikki nämä voivat olla vakavan ja mahdollisesti kuolemaan johtavan aivosairauden, etenevän multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML), oireita. Jos sinulla on ollut näitä oireita ennen karfiltsomibihoitoa, kerro lääkärille, jos ne muuttuvat millään tavalla.

Muut lääkevalmisteet ja Kyprolis

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Näihin kuuluvat myös kaikki lääkkeet, joita lääkäri ei ole määrännyt, kuten vitamiinit tai luontaistuotteet.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos käytät raskauden ehkäisyyn tarkoitettuja valmisteita, kuten ehkäisytabletteja tai muita hormonaalisia ehkäisyvalmisteita, sillä ne eivät välttämättä sovi yhteen Kyprolis-hoidon kanssa.

Raskaus ja imetys

Kyprolis-hoitoa saavat naiset

Älä käytä Kyprolis-valmistetta, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Kyprolis-valmistetta ei ole tutkittu raskauden aikana. Sinun on käytettävä sopivaa ehkäisy menetelmää Kyprolis-hoidon aikana ja 30 vuorokautta hoidon päättymisen jälkeen, jotta et tule raskaaksi. Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa sopivista ehkäisy menetelmistä.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos tulet raskaaksi Kyprolis-hoidon aikana.

Älä käytä Kyprolis-valmistetta, jos imetät. Ei tiedetä, erittyykö Kyprolis ihmisen rintamaitoon.

Lenalidomidin tiedetään olevan haitallinen sikiölle. Koska Kyprolis-valmistetta annetaan yhdessä lenalidomidin kanssa, sinun on noudatettava raskaudenehkäisyohjelmaa (lue raskaudenehkäisyä koskevat tiedot lenalidomidin pakkausselosteesta ja keskustele asiasta lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa).

Kyprolis-hoitoa saavat miehet

Sinun on käytettävä kondomia Kyprolis-hoidon aikana ja 90 vuorokautta hoidon päättymisen jälkeen, vaikka kumppanisi olisi raskaana.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos kumppanisi tulee raskaaksi Kyprolis-hoitosi aikana tai 90 vuorokauden aikana hoidon päättymisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Kyprolis-hoidon aikana voi esiintyä väsymystä, huimausta, pyörtymisiä ja/tai verenpaineen laskua. Tämä voi heikentää ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä. Älä aja autoa äläkä käytä koneita, jos sinulla on tällaisia oireita.

Kyprolis sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää 37 mg natriumia per 10 mg:n injektio-pullo. Tämä vastaa 1,9 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääke sisältää 109 mg natriumia per 30 mg:n injektio-pullo. Tämä vastaa 5,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääke sisältää 216 mg natriumia per 60 mg:n injektio-pullo. Tämä vastaa 11 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Kyprolis sisältää syklodekstriiniä

Tämä lääke sisältää 500 mg syklodekstriiniä (beetadeksisulfobutyylieetterinatriumia) per 10 mg:n injektio-pullo. Tämä vastaa 88 mg/kg aikuiselle, joka painaa 70 kg.

Tämä lääke sisältää 1 500 mg syklodekstriiniä (beetadeksisulfobutyylieetterinatriumia) per 30 mg:n injektiopullo. Tämä vastaa 88 mg/kg aikuiselle, joka painaa 70 kg.

Tämä lääke sisältää 3 000 mg syklodekstriiniä (beetadeksisulfobutyylieetterinatriumia) per 60 mg:n injektiopullo. Tämä vastaa 88 mg/kg aikuiselle, joka painaa 70 kg.

3. Miten Kyprolis-valmistetta käytetään

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Kyprolis-annokset sinulle. Annos lasketaan pituuden ja painon (kehon pinta-ala) mukaan. Lääkäri tai sairaanhoitaja määrittelee sinulle annettavan Kyprolis-annoksen.

Kyprolis annetaan infuusiona (tiputuksena) laskimoon. Infuusio saattaa kestää enintään 30 minuuttia. Kyprolis annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä joka viikko kolmen viikon ajan, ja tämän jälkeen on viikon pituinen tauko.

Jokainen 28 vuorokauden jakso on yksi hoitojakso. Tämä tarkoittaa, että sinulle annetaan Kyprolis-annos jokaisen 28 vuorokautta kestävä hoitojakson päivinä 1, 2, 8, 9, 15 ja 16. Jos saat Kyprolis-valmistetta yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa, hoitojaksosta 13 lähtien jokaisen hoitojakson 8. ja 9. päivän annoksia ei enää anneta.

Useimmat potilaat saavat hoitoa niin kauan kuin on havaittavissa hoidon tehoavan tautiin tai tauti ei pahene. Kyprolis-hoito voidaan kuitenkin lopettaa myös, jos sinulle ilmaantuu haittavaikutuksia, joita ei saada hallintaan.

Saat yhdessä Kyprolis-hoidon kanssa lenalidomidia ja deksametasonia tai pelkkää deksametasonia. Lisäksi sinulle saatetaan antaa myös muita lääkkeitä.

Jos sinulle annetaan liikaa Kyprolis-valmistetta

Lääkkeen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja, joten on epätodennäköistä, että sitä annetaan liikaa. Jos kuitenkin saat liikaa Kyprolis-valmistetta, lääkäri seuraa terveydentilaasi mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Erityistä huomiota vaativat oireet

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia. Kerro heti lääkärille, jos havaitset seuraavia oireita:

- Rintakipua, hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta, jotka voivat olla sydänsairauden oireita
- Hengitysvaikeuksia, kuten hengenahdistusta levossa tai rasituksessa tai yskää, nopeutunutta hengitystä, ilman loppumisen tunnetta, hengityksen vinkumista tai yskää, jotka voivat kaikki olla keuhkoihin kohdistuvan haittavaikutuksen oireita
- Erittäin korkeaa verenpainetta, kovaa rintakipua, kovaa päänsärkyä, sekavuutta, näön hämärtymistä, pahoinvointia ja oksentelua tai vaikeaa ahdistuneisuutta, jotka kaikki voivat olla niin kutsutun hypertensiivisen kriisin oireita
- Hengenahdistusta päivittäisissä toimissa tai levossa, epäsäännöllistä sydämen sykettä, sydämentykytystä, väsymystä, huimausta ja pyörtymiskohtauksia, jotka voivat olla kohonneen keuhkoverenpaineen oireita

- Nilkkojen, jalkojen tai käsien turvotusta, ruokahaluttomuutta, virtsanerityksen vähenemistä tai poikkeavia verikoetuloksia, jotka voivat olla munuaissairauden tai munuaisten vajaatoiminnan oireita
- Kasvainsolujen nopeasta hajoamisesta johtuvaa haittavaikutusta, josta käytetään nimeä tuumorilyysioireyhtymä ja joka voi aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä, munuaisten vajaatoimintaa tai poikkeavia arvoja verikokeissa
- Kuumetta, vilunväristyksiä tai vapinaa, nivelkipua, lihaskipua, kasvojen punoitusta tai mahdollisesti hengitys- tai nielemisvaikeuksia aiheuttavaa kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotusta (angioedeemaa), heikotusta, hengenahdistusta, verenpaineen laskua, pyörtymistä, puristavaa tunnetta rintakehässä tai rintakipua voi esiintyä reaktiona infuusioon
- Epätavallista mustelmien muodostumista tai verenvuotoalttiutta, esimerkiksi normaalia hitaammin tyrehtyvä verenvuoto viiltohaavasta, tai sisäinen verenvuoto, kuten veriyskökset, verioksennukset, tummat tervamaiset ulosteet tai kirkkaanpunainen veri ulosteissa, tai aivoverenvuoto, joka aiheuttaa äkillistä toispuolista kasvojen, jalkojen tai käsien tunnottomuutta tai halvaantumista, äkillistä kovaa päänsärkyä tai näköhäiriöitä tai puhe- tai nielemisvaikeuksia
- Kipua tai turvotusta jalassa tai käsivarressa (tämä voi olla oire jalan tai käsivarren syvien laskimoiden veritulpista), rintakipua tai hengenahdistusta (tämä voi olla keuhkoveritulpan oire)
- Ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuutta, vatsakipua tai vatsan turvotusta, pahoinvointia tai oksentelua, jotka voivat olla maksasairauden, kuten maksan vajaatoiminnan, oireita. Jos sinulla on joskus ollut hepatiitti B -infektio, tämä lääkehoito voi saada sen aktivoitumaan uudelleen
- Verenvuotoa, mustelmien muodostumista, heikotusta, sekavuutta, kuumetta, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia sekä äkillistä munuaisten vajaatoimintaa, jotka voivat olla niin kutsutun tromboottisen mikroangiopatian oireita
- Päänsärkyä, sekavuutta, kouristuskohtauksia, näön häviämistä ja korkeaa verenpainetta (hypertensiota), jotka voivat olla hypertensiiviseksi enkefalopatiaksi kutsutun neurologisen sairauden oireita.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Hyvin yleiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Vakava keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- Hengitystieinfektio
- Verihiutaleiden liian pieni määrä (trombosytopenia), joka voi altistaa mustelmien muodostumiselle tai verenvuodoille
- Veren valkosolujen liian pieni määrä, joka voi heikentää elimistön kykyä taistella infektioita vastaan ja aiheuttaa kuumetta
- Veren punasolujen liian pieni määrä (anemia), joka voi aiheuttaa väsymystä ja uupumusta
- Poikkeavat arvot verikokeissa (alhainen veren kaliumpitoisuus, kohonnut verensokeri- ja/tai kreatiniiniarvo)
- Heikentynyt ruokahalu
- Nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- Päänsärky
- Käsien ja/tai jalkojen puutuminen, pistely tai heikentynyt tuntoaisti
- Huimaus
- Korkea verenpaine (hypertensio)
- Hengenahdistus
- Yskä
- Ripuli
- Pahoinvointi
- Ummetus
- Oksentelu
- Mahakipu
- Selkäkipu
- Nivelkipu

- Raajakipu, käsien tai jalkojen kipu
- Lihaskouristukset
- Kuume
- Vilunväristykset
- Käsien, jalkojen tai nilkkojen turvotus
- Heikkouden tunne
- Väsymys (uupumus).

Yleiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Infuusioreaktio
- Sydämen vajaatoiminta ja sydänoireet, myös nopea, voimakas tai epäsäännöllinen sydämen syke
- Sydänkohtaus
- Munuaissairaudet, myös munuaisten vajaatoiminta
- Laskimoveritulpat (syvä laskimotromboosi)
- Kuumotuksen tunne
- Keuhkoveritulppa
- Nestettä keuhkoissa
- Hengityksen vinkuminen
- Vakava infektio, kuten bakteerien aiheuttama yleisinfektio (sepsis)
- Keuhkoinfektio
- Maksasairaudet, myös veren maksaentsyymiarvojen kohoaminen
- Flunssan kaltaiset oireet (influenssa)
- Vesirokkoviruksen uudelleenaktivoitumisesta johtuva rakkulainen ihottuma, johon liittyy kipua (vyöruusu)
- Virtsatieinfektio
- Yskä, johon voi liittyä puristavaa tunnetta tai kipua rintakehässä, nenän tukkoisuus (keuhkoputkitulehdus eli bronkiitti)
- Kurkkukipu
- Nenän ja nielun tulehdus
- Nenän vuotaminen, nenän tukkoisuus tai aivastelu
- Virusinfektio
- Mahalaukun ja suoliston tulehdus (maha-suolិតulehdus)
- Mahalaukun ja suoliston verenvuoto
- Poikkeavat arvot verikokeissa (alhainen veren natrium-, magnesium-, proteiini-, kalsium- tai fosfaattiarvo, kohonnut veren kalsium-, virtsahappo-, kalium-, bilirubiini- tai C-reaktiivisen proteiinin arvo)
- Kuivuminen
- Ahdistuneisuus
- Sekavuuden tunne
- Näön hämärtyminen
- Kaihi
- Alhainen verenpaine (hypotensio)
- Nenäverenvuoto
- Äänen muuttuminen tai käheys
- Ruoansulatusvaivat
- Hammassärky
- Ihottuma
- Luukipu, lihaskipu, rintakipu
- Lihashyökkös
- Lihassärky
- Ihon kutina
- Ihon punoitus
- Lisääntynyt hikoilu

- Kipu
- Kipu, turvotus, ärsytys tai epämiellyttävä tunne pistoskohdassa, josta lääke on pistetty laskimoon
- Korvien soiminen
- Yleinen sairauden tunne tai huonovointisuus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- Keuhkoverenvuoto
- *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttama paksusuolitulehdus
- Kyprolis-valmisteen aiheuttama allerginen reaktio
- Monielinvaurio
- Sydämen heikentynyt verenvirtaus
- Aivoverenvuoto
- Aivohalvaus
- Hengitysvaikeudet, nopea hengitys ja/tai sormenpäiden ja huulien sinertävä väri (äkillinen hengitysvajausoireyhtymä)
- Sydämen pintaa verhoavan sydänpussin turvotus (sydänpussitulehdus), oireita ovat rintalastan takana tuntuva kipu, joka voi toisinaan levitä kaulaan ja hartioihin, ja joskus kuume
- Nesteen kertyminen sydämen pintaa verhoavaan sydänpussiin (sydänpussin nestekertymä), oireita ovat rintakipu tai paineen tunne rintakehässä ja hengenahdistus
- Tukos, joka estää sappinesteen poistumisen maksasta (sappitukos eli kolestaasi) ja jonka oireita voivat olla ihon kutina ja keltaisuus, hyvin tumma virtsa ja vaaleat ulosteet
- Ruoansulatuskanavan puhkeaminen
- Sytomegalovirusinfektio
- Hepatiitti B -infektion (viruksen aiheuttama maksatulehdus) uudelleenaktivoituminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Kyprolis-valmisteen säilyttäminen

Kyprolis säilytetään apteekissa.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Kyprolis-valmistetta injektio-pullossa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiin liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä tai kellertävää. Sitä ei saa antaa, jos siinä havaitaan värimuutoksia tai hiukkasia.

Kyprolis on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Kyprolis sisältää

- Vaikuttava aine on karfilsomibi. Yksi injektio­pullo sisältää 10 mg, 30 mg tai 60 mg karfilsomibia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 2 mg karfilsomibia.
- Muut aineet ovat: beetadeksisulfobutyylieetterinatrium, vedetön sitruunahappo (E330) ja natriumhydroksidi (ks. kohta 2 ”Kyprolis sisältää natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kyprolis toimitetaan lasisessa injektio­pullossa. Se on valkoista tai luonnonvalkoista infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten, ja se on saatettava käyttökuntoon (liuotettava) ennen käyttöä. Käyttövalmis liuos on kirkasta ja väritöntä tai kellertävää.

Pakkauksessa on 1 injektio­pullo.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Valmistaja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Kyprolis infuusiokuiva-aineen saattaminen käyttökuntoon ja valmistelu laskimoon antoa varten

Karfilsomibi on sytotoksinen aine. Siksi Kyprolis-valmisteen käytössä ja valmistelussa on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden ja muiden suojarusteiden käyttöä suositellaan.

Kyprolis-injektiopulloissa ei ole antimikrobisia säilytysaineita, ja ne on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Asianmukaista aseptista menettelytapaa on noudatettava.

Käyttökuntoon saatettu liuos sisältää karfilsomibia 2 mg/ml. Lue valmistusohjeet kokonaan ennen käyttökuntoon saattamista:

1. Laske annos (mg/m^2) ja tarvittavien Kyprolis-injektiopullojen lukumäärä käyttäen laskuperusteena potilaan kehon pinta-alaa lähtötilanteessa. Jos potilaan kehon pinta-ala on yli $2,2 \text{ m}^2$, annettava annos lasketaan $2,2 \text{ m}^2$:n pinta-alan mukaan. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos paino muuttuu 20 % tai vähemmän.
2. Ota injektio pullo jääkaapista juuri ennen käyttöä.
3. Käytä ainoastaan 21 G:n tai pienempää (ulkoläpimitta enintään 0,8 mm) neulaa. Saata jokainen injektio pullo käyttökuntoon aseptisesti ruiskuttamalla hitaasti 5 ml (10 mg:n injektio pulloon), 15 ml (30 mg:n injektio pulloon) tai 29 ml (60 mg:n injektio pulloon) steriiliä injektio nesteisiin käytettävää vettä tulpan läpi. Suuntaa vesi INJEKTIO PULLON SISÄSEINÄMÄÄN niin, että muodostuu mahdollisimman vähän vaahtoa.
4. Pyörittele injektio pulloa varovasti ja/tai kääntelee sitä hitaasti ylösalaisin noin 1 minuutin ajan tai kunnes kuiva-aine on kokonaan liuennut. ÄLÄ RAVISTA. Jos vaahtoa muodostuu, anna liuoksen asettua injektio pullossa, kunnes vaahto häviää (noin 5 minuuttia) ja liuos on kirkasta.
5. Tarkista ennen antamista silmämääräisesti, ettei liuoksessa ole hiukkasia eikä sen väri ole muuttunut. Käyttövalmiin liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä tai kellertävää. Sitä ei saa antaa, jos siinä havaitaan värimuutoksia tai hiukkasia.
6. Hävitä injektio pulloon jäänyt käyttämätön lääke.
7. Kyprolis voidaan antaa suoraan infuusiona laskimoon tai vaihtoehtoisesti infuusiopussin kautta. Ei saa antaa nopeana injektiona eikä boluksena laskimoon.
8. Jos liuos annetaan infuusiopussin kautta, vedä laskettu annos injektio pullosta käyttäen ainoastaan 21 G:n tai pienempää (ulkoläpimitta enintään 0,8 mm) neulaa ja ruiskuta se 50 tai 100 ml:n infuusiopussiin, jossa on 5-prosenttista glukoosi-infuusionestettä.

Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä säilytysaika saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.