

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Kyprolis 10 mg prašak za otopinu za infuziju  
Kyprolis 30 mg prašak za otopinu za infuziju  
Kyprolis 60 mg prašak za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kyprolis 10 mg prašak za otopinu za infuziju  
Svaka bočica sadrži 10 mg karfilzomiba.

*Pomoćne tvari s poznatim učinkom*

Svaka bočica sadrži 37 mg natrija.

Svaka bočica sadrži 500 mg ciklodekstrina (natrijev sulfobutyleter betadeks).

Kyprolis 30 mg prašak za otopinu za infuziju  
Svaka bočica sadrži 30 mg karfilzomiba.

*Pomoćne tvari s poznatim učinkom*

Svaka bočica sadrži 109 mg natrija.

Svaka bočica sadrži 1500 mg ciklodekstrina (natrijev sulfobutyleter betadeks).

Kyprolis 60 mg prašak za otopinu za infuziju  
Svaka bočica sadrži 60 mg karfilzomiba.

*Pomoćne tvari s poznatim učinkom*

Svaka bočica sadrži 216 mg natrija.

Svaka bočica sadrži 3000 mg ciklodekstrina (natrijev sulfobutyleter betadeks).

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 2 mg karfilzomiba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Bijeli do prljavo bijeli liofilizirani prašak.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Kyprolis u kombinaciji s daratumumabom i deksametazonom, s lenalidomidom i deksametazonom ili samo s deksametazonom indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju (vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Kyprolis treba nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka.

## Doziranje

Doza se računa prema površini tijela bolesnika (engl. *body surface area*, BSA). U bolesnika s BSA većom od 2,2 m<sup>2</sup> treba se primijeniti doza koja odgovara BSA-i od 2,2 m<sup>2</sup>. Nisu potrebne prilagodbe doze za promjene tjelesne težine koje su manje ili jednake 20 %.

### Kyprolis u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom

U kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, Kyprolis se primjenjuje intravenski kao infuzija u trajanju od 10 minuta, tijekom dva uzastopna dana, svaki tjedan kroz period od tri tjedna (1., 2., 8., 9., 15. i 16. dan), nakon čega slijedi period mirovanja od 12 dana (17. do 28. dan), kako je prikazano u tablici 1. Svaki period od 28 dana smatra se jednim terapijskim ciklusom.

Kyprolis se primjenjuje u početnoj dozi od 20 mg/m<sup>2</sup> (maksimalna doza 44 mg) u 1. ciklusu 1. i 2. dana. Ako se doza podnosi treba ju 8. dana 1. ciklusa povećati do 27 mg/m<sup>2</sup> (maksimalna doza 60 mg). Od 13. ciklusa se izostavljaju doze lijeka Kyprolis 8. i 9. dana.

Liječenje se može nastaviti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Kombinirano liječenje lijekom Kyprolis te lenalidomidom i deksametazonom u trajanju duljem od 18 ciklusa treba se zasnivati na pojedinačnoj procjeni omjera koristi i rizika, s obzirom na ograničene podatke o toksičnosti i podnošljivosti nakon 18 ciklusa (vidjeti dio 5.1).

U kombinaciji s lijekom Kyprolis, lenalidomid se primjenjuje peroralno u dozi od 25 mg od 1. - 21. dana, a deksametazon se primjenjuje peroralno ili intravenski u dozi od 40 mg, 1., 8., 15. i 22. dana ciklusa od 28 dana. Treba razmotriti odgovarajuće smanjenje početne doze lenalidomida, u skladu s preporukama u važećem sažetku opisa svojstava lijeka za lenalidomid, na primjer za bolesnike koji na početku terapije imaju oštećenje funkcije bubrega. Deksametazon se treba primijeniti 30 minuta do 4 sata prije lijeka Kyprolis.

**Tablica 1. Kyprolis u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom**

	Ciklus 1.										
	Tjedan 1.			Tjedan 2.			Tjedan 3.			Tjedan 4.	
	Dan 1	Dan 2	Dani 3-7	Dan 8	Dan 9	Dani 10-14	Dan 15	Dan 16	Dani 17-21	Dan 22	Dani 23-28
<b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
<b>Deksametazon (mg)</b>	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
<b>Lenalidomid</b>	25 mg dnevno									-	-
	Ciklusi 2. – 12.										
	Tjedan 1.			Tjedan 2.			Tjedan 3.			Tjedan 4.	
	Dan 1	Dan 2	Dani 3-7	Dan 8	Dan 9	Dani 10-14	Dan 15	Dan 16	Dani 17-21	Dan 22	Dani 23-28
<b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
<b>Deksametazon (mg)</b>	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
<b>Lenalidomid</b>	25 mg dnevno									-	-

	Ciklus 13. i nadalje										
	Tjedan 1.			Tjedan 2.			Tjedan 3.			Tjedan 4.	
	Dan 1	Dan 2	Dani 3-7	Dan 8	Dan 9	Dani 10-14	Dan 15	Dan 16	Dani 17-21	Dan 22	Dani 23-28
<b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
<b>Deksametazon (mg)</b>	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
<b>Lenalidomid</b>	25 mg dnevno									-	-

<sup>a</sup>. Trajanje infuzije je 10 minuta i ne mijenja se tijekom režima

#### Kyprolis u kombinaciji s deksametazonom

U kombinaciji s deksametazonom, Kyprolis se primjenjuje intravenski kao infuzija u trajanju od 30 minuta, tijekom dva uzastopna dana, svaki tjedan kroz period od tri tjedna (1., 2., 8., 9., 15. i 16. dan), nakon čega slijedi period mirovanja od 12 dana (17. do 28. dan), kako je prikazano u tablici 2. Svaki period od 28 dana smatra se jednim terapijskim ciklusom.

Kyprolis se primjenjuje u početnoj dozi od 20 mg/m<sup>2</sup> (maksimalna doza 44 mg) u 1. ciklusu 1. i 2. dana. Ako se doza podnosi treba ju 8. dana 1. ciklusa povećati do 56 mg/m<sup>2</sup> (maksimalna doza 123 mg).

Liječenje se može nastaviti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

U slučaju kombinacije lijeka Kyprolis i samo deksametazona, deksametazon se primjenjuje peroralno ili intravenski u dozi od 20 mg 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. dan ciklusa od 28 dana. Deksametazon se treba primijeniti 30 minuta do 4 sata prije lijeka Kyprolis.

**Tablica 2. Kyprolis u kombinaciji samo s deksametazonom**

	Ciklus 1.											
	Tjedan 1.			Tjedan 2.			Tjedan 3.			Tjedan 4.		
	Dan 1	Dan 2	Dani 3-7	Dan 8	Dan 9	Dani 10-14	Dan 15	Dan 16	Dani 17-21	Dan 22	Dan 23	Dani 24-28
<b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
<b>Deksametazon (mg)</b>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ciklus 2. i nadalje											
	Tjedan 1.			Tjedan 2.			Tjedan 3.			Tjedan 4.		
	Dan 1	Dan 2	Dani 3-7	Dan 8	Dan 9	Dani 10-14	Dan 15	Dan 16	Dani 17-21	Dan 22	Dan 23	Dani 24-28
<b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
<b>Deksametazon (mg)</b>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

<sup>a</sup>. Trajanje infuzije je 30 minuta i ne mijenja se tijekom režima

#### Kyprolis u kombinaciji s daratumumabom i deksametazonom

U kombinaciji s daratumumabom i deksametazonom, Kyprolis se primjenjuje intravenski kao infuzija u trajanju od 30 minuta, tijekom dva uzastopna dana, svaki tjedan kroz period od tri tjedna (1., 2., 8., 9., 15. i 16. dan), nakon čega slijedi period mirovanja od 12 dana (17. do 28. dan), kako je prikazano u tablici 3. Svaki period od 28 dana smatra se jednim terapijskim ciklusom.

Kyprolis se primjenjuje u početnoj dozi od 20 mg/m<sup>2</sup> (maksimalna doza 44 mg) u 1. ciklusu 1. i 2. dana. Ako se doza podnosi treba ju 8. dana 1. ciklusa povećati do 56 mg/m<sup>2</sup> (maksimalna doza 123 mg).

Liječenje se može nastaviti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Deksametazon se primjenjuje peroralno ili intravenski u dozi od 20 mg 1., 2., 8., 9., 15. i 16. dana i u dozi od 40 mg peroralno ili intravenski 22. dana svakog ciklusa od 28 dana. Za bolesnike u dobi od > 75 godina deksametazon se primjenjuje peroralno ili intravenski u dozi od 20 mg jednom tjedno nakon prvog tjedna. Deksametazon se treba primijeniti 30 minuta do 4 sata prije lijeka Kyprolis.

Daratumumab se može primijeniti intravenski ili supkutano.

Ako se primjenjuje intravenski, daratumumab se primjenjuje u dozi od 16 mg/kg stvarne tjelesne težine; s podijeljenom dozom od 8 mg/kg 1. i 2. dana 1. ciklusa. Nakon toga daratumumab se primjenjuje u dozi od 16 mg/kg jednom tjedno 8., 15. i 22. dana 1. ciklusa i 1., 8., 15. i 22. dana 2. ciklusa, zatim svaka 2 tjedna tijekom 4 ciklusa (od 3. do 6. ciklusa), a zatim svaka 4 tjedna u preostalim ciklusima ili do progresije bolesti.

Druga mogućnost je primjena daratumumaba supkutano, u dozi od 1800 mg 1., 8., 15. i 22. dana 1. ciklusa i 1., 8., 15. i 22. dana 2. ciklusa, zatim svaka 2 tjedna tijekom 4 ciklusa (od 3. do 6. ciklusa), a potom svaka 4 tjedna u preostalim ciklusima ili do progresije bolesti.

Za dodatne informacije o primjeni supkutane formulacije daratumumaba pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za taj lijek.

Na dane kada se daje više od jednog od ovih lijekova, preporučeni redoslijed primjene je sljedeći: deksametazon, lijekovi prije infuzije za daratumumab (vidjeti dio *Istodobno primjenjivani lijekovi*), karfilzomib, daratumumab i lijekovi nakon infuzije za daratumumab (vidjeti dio *Istodobno primjenjivani lijekovi*).

Dodatne pojedinosti o primjeni potražite u sažetku opisa svojstava lijeka za daratumumab i deksametazon.

**Tablica 3. Kyprolis u kombinaciji s deksametazonom i daratumumabom**

	Ciklus 1.											
	Tjedan 1.			Tjedan 2.			Tjedan 3.			Tjedan 4.		
	Dan 1	Dan 2	Dani 3–7	Dan 8	Dan 9	Dani 10–14	Dan 15	Dan 16	Dani 17–21	Dan 22	Dan 23	Dani 24–28
<b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
<b>Deksametazon (mg)<sup>b</sup></b>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
<b>Daratumumab (intravenski <b>ILI</b> supkutano)</b>												
<b>Intravenska primjena (mg/kg)</b>	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
<b>Supkutana primjena (mg)</b>	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-

	Ciklus 2.											
	Tjedan 1.			Tjedan 2.			Tjedan 3.			Tjedan 4.		
	Dan 1	Dan 2	Dani 3–7	Dan 8	Dan 9	Dani 10–14	Dan 15	Dan 16	Dani 17–21	Dan 22	Dan 23	Dani 24–28
<b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
<b>Deksametazon (mg)<sup>b</sup></b>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
<b>Daratumumab (intravenski ILI supkutano)</b>												
<b>Intravenska primjena (mg/kg)</b>	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
<b>Supkutana primjena (mg)</b>	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	Ciklusi 3.–6.											
	Tjedan 1.			Tjedan 2.			Tjedan 3.			Tjedan 4.		
	Dan 1	Dan 2	Dani 3–7	Dan 8	Dan 9	Dani 10–14	Dan 15	Dan 16	Dani 17–21	Dan 22	Dan 23	Dani 24–28
<b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
<b>Deksametazon (mg)<sup>b</sup></b>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
<b>Daratumumab (intravenski ILI supkutano)</b>												
<b>Intravenska primjena (mg/kg)</b>	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
<b>Supkutana primjena (mg)</b>	1800	-	-	-	-	-	1800	-	-	-	-	-
	Ciklus 7. i nadalje											
	Tjedan 1.			Tjedan 2.			Tjedan 3.			Tjedan 4.		
	Dan 1	Dan 2	Dani 3–7	Dan 8	Dan 9	Dani 10–14	Dan 15	Dan 16	Dani 17–21	Dan 22	Dan 23	Dani 24–28
<b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
<b>Deksametazon (mg)<sup>b</sup></b>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
<b>Daratumumab (intravenski ILI supkutano)</b>												
<b>Intravenska primjena (mg/kg)</b>	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Supkutana primjena (mg)</b>	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

<sup>a</sup>. Trajanje infuzije je 30 minuta i ne mijenja se tijekom režima

<sup>b</sup>. Za bolesnike u dobi od > 75 godina deksametazon se primjenjuje peroralno ili intravenski u dozi od 20 mg jednom tjedno nakon prvog tjedna.

#### *Istodobno primjenjivani lijekovi*

U bolesnika koji se liječe lijekom Kyprolis treba razmotriti antivirusno profilaktičko liječenje kako bi se smanjio rizik od reaktivacije virusa herpes zoster (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika koji se liječe kombinacijom lijeka Kyprolis s daratumumabom i deksametazonom, s lenalidomidom i deksametazonom ili samo s deksametazonom preporučuje se primjena antitrombotskog profilaktičkog liječenja koje se treba temeljiti na procjeni podležćih rizika i kliničkog statusa pojedinog bolesnika. Za informacije o drugim istodobno primjenjivanim lijekovima koji bi mogli biti potrebni, poput antacidnog profilaktičkog liječenja, provjerite važeće sažetke opisa svojstava lijeka za lenalidomid i deksametazon.

U bolesnika koji se liječe lijekom Kyprolis u kombinaciji s daratumumabom i deksametazonom, potrebno je primijeniti lijekove prije infuzije kako bi se smanjio rizik od reakcija povezanih s infuzijom daratumumaba.

Dodatne pojedinosti o istodobno primjenjivanim lijekovima, uključujući lijekove prije i nakon infuzije, potražite u sažetku opisa svojstava lijeka za daratumumab.

#### *Hidracija, praćenje tjelesnih tekućina i elektrolita*

Prije primjene doze u 1. ciklusu potrebna je odgovarajuća hidracija, posebno u bolesnika s visokim rizikom od sindroma lize tumora ili bubrežne toksičnosti. Sve bolesnike treba pratiti zbog utvrđivanja volumnog preopterećenja, a zahtjeve za tekućinom potrebno je prilagoditi potrebama pojedinog bolesnika. U bolesnika koji na početku terapije imaju zatajenje srca ili onih s rizikom od zatajenja srca, ukupni volumen tekućina može se prilagoditi kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.4).

Preporučena hidracija uključuje i peroralni unos tekućina (30 ml/kg/dan tijekom 48 sati prije 1. dana, 1. ciklusa) i intravenski unos tekućina (250 ml do 500 ml odgovarajuće intravenske tekućine prije svake doze u 1. ciklusu). Nakon primjene lijeka Kyprolis u 1. ciklusu, prema potrebi intravenski primijenite dodatnih 250 ml ili 500 ml tekućine. Prema potrebi treba nastaviti s peroralnom i/ili intravenskom hidracijom u sljedećim ciklusima.

Kada se primjenjuje u kombinaciji s intravenskim daratumumabom, peroralna i/ili intravenska hidracija nije potrebna na dane kada se primjenjuje intravenski daratumumab.

Tijekom liječenja lijekom Kyprolis potrebno je pratiti razinu kalija u serumu na mjesečnoj razini ili češće, kako je klinički indicirano, što će ovisiti o razinama kalija izmjerenima prije početka liječenja, istodobno primjenjivanim lijekovima (npr. lijekovi za koje je poznato da povećavaju rizik od hipokalijemije) i povezanim komorbiditetima.

#### *Preporučene prilagodbe doze*

Dozu treba prilagoditi s obzirom na toksičnost lijeka Kyprolis. Preporučeni postupci i prilagodba doze prikazani su u tablici 4. Smanjenja razine doze prikazana su u tablici 5.

**Tablica 4. Prilagodba doze pri liječenju lijekom Kyprolis**

<b>Hematološka toksičnost</b>	<b>Preporučeni postupci</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Apsolutni broj neutrofila &lt;math&gt;&lt; 0,5 \times 10^9/l&lt;/math&gt; (vidjeti dio 4.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite liječenje               <ul style="list-style-type: none"> <li>Ako se vrati na vrijednosti <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>, nastavite s jednakom dozom</li> </ul> </li> <li>Za naknadna smanjenja na vrijednosti &lt;math&gt;&lt; 0,5 \times 10^9/l&lt;/math&gt; slijedite iste preporuke kao što je gore opisano i razmotrite smanjenje doze za 1 razinu prilikom ponovnog uvođenja lijeka Kyprolis<sup>a</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Febrilna neutropenija</li> <li>Apsolutni broj neutrofila &lt;math&gt;&lt; 0,5 \times 10^9/l&lt;/math&gt; i oralna temperatura &gt;math&gt;38,5^{\circ}C&lt;/math&gt; ili u dva uzastopna mjerenja kroz 2 sata &gt;math&gt;38,0^{\circ}C&lt;/math&gt;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite liječenje</li> <li>Ako se apsolutni broj neutrofila vrati na početnu vrijednost i vrućica se povuče, nastavite liječenje jednakom dozom</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Broj trombocita &lt;math&gt;&lt; 10 \times 10^9/l&lt;/math&gt; ili dokaz krvarenja uz trombocitopeniju (vidjeti dio 4.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite liječenje               <ul style="list-style-type: none"> <li>Ako se vrati na vrijednosti <math>\geq 10 \times 10^9/l</math> i/ili je krvarenje pod kontrolom, nastavite jednakom dozom</li> </ul> </li> <li>Za naknadna smanjenja na vrijednosti &lt;math&gt;&lt; 10 \times 10^9/l&lt;/math&gt; slijedite iste preporuke kao što je gore opisano i razmotrite smanjenje doze za 1 razinu prilikom ponovnog uvođenja lijeka Kyprolis<sup>a</sup></li> </ul>

<b>Nehematološka toksičnost (bubrežna)</b>	<b>Preporučeni postupci</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kreatinin u serumu jednak ili veći od 2 x početne vrijednosti; ili</li> <li>• Klirens kreatinina &lt; 15 ml/min (ili klirens kreatinina smanjen na ≤ 50% od početne vrijednosti) ili potreba za dijalizom (vidjeti dio 4.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prekinite liječenje i nastavite pratiti bubrežnu funkciju (kreatinin u serumu ili klirens kreatinina) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nastavite liječenje lijekom Kyprolis kada se bubrežna funkcija oporavi na 25 % početne vrijednosti; razmotrite nastavak liječenja smanjenjem doze za 1 razinu<sup>a</sup></li> </ul> </li> <li>• Za bolesnike na dijalizi koji primaju Kyprolis, doza se treba primijeniti nakon postupka dijalize</li> </ul>
<b>Druge nehematološke toksičnosti</b>	<b>Preporučeni postupci</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sve druge nehematološke toksičnosti 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prekinite liječenje do oporavka ili povratka na početno stanje</li> <li>• Razmotrite sljedeće planirano liječenje započeti dozom smanjenom za 1 razinu<sup>a</sup></li> </ul>

<sup>a</sup>. Vidjeti tablicu 5 za smanjenja razine doze

**Tablica 5. Smanjenja razine doze za lijek Kyprolis**

<b>Režim</b>	<b>Doza lijeka Kyprolis</b>	<b>Prvo smanjenje doze lijeka Kyprolis</b>	<b>Drugo smanjenje doze lijeka Kyprolis</b>	<b>Treće smanjenje doze lijeka Kyprolis</b>
Kyprolis, lenalidomid i deksametazon	27 mg/m <sup>2</sup>	20 mg/m <sup>2</sup>	15 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>	—
Kyprolis i deksametazon	56 mg/m <sup>2</sup>	45 mg/m <sup>2</sup>	36 mg/m <sup>2</sup>	27 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>
Kyprolis, daratumumab i deksametazon	56 mg/m <sup>2</sup>	45 mg/m <sup>2</sup>	36 mg/m <sup>2</sup>	27 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>

Napomena: Trajanje infuzije lijeka Kyprolis ostaje nepromijenjeno tijekom smanjenja doze

<sup>a</sup>. Ako se simptomi ne povuku, prekinuti liječenje lijekom Kyprolis

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega bili su uključeni u ispitivanje kombinacije Kyprolis-deksametazon, ali isključeni iz ispitivanja kombinacije Kyprolis-lenalidomid. Stoga, su podaci o primjeni lijeka Kyprolis u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom u bolesnika s klirensom kreatinina (CrCL < 50 ml/min) ograničeni. Potrebno je razmotriti odgovarajuće smanjenje početne doze lenalidomida u bolesnika koji na početku terapije imaju oštećenje funkcije bubrega, u skladu s preporukama u sažetku opisa svojstava lijeka za lenalidomid.

Na temelju dostupnih farmakokinetičkih podataka, ne preporučuje se prilagodba početne doze za Kyprolis u bolesnika koji na početku terapije imaju blago, umjerenom ili teško oštećenje funkcije bubrega ili u bolesnika na kroničnoj dijalizi (vidjeti dio 5.2). Međutim, u kliničkim ispitivanjima faze 3, incidencija štetnih događaja akutnog zatajenja bubrega bila je veća u bolesnika s nižim početnim klirensom kreatinina nego među bolesnicima s višim početnim klirensom kreatinina.

Funkciju bubrega potrebno je procijeniti prilikom započinjanja liječenja i pratiti najmanje na mjesečnoj razini ili u skladu s prihvaćenim smjernicama kliničke prakse, posebno u bolesnika s nižim početnim klirensom kreatinina (CrCL < 30 ml/min). Potrebno je provesti odgovarajuće prilagodbe doze na temelju toksičnosti (vidjeti tablicu 4). Podaci o djelotvornosti i sigurnosti u bolesnika s početnom vrijednosti klirensa kreatinina < 30 ml/min su ograničeni.

Budući da nije ispitivan klirens koncentracije lijeka Kyprolis dijalizom, lijek treba primijeniti nakon dijalize.



### *Oštećenje funkcije jetre*

Bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre bili su isključeni iz ispitivanja kombinacije lijeka Kyprolis bilo s lenalidomidom i deksametazonom bilo samo s deksametazonom.

Farmakokinetika lijeka Kyprolis nije procijenjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Na temelju dostupnih farmakokinetičkih podataka, ne preporučuje se prilagodba početne doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Međutim, u bolesnika s blagim ili umjerenim početnim oštećenjem funkcije jetre prijavljena je veća incidencija abnormalnosti jetrene funkcije, nuspojava stupnja  $\geq 3$  i ozbiljnih nuspojava, u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Bez obzira na početne vrijednosti, enzimi jetre i bilirubin trebaju se procijeniti prilikom započinjanja liječenja i pratiti tijekom liječenja karfilzomibom na mjesečnoj razini, te je potrebno provesti odgovarajuće prilagodbe doze na temelju toksičnosti (vidjeti tablicu 4). Bolesnicima s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre treba posvetiti posebnu pozornost, zbog toga što su podaci o djelotvornosti i sigurnosti u ovoj populaciji vrlo ograničeni.

### *Stariji bolesnici*

Sveukupno, u kliničkim ispitivanjima je incidencija pojedinih štetnih događaja po ispitaniku (uključujući zatajenje srca) bila viša u bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina u usporedbi s bolesnicima u dobi od  $< 75$  godina (vidjeti dio 4.4).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kyprolis u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Kyprolis se primjenjuje intravenskom infuzijom. Doza od 20/27 mg/m<sup>2</sup> primjenjuje se tijekom 10 minuta. Doza od 20/56 mg/m<sup>2</sup> mora se primijeniti tijekom 30 minuta.

Kyprolis se ne smije primijeniti kao intravenska doza ili bolus injekcija.

Cjevčica za intravensku primjenu treba se isprati fiziološkom otopinom natrijevog klorida ili 5%-tnom otopinom glukoze za injekciju neposredno prije i nakon primjene lijeka Kyprolis.

Kyprolis se ne smije miješati niti primjenjivati zajedno s drugim lijekovima u infuziji.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Žene koje doje (vidjeti dio 4.6).

S obzirom da se Kyprolis primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, provjerite njihove sažetke opisa svojstava lijeka za informacije o dodatnim kontraindikacijama.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

S obzirom da se Kyprolis primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, sažetci opisa svojstava lijeka tih drugih lijekova moraju se proučiti prije započinjanja liječenja lijekom Kyprolis. S obzirom da se lenalidomid može primjenjivati u kombinaciji s lijekom Kyprolis, potrebno je posebnu pozornost obratiti na zahtjeve za testiranje na trudnoću i prevenciju trudnoće kod primjene lenalidomida. (vidjeti dio 4.6).

## Srčani poremećaji

Nakon primjene lijeka Kyprolis pojavili su se novo ili pogoršanje postojećeg zatajenja srca (npr. kongestivno zatajenje srca, edem pluća, smanjena istisna frakcija), ishemija te infarkt miokarda. Do smrti uzrokovane zastojem srca došlo je unutar jednog dana od primjene lijeka Kyprolis i prijavljeni su smrtni ishodi uz zatajenje srca i infarkt miokarda. Za moguće učinke povezane s dozom, vidjeti dio 4.8.

S obzirom da je prije doziranja u 1. ciklusu potrebna odgovarajuća hidracija, sve bolesnike mora se pratiti zbog utvrđivanja volumnog preopterećenja, posebno bolesnike s rizikom zatajenja srca. U bolesnika koji na početku terapije imaju zatajenje srca ili onih s rizikom od zatajenja srca, ukupni volumen tekućina može se podesiti kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.2).

U slučaju srčanih događaja 3. ili 4. stupnja prekinite primjenu lijeka Kyprolis do oporavka i razmotrite ponovno uvođenje lijeka Kyprolis uz smanjenje doze za 1 razinu, ovisno o procjeni omjera koristi i rizika (vidjeti dio 4.2).

Rizik zatajenja srca veći je u starijih bolesnika ( $\geq 75$  godina). Rizik zatajenja srca također je povećan u bolesnika azijskog podrijetla.

Preporučuje se temeljita procjena čimbenika kardiovaskularnog rizika prije početka liječenja.

Bolesnici sa zatajenjem srca NYHA (engl. *New York Heart Association*) klase III i IV, nedavnim infarktom miokarda i abnormalnostima provodljivosti koje se ne drže pod kontrolom lijekovima nisu bili podobni za sudjelovanje u kliničkim ispitivanjima. U ovih bolesnika može biti povećan rizik od srčanih komplikacija. U bolesnika sa znakovima ili simptomima zatajenja srca NYHA klase III ili IV, nedavnom povijesti infarkta miokarda (u posljednja 4 mjeseca) te bolesnika s nekontroliranom anginom ili aritmijama treba se provesti sveobuhvatna kardiološka procjena prije početka primjene lijeka Kyprolis. Ta procjena bi trebala optimizirati status bolesnika, uz posebnu pozornost usmjerenu na kontrolu krvnog tlaka i tjelesne tekućine. Posljedično, u liječenju bolesnika potreban je oprez i pomno praćenje.

## Elektrokardiografske promjene

U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi produljenja QT intervala. U bolesnika koji su primali lijek Kyprolis prijavljeni su slučajevi ventrikularne tahikardije.

## Plućna toksičnost

U bolesnika liječenih lijekom Kyprolis bilo je pojava akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS), akutnog respiratornog zatajenja te akutne difuzne infiltrativne plućne bolesti poput pneumonitisa i intersticijske bolesti pluća. Neki od tih događaja imali su smrtni ishod. Procijenite bolesnika i prekinite primjenu lijeka Kyprolis do oporavka te razmotrite ponovnu primjenu lijeka Kyprolis s obzirom na procjenu omjera koristi i rizika (vidjeti dio 4.2).

## Plućna hipertenzija

U bolesnika liječenih lijekom Kyprolis prijavljeni su slučajevi plućne hipertenzije. Neki od tih događaja imali su smrtni ishod. Procijenite bolesnika prema potrebi. Prekinite primjenu lijeka Kyprolis u slučaju plućne hipertenzije do oporavka ili povratka na početno stanje i razmotrite ponovnu primjenu lijeka Kyprolis s obzirom na procjenu omjera koristi i rizika (vidjeti dio 4.2).

## Dispneja

U bolesnika liječenih lijekom Kyprolis često su bili prijavljivani slučajevi dispneje. Procijenite dispneju kako biste isključili poremećaje srca i pluća, uključujući zatajenje srca i plućne sindrome. Prekinite primjenu lijeka Kyprolis u slučaju dispneje 3. ili 4. stupnja do oporavka ili povratka na

početno stanje i razmotrite ponovnu primjenu lijeka Kyprolis s obzirom na procjenu omjera koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

### Hipertenzija

Prilikom primjene lijeka Kyprolis bila je opažena hipertenzija, uključujući hipertenzivnu krizu i hitnost. Neki od tih događaja imali su smrtni ishod. Hipertenzija je češće prijavljena u bolesnika koji su u ispitivanju 20160275 primali Kyprolis u kombinaciji s daratumumabom. Preporučeno je kontrolirati hipertenziju prije početka i tijekom liječenja. Sve bolesnike potrebno je rutinski procijeniti za hipertenziju dok se liječe lijekom Kyprolis i prema potrebi ih liječiti. Ako se hipertenzija ne može kontrolirati, dozu lijeka Kyprolis treba smanjiti. U slučaju hipertenzivne krize, prekinite primjenu lijeka Kyprolis do oporavka ili povratka na početno stanje i razmotrite ponovnu primjenu lijeka Kyprolis s obzirom na procjenu omjera koristi i rizika (vidjeti dio 4.2).

### Akutno zatajenje bubrega

U bolesnika koji su primali lijek Kyprolis prijavljeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega. Neki od tih događaja imali su smrtni ishod. Akutno zatajenje bubrega češće je prijavljivano u bolesnika s uznapredovalim recidivirajućim i refraktornim multiplim mijelomom koji su primali monoterapiju lijekom Kyprolis. U kliničkim ispitivanjima faze 3, incidencija štetnih događaja akutnog zatajenja bubrega bila je veća u ispitanika s nižim početnim klirensom kreatinina nego među ispitanicima s višim početnim klirensom kreatinina. U većine bolesnika, klirens kreatinina je bio stabilan tijekom vremena. Funkciju bubrega potrebno je pratiti najmanje na mjesečnoj razini ili u skladu s prihvaćenim smjernicama kliničke prakse, posebno u bolesnika s nižim početnim klirensom kreatinina. Prema potrebi smanjite dozu ili prekinite primjenu (vidjeti dio 4.2).

### Sindrom lize tumora

U bolesnika u kojih je primjenjivan lijek Kyprolis prijavljeni su slučajevi sindroma lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS), uključujući one sa smrtnim ishodom. Potrebno je uzeti u obzir da su bolesnici s velikim tumorskim opterećenjem pod većim rizikom za nastanak TLS-a. Osigurajte dovoljnu hidraciju bolesnika prije primjene lijeka Kyprolis u 1. ciklusu, te u sljedećim ciklusima prema potrebi (vidjeti dio 4.2). U bolesnika s visokim rizikom od TLS-a treba razmotriti primjenu lijekova za sniženje mokraćne kiseline. Tijekom liječenja, bolesnika je potrebno pratiti radi dokaza TLS-a, što uključuje redovita mjerenja elektrolita u serumu, te žurno liječiti. Prekinite primjenu lijeka Kyprolis dok se TLS ne razriješi (vidjeti dio 4.2).

### Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom, uključujući i po život opasne reakcije, prijavljene su u bolesnika u kojih je primjenjivan lijek Kyprolis. Simptomi mogu uključivati vrućicu, zimicu, artralgiiju, mijalgiju, navalu crvenila lica, edem lica, povraćanje, slabost, nedostatak zraka, hipotenziju, sinkopu, bradikardiju, stezanje u prsištu ili anginu. Ove reakcije se mogu pojaviti neposredno nakon ili do 24 sata nakon primjene lijeka Kyprolis. Deksametazon je potrebno primijeniti prije lijeka Kyprolis kako bi se smanjila incidencija i težina reakcija (vidjeti dio 4.2).

### Krvarenje i trombocitopenija

U bolesnika liječenih lijekom Kyprolis prijavljeni su slučajevi krvarenja (npr. gastrointestinalno, pulmonalno ili intrakranijalno krvarenje), često povezani s trombocitopenijom. Neki od tih događaja imali su smrtni ishod (vidjeti dio 4.8).

Kyprolis uzrokuje trombocitopeniju s najnižim vrijednostima trombocita opaženima 8. ili 15. dana u svakom 28-dnevnom ciklusu uz oporavak na početne vrijednosti broja trombocita do početka sljedećeg ciklusa (vidjeti dio 4.8). Broj trombocita potrebno je često pratiti tijekom primjene lijeka Kyprolis. Prema potrebi smanjite dozu ili prekinite primjenu (vidjeti dio 4.2).

## Događaji venske tromboembolije

Slučajevi venske tromboembolije, uključujući duboku vensku trombozu i plućnu emboliju sa smrtnim ishodom, prijavljeni su u bolesnika u kojih je primjenjivan lijek Kyprolis.

Bolesnike s poznatim čimbenicima rizika za tromboemboliju – uključujući prethodnu trombozu – potrebno je pomno pratiti. Potrebno je poduzeti mjere kako bi se svi promjenjivi čimbenici rizika (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija) sveli na najmanju moguću razinu. Potreban je oprez prilikom istodobne primjene drugih lijekova koji mogu povećati rizik od tromboze (npr. lijekovi koji stimuliraju eritropoezu ili hormonska nadomjesna terapija). Bolesnike i liječnike se upućuje da obrate pozornost na znakove i simptome tromboembolije. Bolesnike je potrebno uputiti da potraže liječničku pomoć ako se razviju simptomi poput nedostatka zraka, boli u prsištu, hemoptize te boli ili oticanja ruku ili nogu.

Tromboprofilaksu je potrebno razmotriti na temelju procjene omjera koristi i rizika za pojedinog bolesnika.

## Hepatotoksičnost

Prijavljeni su slučajevi zatajenja jetre, uključujući i one sa smrtnim ishodom. Kyprolis može uzrokovati povišenje vrijednosti serumskih transaminaza (vidjeti dio 4.8). Prema potrebi smanjite dozu ili prekinite primjenu (vidjeti dio 4.2). Bez obzira na početne vrijednosti, jetreni enzimi i bilirubin trebaju se pratiti na početku liječenja i tijekom liječenja karfilzomibom na mjesečnoj razini.

## Trombotična mikroangiopatija

U bolesnika u kojih je primjenjivan lijek Kyprolis prijavljeni su slučajevi trombotične mikroangiopatije, uključujući trombotičnu trombocitopeničnu purpuru i hemolitičko-uremijski sindrom (TTP/HUS). Neki od tih događaja imali su smrtni ishod. Bolesnika je potrebno pratiti radi znakova i simptoma TTP-a/HUS-a. Ako se sumnja na tu dijagnozu, prekinite primjenu lijeka Kyprolis i procijenite bolesnika za mogući TTP/HUS. Ako se isključi dijagnoza TTP-a/HUS-a, može se ponovo započeti s primjenom lijeka Kyprolis. Nije poznata sigurnost ponovne primjene lijeka Kyprolis u bolesnika u kojih je prethodno došlo do TTP-a/HUS-a.

## Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

U bolesnika liječenih lijekom Kyprolis prijavljeni su slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). PRES, ranije zvan i sindrom posteriorne reverzibilne leukoencefalopatije (engl. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS), rijedak je neurološki poremećaj u kojem se mogu javiti napadaji, glavobolja, letargija, konfuzija, sljepoća, poremećaji svijesti i drugi poremećaji vida i neurološki poremećaji, zajedno s hipertenzijom, a dijagnoza se potvrđuje slikovnim neuro-radiološkim oslikavanjem. Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Kyprolis ako se sumnja na PRES. Nije poznata sigurnost ponovne primjene lijeka Kyprolis u bolesnika u kojih je prethodno došlo do PRES-a.

## Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV)

Zabilježeni su slučajevi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV) u bolesnika koji su primali karfilzomib.

Svi bolesnici moraju se testirati na HBV prije početka liječenja karfilzomibom. Za bolesnike s pozitivnom serologijom na HBV treba razmotriti profilaktičko liječenje antivirusicima. Potrebno ih je pratiti radi kliničkih i laboratorijskih znakova reaktivacije HBV-a tijekom i nakon završetka liječenja. Po potrebi se treba savjetovati sa stručnjacima za liječenje infekcije HBV-om. Sigurnost nastavka liječenja karfilzomibom nakon postizanja odgovarajuće kontrole reaktivacije HBV-a nije poznata. Stoga o nastavku terapije treba razgovarati sa stručnjacima za liječenje infekcije HBV-om.

## Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Zabilježeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) u bolesnika koji su primali karfilzomib i koji su se prethodno ili istodobno liječili imunosupresivima.

Bolesnike koji primaju karfilzomib treba pratiti kako bi se uočila pojava novih ili pogoršavajućih neuroloških, kognitivnih ili bihevioralnih znakova i simptoma koji mogu upućivati na PML kao dio diferencijalne dijagnoze poremećaja središnjeg živčanog sustava.

Ako se sumnja na PML, daljnja primjena mora se obustaviti dok specijalist ne isključi PML odgovarajućim dijagnostičkim ispitivanjem. Ako se PML potvrdi, liječenje karfilzomibom se mora trajno prekinuti.

## Kontracepcija

Bolesnice reproduktivne dobi (i/ili njihovi partneri) moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije tijekom i jedan mjesec nakon liječenja. Muški bolesnici moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije tijekom i 3 mjeseca nakon liječenja, ako je njihova partnerica trudna ili reproduktivne dobi, a ne koristi učinkovitu kontracepciju (pogledajte dio 4.6). Karfilzomib može smanjiti djelotvornost oralnih kontraceptiva (pogledajte dio 4.5).

## Sadržaj natrija

### *Kyprolis 10 mg prašak za otopinu za infuziju*

Ovaj lijek sadrži 37 mg natrija po bočici od 10 mg, što odgovara 1,9 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

### *Kyprolis 30 mg prašak za otopinu za infuziju*

Ovaj lijek sadrži 109 mg natrija po bočici od 30 mg, što odgovara 5,5 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

### *Kyprolis 60 mg prašak za otopinu za infuziju*

Ovaj lijek sadrži 216 mg natrija po bočici od 60 mg, što odgovara 11 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

## Sadržaj ciklodekstrina

### *Kyprolis 10 mg prašak za otopinu za infuziju*

Ovaj lijek sadrži 500 mg ciklodekstrina (natrijev sulfobutileter betadeks) po bočici od 10 mg, što odgovara 88 mg/kg za odraslu osobu od 70 kg.

### *Kyprolis 30 mg prašak za otopinu za infuziju*

Ovaj lijek sadrži 1500 mg ciklodekstrina (natrijev sulfobutileter betadeks) po bočici od 30 mg, što odgovara 88 mg/kg za odraslu osobu od 70 kg.

### *Kyprolis 60 mg prašak za otopinu za infuziju*

Ovaj lijek sadrži 3000 mg ciklodekstrina (natrijev sulfobutileter betadeks) po bočici od 60 mg, što odgovara 88 mg/kg za odraslu osobu od 70 kg.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Karfilzomib se primarno metabolizira putem aktivnosti peptidaze i epoksid hidrolaze, a kao rezultat toga, nije vjerojatno da će na farmakokinetički profil karfilzomiba utjecati istodobna primjena inhibitora i induktora citokroma P450.

*In vitro* ispitivanja upućuju na to da karfilzomib nije inducirao humani CYP3A4 u kulturi humanih hepatocita. Kliničko ispitivanje u kojem je kao CYP3A proba korišten oralno primijenjen midazolam,

provedeno s karfilzomibom u dozi od 27 mg/m<sup>2</sup> (infuzija u trajanju od 2 do 10 minuta), pokazalo je da na farmakokinetiku midazolama ne utječe istodobna primjena karfilzomiba, ukazujući da se ne očekuje da će karfilzomib inhibirati metabolizam CYP3A4/5 supstrata te da nije induktor CYP3A4 u ljudi. Nije provedeno kliničko ispitivanje s dozom od 56 mg/m<sup>2</sup>. Međutim, nije poznato inducira li karfilzomib pri terapijskim koncentracijama CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2B6. Potreban je oprez kada se karfilzomib primjenjuje u kombinaciji s lijekovima koji su supstrati ovih enzima, kao što su oralni kontraceptivi. Trebaju se poduzeti učinkovite mjere za prevenciju trudnoće (vidjeti dio 4.6 i važeći sažetak opisa svojstava lijeka za lenalidomid), a u slučaju da bolesnica uzima oralne kontraceptive trebaju se primijeniti alternativne učinkovite metode kontracepcije.

Karfilzomib ne inhibira CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 2D6 *in vitro* te se prema tome ne očekuje da će, kao posljedica inhibicije, utjecati na izloženost lijekovima koji su supstrati ovih enzima.

Karfilzomib je supstrat P-glikoproteina (P-gp), ali ne i proteina rezistencije raka dojke (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Međutim, s obzirom da se Kyprolis primjenjuje intravenski i opsežno se metabolizira, nije vjerojatno da će na farmakokinetički profil karfilzomiba utjecati inhibitori ili induktori P-gp-a ili BCRP-a. *In vitro*, pri koncentracijama (3 μM) koje su niže od onih očekivanih za terapijske doze, karfilzomib je inhibirao efluksni transport digoksina, supstrata P-gp-a, za 25 %. Potreban je oprez kada se karfilzomib primjenjuje u kombinaciji sa supstratima P-gp-a (npr. digoksin, kolhicin).

*In vitro*, karfilzomib inhibira OATP1B1 uz IC<sub>50</sub> = 2,01 μM, dok nije poznato može li ili ne karfilzomib na sustavnom nivou inhibirati i druge transportere OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 i BSEP. Karfilzomib ne inhibira humani UGT2B7, ali inhibira humani UGT1A1 uz IC<sub>50</sub> vrijednosti od 5,5 μM. Ipak, uzimajući u obzir brzu eliminaciju karfilzomiba, posebno brz pad systemske koncentracije 5 minuta nakon završetka infuzije, rizik od klinički relevantnih interakcija sa supstratima OATP1B1 i UGT1A1 vjerojatno je nizak.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Bolesnice reproduktivne dobi liječene lijekom Kyprolis (i/ili njihovi partneri) moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije tijekom i jedan mjesec nakon liječenja.

Ne može se isključiti mogućnost smanjenja djelotvornosti oralnih kontraceptiva tijekom liječenja karfilzomibom (vidjeti dio 4.5). Dodatno, zbog povećanog rizika od venskih tromboembolijskih događaja povezanih s primjenom karfilzomiba, žene bi trebale izbjegavati primjenu hormonskih kontraceptiva povezanih s rizikom od tromboze tijekom liječenja karfilzomibom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ako bolesnica trenutno primjenjuje oralne kontraceptive ili hormonsku metodu kontracepcije povezanu s rizikom od tromboze, bolesnica bi trebala prijeći na alternativne učinkovite metode kontracepcije.

Muški bolesnici moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije tijekom i 3 mjeseca nakon liječenja, ako je njihova partnerica trudna ili reproduktivne dobi i ne koristi učinkovitu kontracepciju.

##### Trudnoća

Nema podataka o primjeni karfilzomiba u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Na temelju mehanizma djelovanja i rezultata iz ispitivanja na životinjama, Kyprolis može naštetiti fetusu kada se primjenjuje u trudnica. Kyprolis se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako potencijalna korist nadilazi potencijalni rizik za fetus. Ako se Kyprolis primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica postane trudna tijekom primjene ovog lijeka, bolesnicu treba upoznati s potencijalnim opasnostima za fetus.

Lenalidomid je strukturno povezan s talidomidom. Talidomid je djelatna tvar poznato teratogena u ljudi, koja uzrokuje teške urođene mane opasne po život. Ako se lenalidomid primjenjuje tijekom trudnoće, očekuje se teratogeni učinak lenalidomida u ljudi. Uvjeti Programa prevencije trudnoće za lenalidomid moraju se ispuniti za sve bolesnice, osim za one za koje postoje pouzdani dokazi da nemaju reproduktivnog potencijala. Molimo, pogledajte važeći sažetak opisa svojstava lijeka za lenalidomid.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se karfilzomib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. S obzirom na njegova farmakološka svojstva, ne može se isključiti rizik za dojenče. Stoga je, kao mjera predostrožnosti, dojenje kontraindicirano tijekom i najmanje 2 dana nakon liječenja lijekom Kyprolis.

### Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti u životinja (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Kyprolis malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

U kliničkim ispitivanjima opaženi su umor, omaglica, nesvjestica, zamagljen vid, somnolencija i/ili smanjenje krvnog tlaka. U slučaju da se u bolesnika liječenih lijekom Kyprolis javi bilo koji od ovih simptoma, treba ih savjetovati da ne upravljaju vozilima ili strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Ozbiljne nuspojave koje se mogu javiti tijekom primjene lijeka Kyprolis uključuju: zatajenje srca, infarkt miokarda, srčani zastoj, ishemiju miokarda, intersticijsku bolest pluća, pneumonitis, akutni respiratorni distress sindrom, akutno respiratorno zatajenje, plućnu hipertenziju, dispneju, hipertenziju uključujući hipertenzivnu krizu, akutnu ozljedu bubrega, sindrom lize tumora, reakcije povezane s infuzijom, gastrointestinalno krvarenje, intrakranijalno krvarenje, pulmonalno krvarenje, trombocitopeniju, zatajenje jetre, reaktivaciju virusa hepatitisa B, PRES, trombotičnu mikroangiopatiju i TTP/HUS. U kliničkim ispitivanjima lijeka Kyprolis kardiološka toksičnost i dispneja obično su se javile rano u tijeku liječenja lijekom Kyprolis (vidjeti dio 4.4). Najčešće nuspojave (javljaju se u > 20 % ispitanika) bile su: anemija, umor, trombocitopenija, mučnina, proljev, pireksija, dispneja, infekcije dišnog sustava, kašalj i neutropenija.

Nakon početnih doza karfilzomiba od 20 mg/m<sup>2</sup>, doza je povećana na 27 mg/m<sup>2</sup> u ispitivanju PX-171-009 te na 56 mg/m<sup>2</sup> u ispitivanju 2011-003 (vidjeti dio 5.1). Usporedba ispitivanja s obzirom na nuspojave koje su se dogodile u Kd (Kyprolis i deksametazon) skupini ispitivanja 2011-003 naspram KRd (Kyprolis, lenalidomid i deksametazon) skupine u ispitivanju PX-171-009 ukazuje na moguću povezanost doze sa sljedećim nuspojavama: zatajenje srca (Kd 8,2 %, KRd 6,4 %), dispneja (Kd 30,9 %, KRd 22,7 %), hipertenzija (Kd 25,9 %, KRd 15,8 %) i plućna hipertenzija (Kd 1,3 %, KRd 0,8 %).

U ispitivanju 20160275 (vidjeti dio 5.1), u kojem je primjena lijeka Kyprolis u kombinaciji s daratumumabom i deksametazonom (KdD) uspoređena s primjenom lijeka Kyprolis u kombinaciji s deksametazonom (Kd), do smrti uzrokovane štetnim događajima u roku od 30 dana od posljednje doze bilo kojeg ispitivanog lijeka došlo je u 10% bolesnika u KdD skupini u usporedbi s 5% bolesnika u Kd skupini. Najčešći uzrok smrti do koje je došlo u bolesnika u obje skupine (KdD naspram Kd) bile su infekcije (5% naspram 3%). Rizik od smrtonosnih štetnih događaja nastalih tijekom liječenja bio je veći među ispitanicima u dobi od ≥ 65 godina. Ozbiljni štetni događaji prijavljeni su u 56% bolesnika u KdD skupini i 46% bolesnika u Kd skupini. Najčešći ozbiljni štetni događaji prijavljeni u KdD

skupini naspram Kd skupine bili su anemija (2% naspram 1%), proljev (2% naspram 0%), pireksija (4% naspram 2%), upala pluća (12% naspram 9%), gripa (4% naspram 1%), sepsa (4% naspram 1%) i bronhitis (2% naspram 0%).

### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su prikazane niže prema klasifikaciji organskih sustava i prema kategoriji učestalosti (vidjeti tablicu 6). Kategorije učestalosti određene su prema gruboj stopi incidencije prijavljene za svaku nuspojavu u združenom skupu podataka iz kliničkih ispitivanja (n = 3878). Unutar svake klasifikacije organskog sustava i kategorije učestalosti, nuspojave su navedene slijedom smanjenja ozbiljnosti.

**Tablica 6. Tablični prikaz nuspojava**

<b>MedDRA klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često (≥ 1/10)</b>	<b>Često (≥ 1/100 i &lt; 1/10)</b>	<b>Manje često (≥ 1/1000 i &lt; 1/100)</b>	<b>Rijetko (≥ 1/10 000 i &lt; 1/1000)</b>
Infekcije i infestacije	Pneumonija Infekcija dišnog sustava	Sepsa Infekcija pluća Gripa Herpes zoster* Infekcija mokraćnog sustava Bronhitis Gastroenteritis Virusna infekcija Nazofaringitis Rinitis	Kolitis uzrokovan bakterijom <i>Clostridium difficile</i> Citomegalovirusna infekcija Reaktivacija virusa hepatitisa B	
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost na lijek	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija Neutropenija Anemija Limfopenija Leukopenija	Febrilna neutropenija	HUS TTP	Trombotična mikroangiopatija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipokalijemija Smanjen apetit	Dehidracija Hiperkalijemija Hipomagnezijemija Hiponatremija Hiperkalcemija Hipokalcemija Hipofosfatemija Hiperuricemija Hipoalbuminemija Hiperглиkemija	Sindrom lize tumora	
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Anksioznost Konfuzno stanje		
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Periferna neuropatija Glavobolja	Parestezija Hipoestezija	Intrakranijalno krvarenje Cerebrovaskularni inzult PRES	
Poremećaji oka		Katarakta Zamagljen vid		



<b>MedDRA klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često (≥ 1/10)</b>	<b>Često (≥ 1/100 i &lt; 1/10)</b>	<b>Manje često (≥ 1/1000 i &lt; 1/100)</b>	<b>Rijetko (≥ 1/10 000 i &lt; 1/1000)</b>
Poremećaji uha i labirinta		Tinitus		
Srčani poremećaji		Zatajenje srca Infarkt miokarda Fibrilacija atrija Tahikardija Smanjena istisna frakcija Palpitacije	Srčani zastoj Kardiomiopatija Ishemija miokarda Perikarditis Perikardni izljev Ventrikularna tahikardija	
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija	Duboka venska tromboza Hipotenzija Navala crvenila	Hipertenzivna kriza Krvarenje	Hipertenzivna hitnost
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Dispneja Kašalj	Plućna embolija Edem pluća Epistaksa Orofaringealna bol Disfonija Piskanje Plućna hipertenzija	ARDS Akutno respiratorno zatajenje Pulmonalno krvarenje Intersticijska bolest pluća Pneumonitis	
Poremećaji probavnog sustava	Povraćanje Proljev Konstipacija Bol u abdomenu Mučnina	Gastrointestinalno krvarenje Dispepsija Zubobolja	Perforacija u probavnom sustavu Akutni pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči		Povišena vrijednost alanin aminotransferaze Povišena vrijednost aspartat aminotransferaze Povišena vrijednost gama-glutamil transferaze Hiperbilirubinemija	Zatajenje jetre Kolestaza	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip Pruritus Eritem Hiperhidroza		Angioedem
Poremećaji mišićno-koštano g sustava i vezivnog tkiva	Bol u leđima Artralgija Bol u ekstremitetima Mišićni spazam	Mišićno-koštana bol Mišićno-koštana bol u prsištu Kostobolja Mijalgija Mišićna slabost		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Povišen kreatinin u krvi	Akutna ozljeda bubrega Zatajenje bubrega Oštećenje funkcije bubrega Smanjen bubrežni klirens kreatinina		

<b>MedDRA klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često (≥ 1/10)</b>	<b>Često (≥ 1/100 i &lt; 1/10)</b>	<b>Manje često (≥ 1/1000 i &lt; 1/100)</b>	<b>Rijetko (≥ 1/10 000 i &lt; 1/1000)</b>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija Periferni edem Astenija Umor Zimica	Bol u prsištu Bol Reakcije na mjestu primjene infuzije Bolest slična gripu Malaksalost	Sindrom višestrukog organskog zatajenja	
Pretrage		Povišena razina c-reaktivnog proteina Povišena razina mokraćne kiseline u krvi		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Reakcije povezane s infuzijom		

\* Učestalost je izračunata na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja u kojima je većina bolesnika koristila profilaksu

### Opis odabranih nuspojava

#### *Zatajenje srca, infarkt miokarda i ishemija miokarda*

U kliničkim ispitivanjima lijeka Kyprolis, zatajenje srca je bilo prijavljeno u otprilike 5 % ispitanika (otprilike 3 % ispitanika imalo je događaj 3. ili višeg stupnja), infarkt miokarda je bio prijavljen u otprilike 1 % ispitanika (otprilike 1 % ispitanika imalo je događaj 3. ili višeg stupnja), a ishemija miokarda je bila prijavljena u < 1 % ispitanika (< 1 % ispitanika imalo je događaj 3. ili višeg stupnja). Ovi su se događaji obično javljali rano u tijeku liječenja lijekom Kyprolis (< 5 ciklusa).

U ispitivanju 20160275 sveukupna incidencija srčanih poremećaja (događaji bilo kojeg stupnja) u podskupini bolesnika s početnim vaskularnim poremećajima ili početnom hipertenzijom iznosila je 29,9 % naspram 19,8 % (KdD naspram Kd), odnosno 30,6 % naspram 18,1 %. Za srčane događaje sa smrtnim ishodom incidencija je bila 1,9 % naspram 0,0 % (KdD naspram Kd), odnosno 1,5 % naspram 0,0 %. Nijedna pojedinačna vrsta srčanih događaja nije bila odgovorna za razliku zabilježenu između KdD naspram Kd u podskupini bolesnika s početnim vaskularnim poremećajima ili početnom hipertenzijom.

Za kliničko liječenje srčanih poremećaja tijekom primjene lijeka Kyprolis, vidjeti dio 4.4.

#### *Dispneja*

U kliničkim ispitivanjima lijeka Kyprolis dispneja je prijavljena u otprilike 24 % ispitanika. Većina nuspojava dispneje nije bila ozbiljna (< 5 % ispitanika imalo je događaj 3. ili višeg stupnja), povukle su se i rijetko su rezultirale prekidom liječenja, a javljale su se rano u tijeku ispitivanja (< 3 ciklusa). Za kliničko liječenje dispneje tijekom primjene lijeka Kyprolis, vidjeti dio 4.4.

#### *Hipertenzija, uključujući hipertenzivnu krizu*

Nakon primjene lijeka Kyprolis bilo je pojava hipertenzivne krize (hipertenzivne urgencije ili hipertenzivne hitnosti). Neki od tih događaja imali su smrtni ishod. U kliničkim ispitivanjima, hipertenzivni štetni događaji javili su se u otprilike 21 % ispitanika i 8 % ispitanika imalo je događaj hipertenzije 3. ili višeg stupnja, dok se hipertenzivna kriza javila u < 0,5 % ispitanika. Incidencija hipertenzivnih štetnih događaja bila je slična u bolesnika sa ili bez prethodne anamneze hipertenzije. Za informacije o liječenju hipertenzije tijekom primjene lijeka Kyprolis, vidjeti dio 4.4.

### *Trombocitopenija*

U kliničkim ispitivanjima lijeka Kyprolis trombocitopenija je prijavljena u otprilike 33 % ispitanika, a otprilike 20 % ispitanika imalo je događaj 3. ili višeg stupnja. U ispitivanju 20160275 incidencija trombocitopenije 3. ili višeg stupnja bila je 24,4 % u KdD skupini te 16,3 % u Kd skupini. Kyprolis uzrokuje trombocitopeniju inhibirajući pupanje trombocita iz megakariocita, što je rezultiralo klasičnom cikličkom trombocitopenijom s najnižim vrijednostima trombocita 8. ili 15. dana u svakom 28-dnevnom ciklusu i obično je povezana s oporavkom na početne vrijednosti do početka sljedećeg ciklusa. Za kliničko liječenje trombocitopenije tijekom primjene lijeka Kyprolis, vidjeti dio 4.4.

### *Događaji venske tromboembolije*

Slučajevi venske tromboembolije, uključujući duboku vensku trombozu i plućnu emboliju sa smrtnim ishodom, prijavljeni su u bolesnika koji su primali lijek Kyprolis (vidjeti dio 4.4). Sveukupna incidencija događaja venske tromboembolije bila je viša u skupinama koje su primale Kyprolis u tri ispitivanja faze 3. U ispitivanju PX-171-009, incidencija događaja venske tromboembolije bila je 15,6 % u KRd skupini te 9,0 % u Rd skupini. Događaji venske tromboembolije 3. ili višeg stupnja prijavljeni su u 5,6 % bolesnika u KRd skupini i u 3,9 % bolesnika u Rd skupini. U ispitivanju 2011-003, incidencija događaja venske tromboembolije bila je 12,5 % u Kd skupini te 3,3 % u skupini liječenoj borteomibom i deksametazonom (Vd skupina). Događaji venske tromboembolije 3. ili višeg stupnja prijavljeni su u 3,5 % bolesnika u Kd skupini i 1,8 % bolesnika u Vd skupini. U ispitivanju 20160275 incidencija događaja venske tromboembolije bila je 6,2 % u KdD skupini te 11,1 % u Kd skupini. Događaji venske tromboembolije 3. ili višeg stupnja prijavljeni su u 1,9 % bolesnika u KdD skupini i 6,5 % bolesnika u Kd skupini.

### *Zatajenje jetre*

Slučajevi zatajenja jetre, uključujući smrtno slučajeve, prijavljeni su u < 1 % ispitanika u kliničkim ispitivanjima lijeka Kyprolis. Za kliničko liječenje hepatotoksičnosti tijekom primjene lijeka Kyprolis, vidjeti dio 4.4.

### *Periferna neuropatija*

U randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju u bolesnika koji su primali lijek Kyprolis u dozi od 20/56 mg/m<sup>2</sup> primijenjen infuzijom u trajanju od 30 minuta, u kombinaciji s deksametazonom (Kd skupina, n = 464), naspram kombinacije borteomiba i deksametazona (Vd skupina, n = 465), slučajevi periferne neuropatije 2. i višeg stupnja prijavljeni su u 7 % bolesnika s recidivirajućim multiplim mijelomom u Kd skupini u usporedbi s 35 % bolesnika u Vd skupini u vrijeme prethodno planirane analize ukupnog preživljenja. U ispitivanju 20160275 slučajevi periferne neuropatije 2. i višeg stupnja prijavljeni su u 10,1 % bolesnika s recidivirajućim multiplim mijelomom u KdD skupini u usporedbi s 3,9 % u Kd skupini.

### *Reakcije povezane s infuzijom*

U ispitivanju 20160275 postojao je veći rizik od reakcije povezane s infuzijom kada se karfilzomib primjenjivao s daratumumabom.

### *Infekcije dišnog sustava*

U ispitivanju 20160275 infekcije dišnog sustava prijavljene kao ozbiljne nuspojave javile su se u obje skupine (27,6 % u KdD skupini i 15,0 % u Kd skupini). U ispitivanju 20160275 upala pluća prijavljena kao ozbiljna nuspojava javila se u obje skupine (15,3 % u KdD skupini i 9,8 % u Kd skupini). Smrtni ishod imalo je 1,3 % događaja u KdD skupini i 0 % događaja u Kd skupini.

### *Sekundarna primarna maligna oboljenja*

U ispitivanju 20160275 sekundarna primarna maligna oboljenja prijavljena su u obje skupine (1,9 % u KdD skupini i 1,3 % u Kd skupini).

### *Oportunističke infekcije*

U ispitivanju 20160275 oportunističke infekcije prijavljene su u obje skupine (9,4 % u KdD skupini i 3,9 % u Kd skupini). Oportunističke infekcije koje su se javile u  $\geq 1\%$  ispitanika u KdD skupini uključivale su herpes zoster, kandidijazu u usnoj šupljini, oralni herpes i herpes simplex.

### *Reaktivacija hepatitisa B*

U ispitivanju 20160275 incidencija reaktivacije hepatitisa B bila je 0,6 % u KdD skupini naspram 0 % u Kd skupini.

### Druge posebne populacije

#### *Stariji bolesnici*

Sveukupno, incidencija određenih štetnih događaja u ispitanika (uključujući srčane aritmije, zatajenje srca (vidjeti dio 4.4), dispneju, leukopeniju i trombocitopeniju) u kliničkim ispitivanjima lijeka Kyprolis bila je viša za bolesnike u dobi od  $\geq 75$  godina u usporedbi s bolesnicima u dobi od  $< 75$  godina.

U ispitivanju 20160275, 47 % od 308 bolesnika koji su primali KdD u dozi od 20/56 mg/m<sup>2</sup> dva puta tjedno bili su u dobi od  $\geq 65$  godina. U KdD skupini ispitivanja smrtonosni štetni događaji nastali tijekom liječenja javili su se u 6 % bolesnika u dobi od  $< 65$  godina i 14 % bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina. U Kd skupini ti su se događaji javili u 8 % bolesnika u dobi od  $< 65$  godina i 3 % bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

Trenutno nema dovoljno informacija za donošenje zaključaka o sigurnosti doza viših od onih procijenjenih u kliničkim ispitivanjima. Akutna pojava zimice, hipotenzija, insuficijencija bubrega, trombocitopenija i limfopenija prijavljeni su nakon što je greškom primijenjena doza lijeka Kyprolis od 200 mg.

Ne postoji poznati specifični antidot za predoziranje karfilzomibom. U slučaju predoziranja, bolesnika treba pratiti, posebno za nuspojave na lijek Kyprolis navedene u dijelu 4.8.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastični lijekovi, drugi antineoplastični lijekovi, ATK oznaka: L01XG02

## Mehanizam djelovanja

Karfilzomib je tetrapeptidni epoksiketonski inhibitor proteasoma koji se selektivno i ireverzibilno veže na aktivno mjesto 20S proteasoma koje sadrži N-terminalni treonin, središnju proteolitičku česticu unutar 26S proteasoma, dok spram drugih razreda proteaza pokazuje nikakvu ili vrlo malu aktivnost. Karfilzomib je imao antiproliferativno i proapoptotičko djelovanje u pretkliničkim modelima hematoloških tumora. U životinja, karfilzomib je inhibirao aktivnost proteasoma u krvi i tkivima i odgodio rast tumora u modelima multiplog mijeloma. *In vitro*, pokazalo se da je karfilzomib minimalno neurotoksičan i da ima minimalnu reakciju na ne-proteasomske proteaze.

## Farmakodinamički učinci

Intravenska primjena karfilzomiba rezultirala je supresijom proteasomske aktivnosti nalik kimotripsinu (engl. *chymotrypsin-like*, CT-L), mjereno u krvi jedan sat nakon prve doze. Doze od  $\geq 15$  mg/m<sup>2</sup> dosljedno su dovodile do ( $\geq 80$  %) inhibicije proteasomske CT-L aktivnosti. Dodatno, primjena karfilzomiba u dozi od 20 mg/m<sup>2</sup> rezultirala je inhibicijom latentnog membranskog proteina 2 (engl. *latent membrane protein 2*, LMP2), odnosno inhibicijom multikatalitičnih endopeptidaza kompleksu sličnih (engl. *multicatalytic endopeptidase complex-like 1*, MECL1) podjedinica imuno-proteasoma u rasponu od 26 % do 32 %, odnosno 41 % do 49 %. Inhibicija proteasoma održala se tijekom  $\geq 48$  sati nakon prve doze karfilzomiba u svakom tjednu doziranja. Kombinirana primjena s lenalidomidom i deksametazonom nije utjecala na inhibiciju proteasoma.

Pri višoj dozi od 56 mg/m<sup>2</sup>, ne samo da je u usporedbi s dozama od 15 do 20 mg/m<sup>2</sup> postojala veća inhibicija CT-L podjedinica ( $\geq 90$  %), već je postojala i veća inhibicija drugih proteasomskih podjedinica (LMP7, MECL1, i LMP2). Pri dozi od 56 mg/m<sup>2</sup>, u usporedbi s dozama od 15 do 20 mg/m<sup>2</sup>, povećanje inhibicije iznosilo je približno 8 % za podjedinicu LMP7, 23 % za podjedinicu MECL1 i 34 % za podjedinicu LMP2. Slična inhibicija proteasoma karfilzomibom postignuta je primjenom 2 do 10-minutne i 30-minutne infuzije za 2 doze (20 i 36 mg/m<sup>2</sup>) pri kojima je lijek testiran.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

*Kyprolis u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom u liječenju bolesnika s recidivirajućim multiplim mijelomom – ispitivanje PX-171-009 (ASPIRE)*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kyprolis procijenjene su u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju na 792 bolesnika s recidivirajućim multiplim mijelomom. U ispitivanju je procijenjeno kombinirano liječenje lijekom Kyprolis, lenalidomidom i deksametazonom naspram liječenja samo lenalidomidom i deksametazonom, uz randomizaciju 1:1.

Ovo ispitivanje procjenjivalo je lijek Kyprolis u početnoj dozi od 20 mg/m<sup>2</sup>, koja je povišena na 27 mg/m<sup>2</sup> 8. dana 1. ciklusa, primijenjena infuzijom u trajanju od 10 minuta, dvaput tjedno tijekom 3 od 4 tjedna. Kyprolis je primjenjivan maksimalno 18 ciklusa, osim ako primjena nije prekinuta ranije zbog progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Primjena lenalidomida i deksametazona mogla se nastaviti do progresije ili neprihvatljive toksičnosti.

Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici sa sljedećim: brzina klirensa kreatinina  $< 50$  ml/min, kongestivno zatajenje srca NYHA klase III do IV ili infarkt miokarda unutar posljednja 4 mjeseca, progresija bolesti tijekom liječenja režimom koji sadrži bortezomib, ili progresija bolesti tijekom prva tri mjeseca od inicijacije liječenja lenalidomidom i deksametazonom, ili progresija bolesti u bilo kojem trenutku liječenja lenalidomidom ili deksametazonom ako je to bila posljednja linija liječenja. Kriteriji podobnosti za ispitivanje omogućili su uključivanje u ispitivanje maloj podskupini bolesnika s mijelomom otpornim na bortezomib (n = 118) ili lenalidomid (n = 57). Uključeni ispitanici bili su definirani kao otporni na liječenje ako su ispunjavali jedan od sljedeća tri kriterija: izostanak odgovora ( $<$  minimalni odgovor) na bilo koji režim; progresija bolesti tijekom bilo kojeg režima; ili progresija bolesti unutar 60 dana od završetka bilo kojeg režima. Ovim ispitivanjem se nije procijenio omjer koristi i rizika u široj refraktornoj populaciji.

Status bolesti i ostale početne karakteristike bile su dobro uravnotežene između dvije skupine, uključujući dob (64 godine, u rasponu 31 – 91 godinu), spol (56 % žena), ECOG izvedbeni status (48 % s izvedbenim statusom 1), visokorizične genetičke mutacije koje uključuju genetičke podtipove t(4;14), t(14;16) ili delecija 17p u  $\geq 60$  % plazma stanica (13 %), genetičke mutacije nepoznatog rizika, što je uključivalo ispitanike s rezultatima koji nisu prikupljeni ili nisu analizirani (47 %) i početni ISS stadij bolesti III (20 %). Ispitanici su primili 1 do 3 prethodne linije liječenja (medijan 2), uključujući prethodno liječenje bortezomibom (66 %), talidomidom (44 %) i lenalidomidom (20 %).

Rezultati ispitivanja PX-171-009 sažeti su u tablici 7 i na slici 1 i slici 2.

**Tablica 7. Sažetak analize djelotvornosti u ispitivanju recidivirajućeg multiplog mijeloma PX-171-009**

	Kombinirano liječenje KRd	
	KRd skupina <sup>a</sup> (N = 396)	Rd skupina <sup>a</sup> (N = 396)
PFS u mjesecima, medijan (95% CI)	26,3 (23,3; 30,5)	17,6 (15,0; 20,6)
HR (95% CI); jednostrana p-vrijednost <sup>b</sup>	0,69 (0,57; 0,83); < 0,0001	
OS u mjesecima, medijan (95% CI)	48,3 (42,4; 52,8)	40,4 (33,6; 44,4)
HR (95% CI); jednostrana p-vrijednost <sup>b</sup>	0,79 (0,67; 0,95); 0,0045	
ORR, n (%)	345 (87,1)	264 (66,7)
sCR	56 (14,1)	17 (4,3)
CR	70 (17,7)	20 (5,1)
VGPR	151 (38,1)	123 (31,1)
PR	68 (17,2)	104 (26,3)
95% CI od ORR	83,4; 90,3	61,8; 71,3
Jednostrana p-vrijednost	< 0,0001	

KRd = Kyprolis, lenalidomid i deksametazon; Rd = lenalidomid i deksametazon; PFS (engl. *progression-free survival*) = preživljenje bez progresije bolesti; HR (engl. *hazard ratio*) = omjer hazarda; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; OS (engl. *overall survival*) = ukupno preživljenje; ORR (engl. *overall response rate*) = ukupna stopa odgovora; sCR (engl. *stringent complete response*) = striktni potpuni odgovor; CR (engl. *complete response*) = potpuni odgovor; VGPR (engl. *very good partial response*) = vrlo dobar djelomični odgovor; PR (engl. *partial response*) = djelomični odgovor; IMWG (engl. *International Myeloma Working Group*) = Međunarodna radna skupina za multipli mijelom; EBMT (engl. *European Blood and Marrow Transplantation*) = Europska grupa za transplantaciju krvi i koštane srži

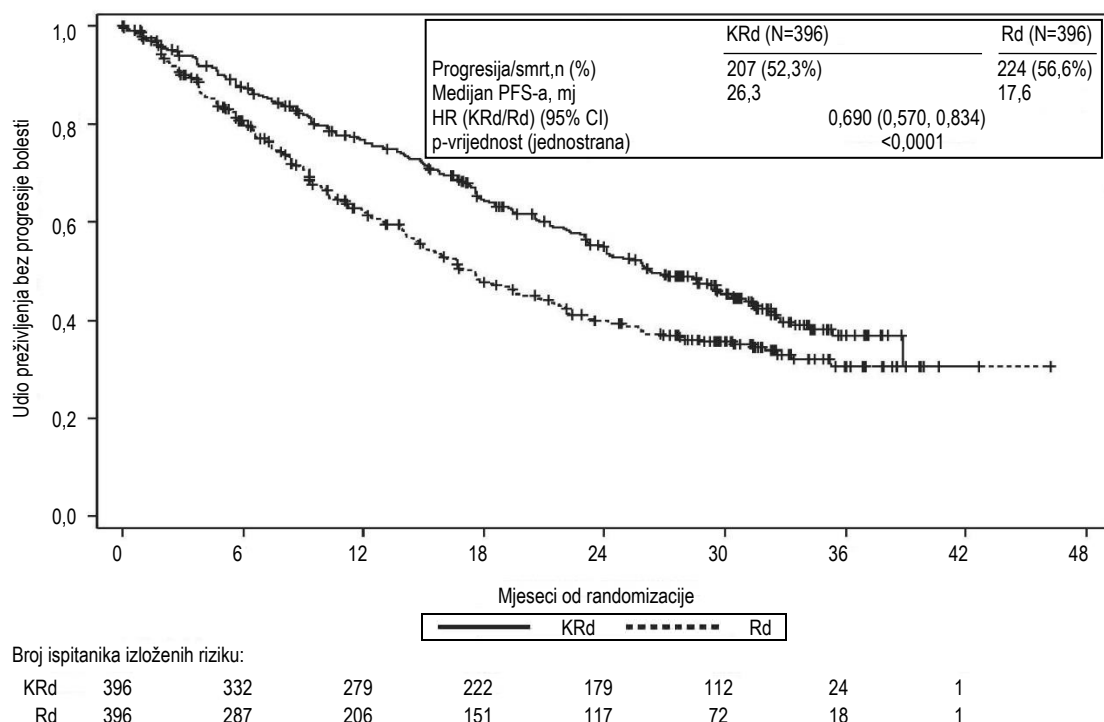
<sup>a</sup>. Kako je određeno od strane Neovisnog Nadzornog Odbora primjenom standardnih objektivnih IMWG/EBMT kriterija odgovora

<sup>b</sup>. Statistički značajno

U bolesnika unutar KRd (kombinacija lijeka Kyprolis, lenalidomida i deksametazona) skupine došlo je do poboljšanja u preživljenju bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) u usporedbi s onima u Rd (kombinacija lenalidomida i deksametazona) skupini (HR = 0,69 uz jednostranu p-vrijednost < 0,0001), što predstavlja poboljšanje od 45 % za PFS ili 31 %-tno smanjenje rizika od događaja određeno od strane Neovisnog Nadzornog Odbora (engl. *Independent Review Committee*, IRC) primjenom standardnih objektivnih IMWG/EBMT kriterija odgovora.

Korist KRd liječenja je za PFS dosljedno primijećena u svim podskupinama, uključujući i bolesnike u dobi od  $\geq 75$  godina (n = 96), bolesnike s genetičkim mutacijama visokog (n = 100) ili nepoznatog (n = 375) rizika i bolesnike s početnim klirensom kreatinina od 30 do < 50 ml/min (n = 56).

**Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti kod recidivirajućeg multiplog mijeloma<sup>a</sup>**



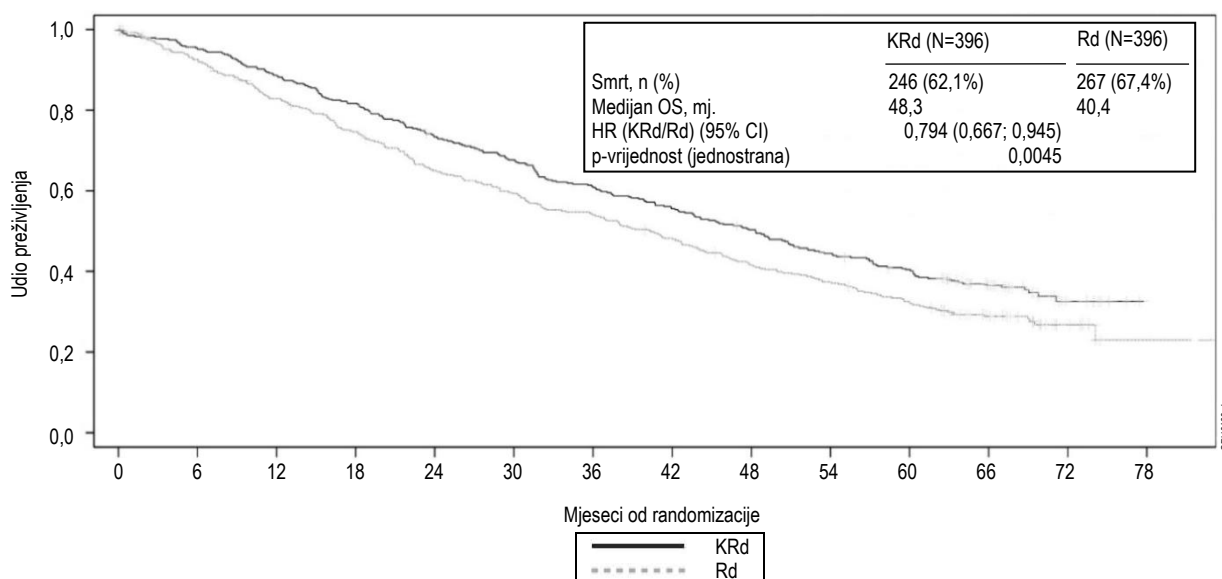
GRH0208HR v1

KRd = Kyprolis, lenalidomid i deksametazon; Rd = lenalidomid i deksametazon; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; HR = omjer hazarda; CI = interval pouzdanosti; IMWG = Međunarodna radna skupina za multipli mijelom; EBMT = Europska grupa za transplantaciju krvi i koštane srži; mj = mjeseci  
 Napomena: Odgovor i PD ishodi su određeni primjenom standardnih objektivnih IMWG/EBMT kriterija odgovora

<sup>a</sup>. Ispitivanje PX-171-009

Prethodno planirana analiza ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) je bila provedena nakon 246 smrti u skupini KRd i 267 smrti u skupini Rd. Medijan praćenja bio je oko 67 mjeseci. Statistički značajna prednost u OS-u opažena je u skupini KRd u usporedbi sa skupinom Rd. Bolesnici uključeni u skupinu KRd imali su 21 %-tno smanjenje rizika od smrti u usporedbi s onima uključenima u skupinu Rd (HR = 0,79; 95% CI: 0,67; 0,95; p-vrijednost = 0,0045). Kod bolesnika unutar KRd skupine, medijan OS-a poboljšao je za 7,9 mjeseci u usporedbi s onima u skupini Rd (vidjeti tablicu 7. i sliku 2).

**Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja sveukupnog preživljenja dobivenog analizom kod recidivirajućeg multiplog mijeloma<sup>a</sup>**



Broj ispitanika izloženih riziku:

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

KRd = Kyprolis, lenalidomid i deksametazon; Rd = lenalidomid i deksametazon; OS = ukupno preživljenje; HR = omjer hazarda; CI = interval pouzdanosti; mj = mjeseci

<sup>a</sup>. Ispitivanje PX-171-009

Bolesnici liječeni s KRd prijavili su poboljšanje općeg zdravstvenog statusa (engl. *Global Health Status*, GHS), uz više vrijednosti rezultata općeg zdravstvenog statusa i kvalitete života (GHS/QoL, od engl. *Quality of Life*) u usporedbi s Rd liječenjem kroz 18 ciklusa liječenja (jednostrana p-vrijednost bez korekcije za multiplicitet = 0,0001), kako je izmjereno pomoću EORTC QLQ-C30, upitnika koji je validiran za multipli mijelom.

*Kyprolis u kombinaciji s deksametazonom u liječenju bolesnika s recidivirajućim multiplim mijelomom – ispitivanje 2011-003 (ENDEAVOR)*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kyprolis procijenjene su u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 3 kombinacije lijeka Kyprolis i deksametazona (Kd) naspram kombinacije bortezomiba i deksametazona (Vd). Ukupno 929 bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili 1 do 3 linije liječenja uključeno je u ispitivanje i randomizirano (464 u Kd skupini; 465 u Vd skupini).

Ovo ispitivanje procijenilo je lijek Kyprolis u početnoj dozi od 20 mg/m<sup>2</sup>, koja je povišena na 56 mg/m<sup>2</sup> 8. dana 1. ciklusa, primijenjena infuzijom u trajanju od 30 minuta, dvaput tjedno tijekom 3 od 4 tjedna, do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Bolesnici koji su randomizirani u Vd skupinu bortezomib su mogli primiti ili intravenskim (n = 108) ili supkutanim (n = 357) putem. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici sa sljedećim: brzina klirensa kreatinina < 15 ml/min, kongestivno zatajenje srca NYHA klase III do IV, infarkt miokarda unutar posljednja 4 mjeseca ili oni s istisnom frakcijom lijevog ventrikula < 40 %. Kriteriji podobnosti za ispitivanje omogućili su i uključivanje bolesnika koji su prethodno liječeni karfilzomibom (n = 3) ili bortezomibom (n = 502), uz uvjet da su bolesnici imali barem djelomičan odgovor na prethodno liječenje inhibitorom proteasoma, da liječenje inhibitorom proteasoma nije bilo prekinuto zbog toksičnosti i da je od posljednje doze prošlo razdoblje od najmanje 6 mjeseci u kojem nisu primali inhibitor proteasoma.



Demografske i početne karakteristike u ispitivanju 2011-003 bile su dobro uravnotežene između dvije skupine, uključujući prethodno liječenje bortezomibom (54 %), prethodno liječenje lenalidomidom (38 %), bez odgovora na liječenje lenalidomidom (25 %), dob (65 godina, raspon od 30 – 89 godina), spol (51 % muškarci), ECOG izvedbeni status (45 % s izvedbenim statusom 1), visokorizične genetičke mutacije koje uključuju genetičke podtipove t(4;14) ili t(14;16) u 10 % ili više provjerenih plazma stanica, ili delecija 17p u  $\geq 20$  % plazma stanica (23 %), genetičke mutacije nepoznatog rizika što je uključivalo ispitanike s rezultatima koji nisu prikupljeni ili nisu analizirani (9 %) i početni ISS stadij bolesti III (24 %).

Rezultati ispitivanja 2011-003 sažeti su u tablici 8.

**Tablica 8. Sažetak analize djelotvornosti u ispitivanju recidivirajućeg multiplog mijeloma 2011-003**

	<b>Kd skupina (N = 464)</b>	<b>Vd skupina (N = 465)</b>
PFS u mjesecima, medijan (95% CI) <sup>a</sup>	18,7 (15,6; NP)	9,4 (8,4; 10,4)
HR (95% CI); jednostrana p-vrijednost <sup>b</sup>	0,533 (0,44; 0,65); < 0,0001	
Ukupno preživljenje u mjesecima, medijan (95% CI)	47,6 (42,5; NP)	40,0 (32,6; 42,3)
HR (95% CI); jednostrana p-vrijednost <sup>b</sup>	0,791 (0,65; 0,96); 0,010	
ORR n (%) <sup>a, c</sup>	357 (76,9)	291 (62,6)
≥ CR <sup>d</sup>	58 (12,5)	29 (6,2)
≥ VGPR <sup>e</sup>	252 (54,3)	133 (28,6)
95% CI od ORR	72,8; 80,7	58,0; 67,0
Jednostrana p-vrijednost <sup>b</sup>	< 0,0001	

Kd = Kyprolis i deksametazon; Vd = bortezomib i deksametazon; CI = interval pouzdanosti; NP = nije procjenjivo; HR = omjer hazarda; ORR = ukupna stopa odgovora; CR = potpuni odgovor; VGPR = vrlo dobar djelomični odgovor

<sup>a</sup>. Te mjere ishoda odredio je Neovisni Nadzorni Odbor

<sup>b</sup>. Statistički značajno

<sup>c</sup>. Ukupni odgovor definiran je kao postizanje najboljeg ukupnog odgovora za PR, VGPR, CR ili sCR

<sup>d</sup>. Statistički značajno, jednostrana p-vrijednost = 0,0005

<sup>e</sup>. Statistički značajno, jednostrana p-vrijednost = 0,0001

Ispitivanje je pokazalo značajno poboljšanje PFS-a u bolesnika u Kd skupini u usporedbi s onima u Vd skupini (HR: 0,53, 95% CI: 0,44; 0,65 [p-vrijednost < 0,0001]) (vidjeti sliku 3).

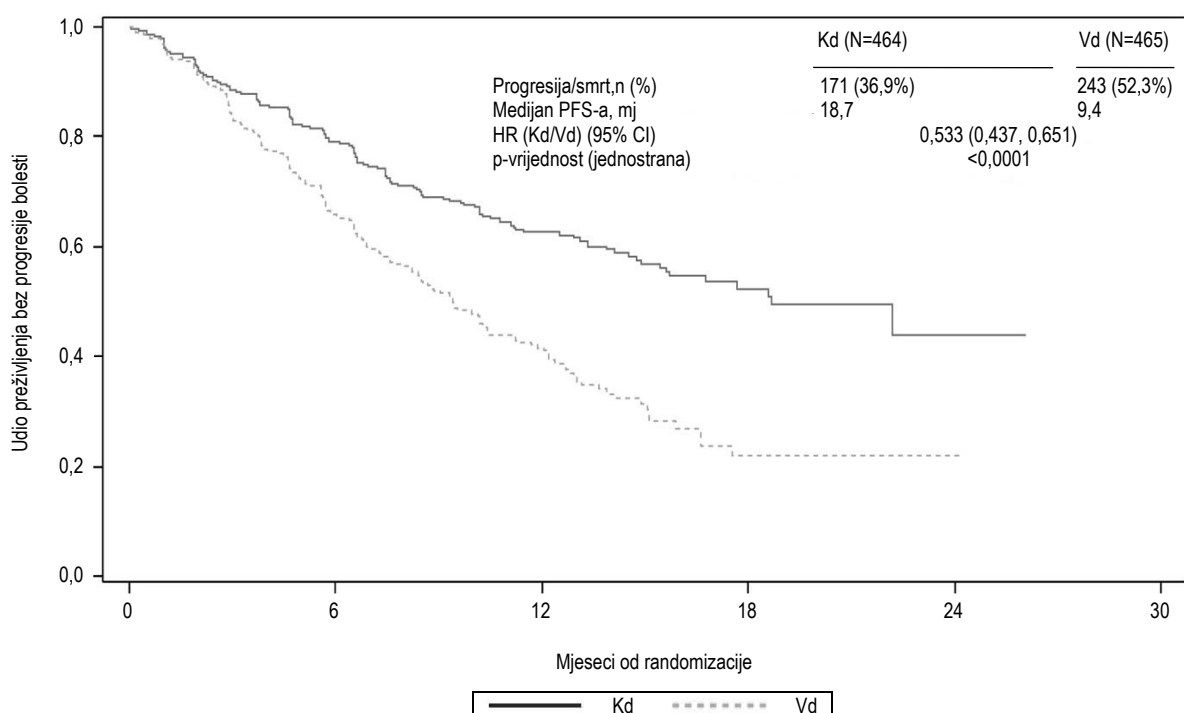
Slični rezultati PFS-a opaženi su u bolesnika koji su bili prethodno liječeni bortezomibom (HR 0,56, 95% CI: 0,44; 0,73) i bolesnika koji nisu bili prethodno liječeni bortezomibom (HR 0,48, 95% CI: 0,36; 0,66).

Korist Kd liječenja je za PFS dosljedno primijećena u svim podskupinama, uključujući i bolesnike u dobi od  $\geq 75$  godina (n = 143), bolesnike s genetičkim mutacijama visokog rizika (n = 210) i bolesnike s početnim klirensom kreatinina od 30 do < 50 ml/min (n = 128).

U bolesnika koji su prethodno liječeni bortezomibom (54 %), medijan PFS-a bio je 15,6 mjeseci za Kd skupinu naspram 8,1 mjeseci za Vd skupinu (HR = 0,56, 95% CI: 0,44; 0,73), vrijednost ORR bila je 71,2 % naspram 60,3 %.

U bolesnika koji su prethodno liječeni lenalidomidom (38 %), medijan PFS-a bio je 12,9 mjeseci za Kd skupinu naspram 7,3 mjeseci za Vd skupinu (HR = 0,69, 95% CI: 0,52; 0,92), vrijednost ORR-a bila je 70,1 % naspram 59,3 %. U bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje lenalidomidom (25 %), medijan PFS-a bio je 8,6 mjeseci za Kd skupinu naspram 6,6 mjeseci za Vd skupinu (HR = 0,80, 95% CI: 0,57; 1,11), vrijednost ORR-a bila je 61,9 % naspram 54,9 %.

**Slika 3. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti određenog od strane Neovisnog Nadzornog Odbora (populacija s namjerom liječenja) u ispitivanju 2011-003**



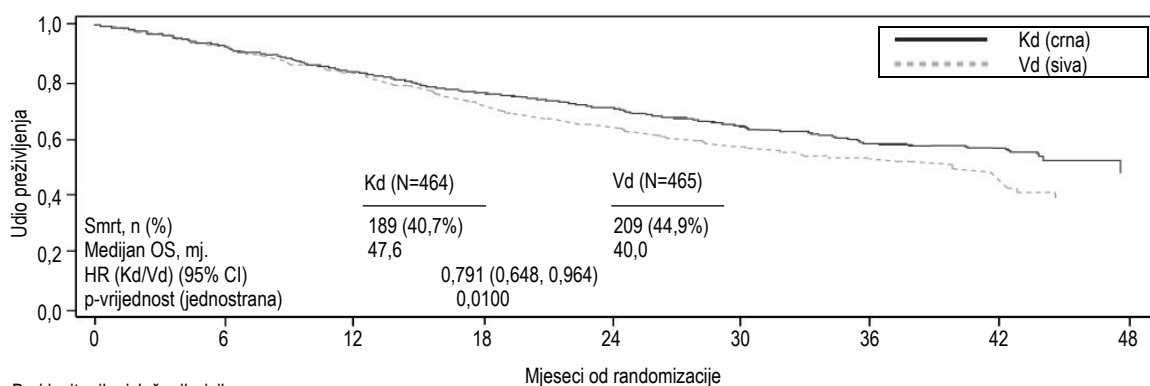
Broj ispitanika izloženih riziku:

Kd	464	331	144	41	4	0
Vd	465	252	81	12	1	0

Kd = Kyprolis i deksametazon; Vd = bortezomib i deksametazon; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; mj = mjeseci; HR = omjer hazarda; CI = interval pouzdanosti

Prethodno planirana druga interim OS analiza učinjena je nakon 189 smrtnih slučajeva u Kd skupini i 209 smrtnih slučajeva u Vd skupini. U vrijeme analize, registrirano je 80 % ciljanih događaja. Medijan praćenja je približno bio 37 mjeseci. Statistički značajna prednost u OS-u bila je opažena kod bolesnika u Kd skupini u usporedbi s bolesnicima u Vd skupini (HR = 0,791; 95 % CI: 0,65; 0,96; p-vrijednost = 0,010) (vidjeti sliku 4).

**Slika 4. Kaplan-Meierova krivulja sveukupnog preživljenja dobivenog analizom kod recidivirajućeg multiplog mijeloma u ispitivanju 2011-003**



Broj ispitanika izloženih riziku:

Kd	464	423	373	335	308	270	162	66	10
Vd	465	402	351	293	256	228	140	39	5

Kd = Kyprolis i deksametazon; Vd = bortezomib i deksametazon; OS = ukupno preživljenje; mj = mjeseci; HR = omjer hazarda; CI = interval pouzdanosti

*Kyprolis u kombinaciji s daratumumabom i deksametazonom u liječenju bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim multiplim mijelomom – ispitivanje 20160275 (CANDOR)*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kyprolis procijenjene su u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju superiornosti faze 3 kombinacije lijeka Kyprolis s daratumumabom i deksametazonom (KdD) naspram kombinacije lijeka Kyprolis s deksametazonom (Kd). Ukupno 466 bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili 1 do 3 linije liječenja uključeno je u ispitivanje i randomizirano u odnosu 2:1 (312 u KdD skupini i 154 u Kd skupini).

U KdD i Kd skupini lijek Kyprolis procijenjen je u početnoj dozi od 20 mg/m<sup>2</sup>, koja je povišena na 56 mg/m<sup>2</sup> 8. dana 1. ciklusa, primijenjena infuzijom u trajanju od 30 minuta, dvaput tjedno tijekom 3 od 4 tjedna.

Iz ispitivanja su isključeni bolesnici sa sljedećim stanjima: poznata umjerena ili teška trajna astma u posljednje 2 godine, poznata kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) s FEV1 < 50 % predviđene normalne vrijednosti, aktivno kongestivno zatajenje srca.

Demografske i početne karakteristike uglavnom su bile uravnotežene između dvije skupine, uključujući spol (57,5 % muškaraca), rasu (78,5 % bijele rase), dob (64 godine, u rasponu od 29-84 godine), prethodno liječenje bortezomibom (90 %), bez odgovora na liječenje bortezomibom (29 %), visokorizične genetičke mutacije koje uključuju genetičke podtipove t(4;14), t(14;16), ili deleciju 17p (16 %) i genetičke mutacije nepoznatog rizika, što je uključivalo ispitanike s rezultatima koji nisu završeni, nisu uspješni ili nedovoljne količine (51 %). Manji udio ispitanika bio je u dobi od ≥ 75 godina u KdD skupini (9,0 %) nego u Kd skupini (14,3 %). Ispitanici su primili medijan (raspon) od 2,0 (1 do 4) prethodnih linija liječenja. Veći postotak ispitanika imao je prethodnu transplantaciju u KdD skupini (62,5 %) u usporedbi s Kd skupinom (48,7 %). Samo je 1 bolesnik u KdD skupini primao prethodnu terapiju monoklonalnim anti-CD38 protutijelima.

Rezultati ispitivanja 20160275 sažeti su u tablici 9 i na slici 5 i slici 6.

**Tablica 9. Sažetak analize djelotvornosti u ispitivanju 20160275**

	<b>KdD skupina (N = 312)</b>	<b>Kd skupina (N = 154)</b>
PFS u mjesecima, medijan (95% CI) <sup>a</sup>	NP (NP; NP)	15,8 (12,1; NP)
HR (95% CI); jednostrana p-vrijednost <sup>b</sup>	0,630 (0,464; 0,854); 0,0014	
ORR (%) (95% CI) <sup>a, c</sup>	84,3 (79,8; 88,1)	74,7 (67,0; 81,3)
Kategorija odgovora, n(%)		
N s odgovorima	263	115
CR	89 (28,5)	16 (10,4)
MRD [-] CR	43 (13,8)	5 (3,2)
VGPR	127 (40,7)	59 (38,3)
PR	47 (15,1)	40 (26,0)
Omjer izgleda	1,925 (1,184; 3,129)	
Jednostrana p-vrijednost <sup>b</sup>	0,0040	
MRD[-]CR nakon 12 mjeseci	12,5 (9,0; 16,7)	1,3 (0,2; 4,6)
Omjer izgleda	11,329 (2,703; 47,476)	
Jednostrana p-vrijednost <sup>b</sup>	< 0,0001	

KdD = Kyprolis s deksametazonom i daratumumabom; Kd = Kyprolis s deksametazonom; CI = interval pouzdanosti; NP = nije procjenjivo; HR = omjer hazarda; ORR = ukupna stopa odgovora; CR = potpuni

odgovor; VGPR = vrlo dobar djelomični odgovor; MRD[-]CR = potpuni odgovor s negativnom (ili nikakvom) minimalnom rezidualnom bolešću

a. Te mjere ishoda odredio je Neovisni Nadzorni Odbor primjenom IMWG kriterija odgovora.

b. Statistički značajno

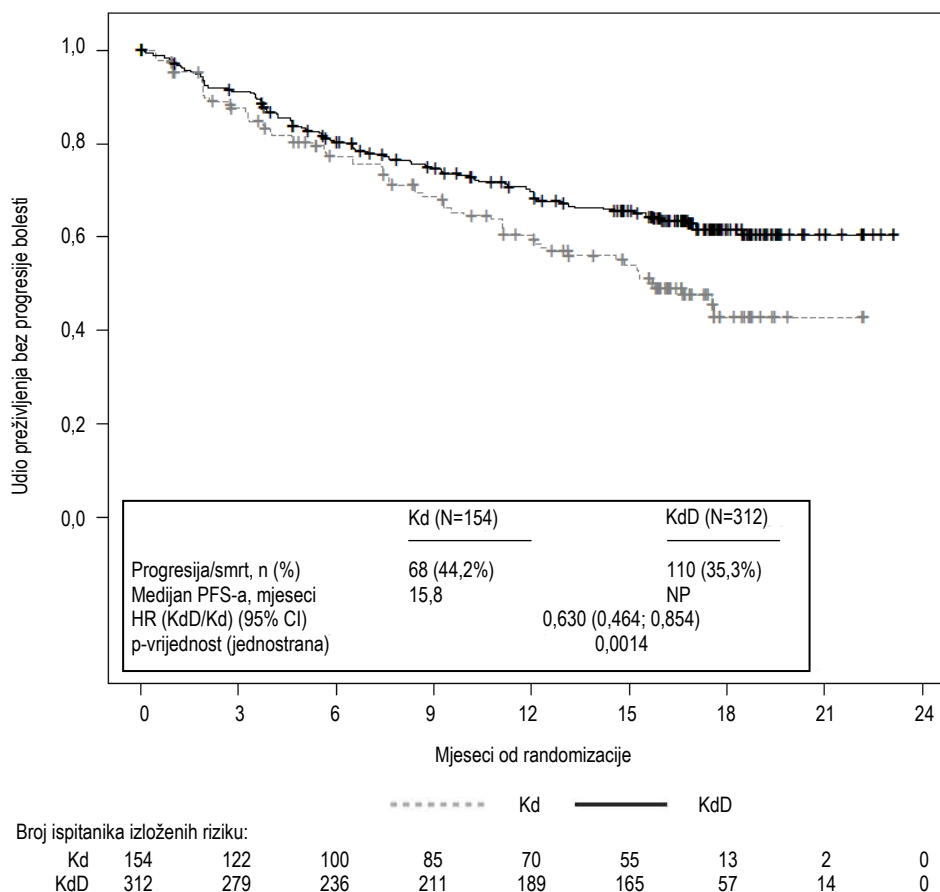
c. Ukupni odgovor definiran je kao postizanje najboljeg ukupnog odgovora za PR, VGPR, CR ili bolje.

Ispitivanje je pokazalo poboljšanje PFS-a u KdD skupini u usporedbi s Kd skupinom (omjer hazarda [HR] = 0,630; 95% CI: 0,464; 0,854; p=0,0014), što predstavlja smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti od 37 % u bolesnika liječenih KdD-om. U vrijeme primarne analize PFS-a, medijan PFS-a nije bio procjenjiv za KdD skupinu i bio je 15,8 mjeseci u Kd skupini.

U bolesnika koji su prethodno liječeni lenalidomidom (42,3 %), medijan PFS-a nije bio procjenjiv za KdD skupinu naspram 12,1 mjeseci za Kd skupinu (HR = 0,52, 95% CI: 0,34; 0,80), vrijednost ORR-a bila je 78,9 % naspram 74,3 % (OR=1,29, 95% CI: 0,65; 2,54) i MRD[-]CR nakon 12 mjeseci bio je 11,4 % naspram 0,0 % (OR=NP, 95% CI: NP; NP). U bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje lenalidomidom (33 %), medijan PFS-a nije bio procjenjiv za KdD skupinu naspram 11,1 mjeseci za Kd skupinu (HR = 0,45, 95% CI: 0,28; 0,74), vrijednost ORR-a bila je 79,8 % naspram 72,7 % (OR=1,48, 95% CI: 0,69; 3,20) i MRD[-]CR nakon 12 mjeseci bio je 13,1 % naspram 0,0 % (OR=NP, 95% CI: NP; NP).

Dostupni su ograničeni podaci o starijim bolesnicima (u dobi od  $\geq 75$  godina). Ukupno je 43 bolesnika starijih od 75 godina bilo uključeno u ispitivanje 20160275 (25 bolesnika u KdD skupini i 18 bolesnika u Kd skupini). Opažen je HR od 1,459 (95% CI: 0,504; 4,223) u PFS-u. Rizik od smrtonosnih štetnih događaja nastalih tijekom liječenja bio je veći među ispitanicima u dobi od  $\geq 65$  godina (vidjeti dio 4.8). Potreban je oprez kada se KdD primjenjuje u bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina nakon pažljivog razmatranja potencijalnih koristi i rizika na pojedinačnoj osnovi.

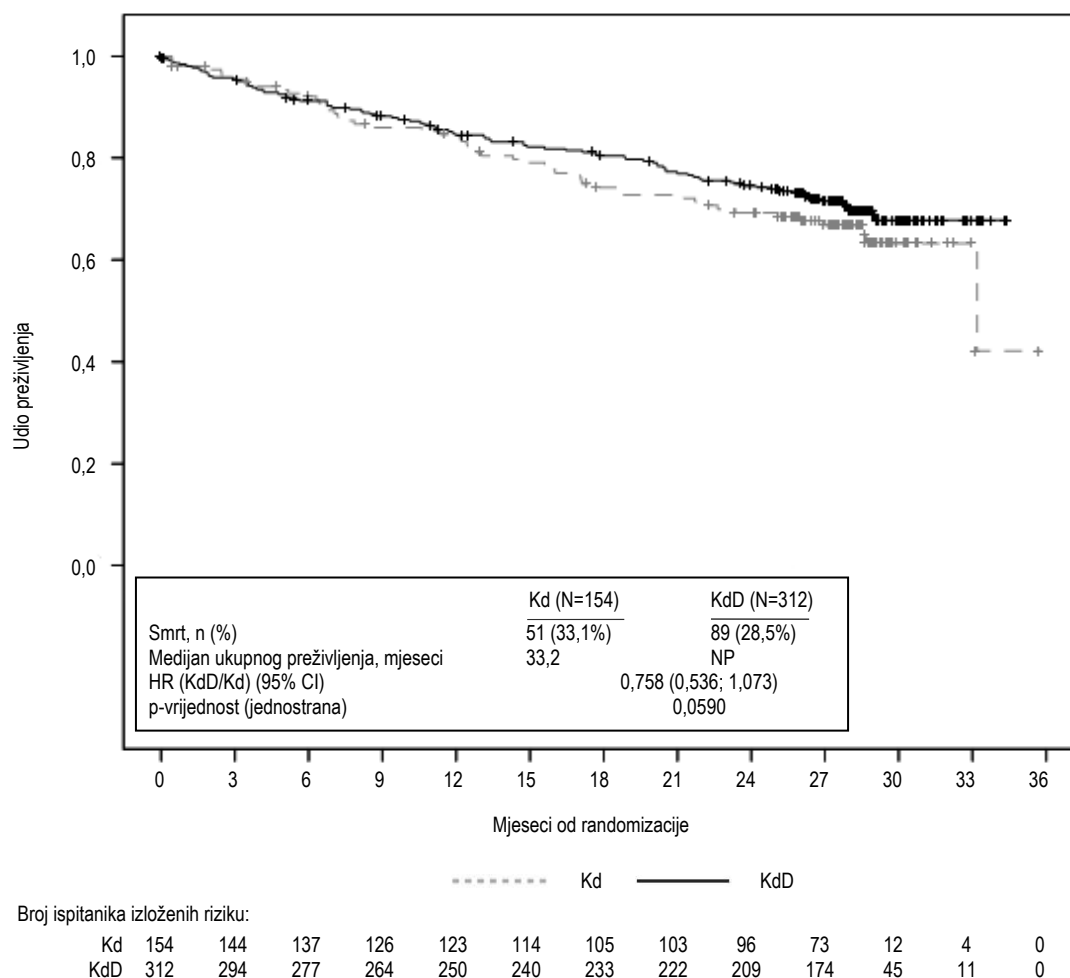
**Slika 5. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (populacija s namjerom liječenja) određenog od strane Neovisnog Nadzornog Odbora u ispitivanju 20160275**



ORR je bio 84,3 % za bolesnike u KdD skupini i 74,7% u Kd skupini (vidjeti tablicu 9). Medijan trajanja odgovora nije bio procjenjiv za KdD skupinu i iznosio je 16,6 mjeseci (13,9; NP) za Kd skupinu. Medijan vremena za odgovor bio je 1,0 (1, 14) mjeseci za KdD skupinu i 1,0 (1, 10) mjeseci za Kd skupinu.

Prethodno planirana interim analiza OS-a učinjena je otprilike 36 mjeseci nakon uključivanja prvog ispitanika. Medijan praćenja je bio približno 28 mjeseci. Podaci o ukupnom preživljenju (vidjeti sliku 6) nisu bili spremni u vrijeme analize, međutim, postojao je trend prema dužem OS-u u KdD skupini u usporedbi s Kd skupinom.

**Slika 6. Kaplan-Meierova krivulja sveukupnog preživljenja u ispitivanju 20160275**



### *Monoterapija lijekom Kyprolis u bolesnika s recidivirajućim i refraktornim multiplim mijelomom*

U bolesnika s recidivirajućim i refraktornim multiplim mijelomom ostvareno je dodatno kliničko iskustvo u monoterapiji lijekom Kyprolis. Ispitivanje PX-171-011 je bilo otvoreno randomizirano ispitivanje faze 3 (N = 315; potrebna izloženost do  $\geq 3$  prethodna liječenja). Bolesnici koji su bili uključeni u ispitivanje PX-171-011 bili su prethodno pod jačim liječenjem i imali su slabiju funkciju organa i koštane srži u usporedbi s bolesnicima uključenima u ispitivanje PX-171-009. U ispitivanju PX-171-011 procijenjena je monoterapija lijekom Kyprolis u odnosu na kontrolnu skupinu (kortikosteridi i ciklofosamid). Ispitivanje nije postiglo svoj primarni ishod djelotvornosti dokazivanja superiornosti monoterapije lijekom Kyprolis u odnosu na aktivnu kontrolnu skupinu s obzirom na ukupno preživljenje (HR = 0,975 [95% CI: 0,760; 1,249]). Ispitivanje PX-171-003A1 bilo je ispitivanje faze 2 s jednom skupinom (N = 266; potrebna izloženost do  $\geq 2$  prethodna liječenja), koje je postiglo svoj primarni ishod djelotvornosti IRC-procijenjenog ORR-a (22,9 %).

## Elektrofiziologija srca

Procjena mogućih učinaka karfilzomiba na funkciju srca provedena je analizom centralnog slijepog očitavanja trostrukog EKG-a u 154 ispitanika s uznapredovalom malignom bolesti, uključujući multipli mijelom. Učinak karfilzomiba na repolarizaciju srca, koristeći QT interval s Fridericia korekcijom (QTcF interval) i analiza povezanosti koncentracije i QTc intervala ne pokazuje jasan signal bilo kojeg učinka povezanog s dozom. Gornja granica jednostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti (CI) za predviđeni učinak na QTcF pri  $C_{max}$  bila je 4,8 ms. Uz Bazettovu korekciju (QTcB interval), gornja granica jednostranog intervala pouzdanosti od 95 % za predviđeni učinak na QTcB pri  $C_{max}$  bila je 5,9 ms.

## Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Kyprolis u svim podskupinama pedijatrijske populacije u multiplom mijelomu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Vrijednosti  $C_{max}$  odnosno AUC su, nakon 2 do 10-minutne intravenske infuzije doze od 27 mg/m<sup>2</sup> iznosile 4232 ng/ml odnosno 379 ng•h/ml. Nakon opetovane primjene lijeka Kyprolis u dozama od 15 i 20 mg/m<sup>2</sup>, sistemska izloženost (AUC) i poluživot su bili slični 1. i 15. ili 16. dana u 1. ciklusu, što upućuje da nije bilo sistemske akumulacije karfilzomiba. Pri dozama između 20 i 56 mg/m<sup>2</sup> došlo je do povećanja izloženosti ovisnog o dozi.

Infuzija u trajanju od 30 minuta rezultirala je sličnim vrijednostima poluvijeka i AUC, ali 2 do 3 puta nižom vrijednosti  $C_{max}$  u usporedbi s onom opaženom za 2 do 10-minutnu infuziju iste doze. Nakon 30-minutne infuzije doze od 56 mg/m<sup>2</sup>, vrijednost AUC (948 ng•h/ml) bila je približno 2,5 puta veća od one opažene za dozu od 27 mg/m<sup>2</sup>, dok je vrijednost  $C_{max}$  (2079 ng/ml) bila niža u usporedbi s onom za dozu od 27 mg/m<sup>2</sup> tijekom 2 do 10-minutne infuzije.

### Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže za karfilzomib u dozi od 20 mg/m<sup>2</sup> bila je 28 l. U *in vitro* testovima, vezanje karfilzomiba na proteine u humanoj plazmi bilo je u prosjeku 97 % za koncentracije u rasponu od 0,4 do 4 mikromola.

### Biotransformacija

Karfilzomib se brzo i opsežno metabolizirao. Prevladavajući razgradni produkti mjereni u humanoj plazmi i urinu te nastali *in vitro* putem aktivnosti ljudskih hepatocita bili su peptidni fragmenti i diol karfilzomiba, što upućuje na to da su glavni putevi metabolizma cijepanje peptidazama i hidroliza epoksida. Mehanizmi posredovani citokromom P450 imali su neznatnu ulogu u sveukupnom metabolizmu karfilzomiba. Razgradni produkti nemaju nikakvu poznatu biološku aktivnost.

### Eliminacija

Nakon intravenske primjene doza od  $\geq 15$  mg/m<sup>2</sup>, karfilzomib se brzo eliminirao iz sistemske cirkulacije, s poluživotom od  $\leq 1$  sat na 1. dan 1. ciklusa. Sistemski klirens bio je u rasponu od 151 do 263 l/sat i nadilazio je protok krvi u jetri, što upućuje da se karfilzomib uvelike eliminira van jetre. Karfilzomib se primarno eliminira metaboličkim putevima uz naknadnu ekskreciju razgradnih produkata u urinu.

## Posebne populacije

Analize populacijske farmakokinetike ukazuju da ne postoji utjecaj dobi, spola ili rase na farmakokinetiku karfilzomiba.

## Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetičko ispitivanje procijenilo je 33 bolesnika s recidivirajućim ili progresivnim uznapredovalim malignim oboljenjima (solidni tumori:  $n = 31$  ili hematološke maligne bolesti:  $n = 2$ ) koji su imali normalnu funkciju jetre (bilirubin  $\leq$  gornje granice normale [GGN]; aspartat aminotransferaza [AST]  $\leq$  GGN,  $n = 10$ ), blago oštećenje funkcije jetre (bilirubin  $> 1 - 1,5 \times$  GGN ili AST  $>$  GGN ali bilirubin  $\leq$  GGN,  $n = 14$ ) ili umjereno oštećenje funkcije jetre (bilirubin  $> 1,5 - 3 \times$  GGN, bilo koja vrijednost AST,  $n = 9$ ). Farmakokinetika karfilzomiba nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin  $> 3 \times$  GGN i bilo koja vrijednost AST). Kyprolis je, kao monoterapija, primijenjen intravenski tijekom 30 minuta u dozi od 20 mg/m<sup>2</sup> 1. i 2. dan, te u dozi od 27 mg/m<sup>2</sup> 8., 9., 15. i 16. dan 1. ciklusa. Ako su to podnosili, bolesnici su na početku 2. ciklusa primili dozu od 56 mg/m<sup>2</sup>. Početni status funkcije jetre nije imao znatan utjecaj na ukupnu sistemska izloženost (AUC<sub>last</sub>) karfilzomiba nakon jednokratne ili opetovane primjene (omjer geometrijskih sredina za AUC<sub>last</sub> pri dozi od 27 mg/m<sup>2</sup> 16. dan u 1. ciklusu iznosio je 144,4 % za blago oštećenje funkcije jetre naspram normalne funkcije jetre odnosno 126,1 % za umjereno oštećenje funkcije jetre naspram normalne funkcije jetre; dok je pri dozi od 56 mg/m<sup>2</sup> 1. dan 2. ciklusa iznosio 144,7 % odnosno 121,1 %). Međutim, u bolesnika s blagim ili umjerenim početnim oštećenjem funkcije jetre, koji su svi imali solidne tumore, postojala je veća incidencija abnormalnosti jetrene funkcije, nuspojava stupnja  $\geq 3$  i ozbiljnih nuspojava, u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2).

## Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika karfilzomiba ispitivana je u dva ciljana ispitivanja oštećenja funkcije bubrega.

Prvo ispitivanje provedeno je na 50 bolesnika s multiplim mijelomom koji su imali normalnu funkciju bubrega (CrCL  $> 80$  ml/min,  $n = 12$ ), blago (CrCL  $50 - 80$  ml/min,  $n = 12$ ), umjereno (CrCL  $30 - 49$  ml/min,  $n = 10$ ) ili teško oštećenje funkcije bubrega (CrCL  $< 30$  ml/min,  $n = 8$ ), te koji su bili na kroničnoj dijalizi ( $n = 8$ ). Kyprolis je, kao monoterapija, primijenjen intravenski tijekom 2 do 10 minuta u dozama do 20 mg/m<sup>2</sup>. Farmakokinetički podaci su od bolesnika prikupljeni nakon primjene doze od 15 mg/m<sup>2</sup> u 1. ciklusu i nakon primjene doze od 20 mg/m<sup>2</sup> u 2. ciklusu. Drugo ispitivanje provedeno je na 23 bolesnika s recidivirajućim multiplim mijelomom koji su imali klirens kreatinina  $\geq 75$  ml/min ( $n = 13$ ) i bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (ZSBB) kojima je potrebna dijaliza ( $n = 10$ ). Farmakokinetički podaci su od bolesnika prikupljeni nakon primjene doze od 27 mg/m<sup>2</sup> u obliku 30 minutne infuzije 16. dan 1. ciklusa i nakon primjene doze od 56 mg/m<sup>2</sup> 1. dan 2. ciklusa.

Rezultati iz oba ispitivanja pokazuju da status funkcije bubrega nije imao znatan utjecaj na izloženost karfilzomiba nakon jednokratne ili opetovane primjene. Omjer geometrijskih sredina za AUC<sub>last</sub> pri dozi od 15 mg/m<sup>2</sup> 1. dana 1. ciklusa iznosio je 124,36 % za blago, 111,07 % za umjereno i 84,73 % za teško oštećenje funkcije bubrega, te 121,72 % za kroničnu dijalizu, naspram normalne funkcije bubrega. Omjer geometrijskih sredina za AUC<sub>last</sub> iznosio je 139,72 % pri dozi od 27 mg/m<sup>2</sup> 16. dana 1. ciklusa odnosno 132,75 % pri dozi od 56 mg/m<sup>2</sup> 1. dana 2. ciklusa za ZSBB naspram normalne funkcije bubrega. U prvom ispitivanju M14 metabolit, peptidni fragment i najobilniji metabolit u cirkulaciji, povećao se dvaput u bolesnika s umjerenim i tripit u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, i sedam puta u bolesnika kojima je bila potrebna dijaliza (temeljeno na AUC<sub>last</sub>). U drugom ispitivanju, izloženost za M14 je bila veća (otprilike četiri puta više) u ispitanika sa ZSBB-om nego u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. Ovaj metabolit nema poznate biološke aktivnosti. Ozbiljni štetni događaji povezani s pogoršanjem funkcije bubrega bili su češći u ispitanika s početnim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Karfilzomib je bio klastogen u *in vitro* testu kromosomskih aberacija u limfocitima periferne krvi. Karfilzomib nije bio mutagen u *in vitro* testu reverznih mutacija kod bakterija (Amesov test) i nije bio klastogen u *in vivo* mikronukleus testu na stanicama koštane srži miševa.

U majmuna u kojih je primijenjena jednokratna intravenska bolus doza karfilzomiba od 3 mg/kg (što odgovara 36 mg/m<sup>2</sup> i slično je preporučenoj dozi od 27 mg/m<sup>2</sup> u ljudi, koja se temelji na BSA-i) došlo je do hipotenzije, ubrzanog rada srca i povišene razine troponina T u serumu. Opetovana intravenska bolus primjena karfilzomiba pri  $\geq 2$  mg/kg/dozi u štakora i pri 2 mg/kg/dozi u majmuna, uz raspored doziranja sličan onome koji se koristi u klinički, rezultirala je smrtnim ishodima koji su bili posljedica toksičnosti u kardiovaskularnom (zatajenje srca, fibroza srca, nakupljanje tekućine u perikardu, krvarenje/degeneracija srca), probavnom (nekroza/krvarenje), bubrežnom (glomerulonefropatija, nekroza tubula, oštećenje funkcije) i plućnom (krvarenje/upala) sustavu. Doza od 2 mg/kg/dozi u štakora odgovara otprilike polovici preporučene doze od 27 mg/m<sup>2</sup> u ljudi, koja se temelji na BSA-i. Najviša doza koja nije bila teško toksična, od 0,5 mg/kg, u majmuna je rezultirala intersticijskom upalom u bubrežima, uz blagu glomerulopatiju i blagu upalu srca. Ovi su rezultati prijavljeni pri dozi od 6 mg/m<sup>2</sup>, što je manje od preporučene doze od 27 mg/m<sup>2</sup> u ljudi.

Nisu provedena ispitivanja plodnosti s karfilzomibom. Nije zapažen učinak na reproduktivna tkiva tijekom ispitivanja toksičnosti uz opetovano doziranje u štakora i majmuna kroz period od 28 dana ili u ispitivanjima kronične toksičnosti u štakora u trajanju od 6 te u majmuna u trajanju od 9 mjeseci. Karfilzomib je uzrokovao embrio-fetalnu toksičnost u gravidnih ženki kunića pri dozama koje su bile niže nego u bolesnika koji su primali preporučenu dozu. Karfilzomib primijenjen u gravidnih ženki štakora tijekom perioda organogeneze nije bio teratogen pri dozama do 2 mg/kg/dan, što je otprilike polovica preporučene doze od 27 mg/m<sup>2</sup> u ljudi, koja se temelji na BSA-i.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev sulfobutyleter betadeks  
Bezvodna citratna kiselina (E330)  
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Kyprolis prašak za otopinu za infuziju se ne smije miješati s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekciju.

### 6.3 Rok valjanosti

Bočica s praškom (neotvorena)

3 godine.

Rekonstituirana otopina

Kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituiranih otopina za primjenu u bočici, štrcaljki ili vrećici za infuziju dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi 2°C – 8°C ili tijekom 4 sata na temperaturi od 25°C. Vrijeme proteklo između rekonstitucije i primjene ne smije biti duže od 24 h.



S mikrobiološkog gledišta, lijek se treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka za primjenu odgovornost su korisnika i ne bi smjeli prelaziti 24 sata pri 2°C – 8°C.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

##### Kyprolis 10 mg prašak za otopinu za infuziju

Prozirna staklena bočica (staklo tipa I) od 10 ml, zatvorena elastomernim čepom obloženim fluoropolimerom i aluminijskim prstenom sa svijetloplavom plastičnom *flip-off* kapičicom.

##### Kyprolis 30 mg prašak za otopinu za infuziju

Prozirna staklena bočica (staklo tipa I) od 30 ml, zatvorena elastomernim čepom obloženim fluoropolimerom i aluminijskim prstenom s narančastom plastičnom *flip-off* kapičicom.

##### Kyprolis 60 mg prašak za otopinu za infuziju

Prozirna staklena bočica (staklo tipa I) od 50 ml, zatvorena elastomernim čepom obloženim fluoropolimerom i aluminijskim prstenom s ljubičastom plastičnom *flip-off* kapičicom.

Veličina pakiranja od jedne bočice.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

##### Opće mjere opreza

Karfilzomib je citotoksičan. Stoga je potreban oprez tijekom rukovanja i pripreme lijeka Kyprolis. Preporučuje se nošenje rukavica i druge zaštitne opreme.

##### Rekonstitucija i priprema za intravensku primjenu

Bočice lijeka Kyprolis ne sadrže antimikrobne konzervanse i namijenjene su isključivo za jednokratnu primjenu. Nužno je pridržavati se odgovarajuće aseptičke tehnike.

Rekonstituirana otopina sadrži karfilzomib u koncentraciji od 2 mg/ml. Prije rekonstitucije pročitajte cijele upute za pripremu:

1. Izračunajte dozu ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) i broj potrebnih bočica lijeka Kyprolis temeljem površine tijela bolesnika prije početka liječenja. U bolesnika s BSA-om većom od  $2,2 \text{ m}^2$  treba se primijeniti doza koja odgovara BSA-i od  $2,2 \text{ m}^2$ . Prilagodba doze nije potrebna za promjene tjelesne težine  $\leq 20 \%$ .
2. Neposredno prije primjene izvadite bočicu iz hladnjaka.
3. Upotrijebite samo iglu veličine 21G ili više G (0,8 mm ili manjeg vanjskog promjera igle) da rekonstituirate svaku bočicu u aseptičkim uvjetima sporim ubrizgavanjem 5 ml (za bočicu od 10 mg), 15 ml (za bočicu od 30 mg) ili 29 ml (za bočicu od 60 mg) sterilne vode za injekcije kroz čep i usmjeravajući otopinu na UNUTRAŠNJU STIJENKU BOČICE kako biste minimizirali stvaranje pjene.

4. Nježno vrtite i/ili sporo preokrećite bočicu otprilike 1 minutu ili do potpunog otapanja. NE TRESITE. Ako se stvori pjena, pustite otopinu da se slegne u bočici do nestanka pjene (oko 5 minuta) i dok otopina ne postane bistra.
5. Prije primjene vizualno provjerite ima li čestica ili promjene boje. Rekonstituirani lijek treba biti bistra, bezbojna do žućkasta otopina i ne smije se primjenjivati ako se opazi bilo kakva promjena boje ili prisutnost čestica.
6. Bacite neiskorišteni dio lijeka zaostao u bočici.
7. Kyprolis se može primijeniti direktno intravenski putem infuzije ili opcionalno, može se primijeniti i u vrećici za infuziju. Ne smije se primjenjivati kao intravenska doza ili bolus injekcija.
8. Kada se primjenjuje u vrećici za infuziju, upotrijebite samo iglu veličine 21G ili više G (0,8 mm ili manjeg vanjskog promjera igle) da izvučete izračunatu dozu iz bočice i razrijedite u vrećici za infuziju od 50 ili 100 ml u kojoj se nalazi 5%-tna otopina glukoze za injekciju.

#### Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 19. studenog 2015.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. lipnja 2020.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Irska

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Kyprolis 10 mg prašak za otopinu za infuziju  
karfilzomib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka bočica sadrži 10 mg karfilzomiba.  
Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 2 mg karfilzomiba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev sulfobutileter betadeks, bezvodna citratna kiselina (E330), natrijev hidroksid.  
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za otopinu za infuziju.  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku primjenu.  
Samo za jednokratnu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Baciti neiskorišteni dio lijeka sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1060/002

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kyprolis 10 mg prašak za otopinu za infuziju  
karfilzomib  
i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

10 mg

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Kyprolis 30 mg prašak za otopinu za infuziju  
karfilzomib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka bočica sadrži 30 mg karfilzomiba.  
Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 2 mg karfilzomiba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev sulfobutileter betadeks, bezvodna citratna kiselina (E330), natrijev hidroksid.  
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za otopinu za infuziju.  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku primjenu.  
Samo za jednokratnu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Baciti neiskorišteni dio lijeka sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1060/003

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Kyprolis 30 mg prašak za otopinu za infuziju  
karfilzomib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka bočica sadrži 30 mg karfilzomiba.  
Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 2 mg karfilzomiba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev sulfobutileter betadeks, bezvodna citratna kiselina (E330), natrijev hidroksid.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za otopinu za infuziju.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku primjenu.  
Samo za jednokratnu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Baciti neiskorišteni dio lijeka sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1060/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Kyprolis 60 mg prašak za otopinu za infuziju  
karfilzomib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka bočica sadrži 60 mg karfilzomiba.  
Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 2 mg karfilzomiba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev sulfobutileter betadeks, bezvodna citratna kiselina (E330), natrijev hidroksid.  
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za otopinu za infuziju.  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku primjenu.  
Samo za jednokratnu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Baciti neiskorišteni dio lijeka sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1060/001

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Kyprolis 60 mg prašak za otopinu za infuziju  
karfilzomib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka bočica sadrži 60 mg karfilzomiba.  
Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 2 mg karfilzomiba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev sulfobutileter betadeks, bezvodna citratna kiselina (E330), natrijev hidroksid.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za otopinu za infuziju.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku primjenu.  
Samo za jednokratnu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Baciti neiskorišteni dio lijeka sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1060/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Kyprolis 10 mg prašak za otopinu za infuziju**  
**Kyprolis 30 mg prašak za otopinu za infuziju**  
**Kyprolis 60 mg prašak za otopinu za infuziju**  
karfilzomib

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Kyprolis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kyprolis
3. Kako uzimati Kyprolis
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kyprolis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### **1. Što je Kyprolis i za što se koristi**

Kyprolis je lijek koji sadrži djelatnu tvar karfilzomib.

Karfilzomib djeluje blokiranjem proteasoma. Proteasom je sustav unutar stanice koji razgrađuje proteine kada su oštećeni ili više nisu potrebni. Sprječavanjem razgradnje proteina unutar stanica raka, koje će vjerojatnije sadržavati više abnormalnih proteina, Kyprolis uzrokuje smrt stanica raka.

Kyprolis se koristi za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju za ovu bolest. Multipli mijelom je rak plazma stanica (vrsta bijelih krvnih stanica).

Kyprolis će se u Vas primijeniti zajedno s daratumumabom i deksametazonom, s lenalidomidom i deksametazonom, ili samo s deksametazonom. Daratumumab, lenalidomid i deksametazon su drugi lijekovi koji se koriste u liječenju multiplog mijeloma.

### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kyprolis**

Vaš će Vas liječnik pregledati i razmotriti Vašu potpunu povijest bolesti. Tijekom liječenja bit ćete pomno praćeni. Prije početka primjene i tijekom liječenja lijekom Kyprolis bit ćete podvrgnuti krvnim pretragama kako bi se provjerilo imate li dovoljno krvnih stanica i rade li Vaša jetra i bubrezi pravilno. Vaš liječnik ili medicinska sestra provjerit će dobivate li dovoljno tekućine.

Morate pročitati uputu o lijeku za sve lijekove koje uzimate u kombinaciji s lijekom Kyprolis kako biste razumjeli informacije povezane s tim lijekovima.

**Nemojte uzimati Kyprolis ako ste alergični** na karfilzomib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

## Upozorenja i mjere opreza

**Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije primjene lijeka Kyprolis ako imate bilo koje od dolje navedenih stanja.** Možda će biti potrebne dodatne pretrage kako bi se provjerilo rade li Vaše srce, bubrezi i jetra pravilno.

- problemi sa srcem, uključujući i povijest bolova u prsnom košu (angina), srčanog udara, nepravilnog srčanog ritma, visok krvni tlak ili ako ste ikada uzimali lijekove za srce
- problemi s plućima, uključujući povijest nedostatka zraka u mirovanju ili tijekom aktivnosti (dispneja)
- problemi s bubrežima, uključujući zatajenje bubrega ili ako ste ikada primali dijalizu
- problemi s jetrom, uključujući povijest hepatitisa i masne jetre ili ako Vam je ikada bilo rečeno da Vaša jetra ne radi pravilno
- neuobičajena krvarenja, uključujući lako stvaranje modrica, krvarenja nastala zbog ozljede kao što je posjekotina, kojima za zaustavljanje treba duže nego je očekivano; ili unutarnje krvarenje poput iskašljavanja krvi, povraćanja krvi, tamne stolice nalik katranu ili svijetlo crvene krvi u stolici; ili krvarenje u mozgu koje dovodi do iznenadne utrnulosti ili paralize na jednoj strani lica, nogu ili ruku, iznenadne jake glavobolje ili poteškoća s vidom, govorom ili gutanjem. To može ukazivati da imate nizak broj trombocita (stanice koje pomažu u zgrušavanju krvi)
- krvni ugrušci u venama u povijesti bolesti
- bol ili oticanje nogu ili ruku (što može biti simptom krvnih ugrušaka u dubokim venama nogu ili ruku), bolovi u prsnom košu ili nedostatak zraka (što može biti simptom krvnih ugrušaka u plućima)
- bilo koja druga teška bolest zbog koje ste bili hospitalizirani ili ste primali bilo koje lijekove.

### Stanja na koja trebate obratiti pozornost

Tijekom uzimanja lijeka Kyprolis morate obraćati pozornost na neke simptome kako bi se smanjio rizik nastanka problema. Kyprolis može pogoršati neka stanja ili uzrokovati ozbiljne nuspojave koje mogu imati smrtan ishod, poput problema sa srcem, plućima ili bubrežima, sindrom lize tumora (stanje opasno po život do kojeg dolazi kada se stanice raka raspadnu i ispuštaju sadržaj u krvotok), reakcije povezane s infuzijom lijeka Kyprolis, neobične modrice ili krvarenja (uključujući unutarnje krvarenje), krvne ugruške u venama, probleme s jetrom, određena stanja u krvi ili neurološko stanje poznato kao sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES). Pogledajte „Stanja na koja trebate obratiti pozornost“ u dijelu 4.

Obavijestite svog liječnika ako ste ikada imali ili možda sada imate infekciju hepatitisom B. To je zato što bi ovaj lijek mogao izazvati ponovno aktiviranje virusa hepatitisa B. Vaš će liječnik provjeriti imate li znakove ove infekcije prije, za vrijeme i određeno vrijeme nakon liječenja ovim lijekom. Odmah obavijestite svog liječnika ako vam se pojača umor ili u slučaju pojave žute boje kože ili bjeloočnica.

U bilo kojem trenutku tijekom ili nakon liječenja, odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako: imate zamagljen vid, gubitak vida ili dvoslike, imate poteškoće s govorom, slabost u ruci ili nozi, primijetite promjenu u načinu hodanja ili imate probleme s ravnotežom, postojanu utrnulost, smanjen osjet ili gubitak osjeta, gubitak pamćenja ili smetenost. Sve ovo mogu biti simptomi ozbiljne i potencijalno smrtonosne bolesti mozga poznate kao progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). Ako ste imali ove simptome prije liječenja karfilzomibom, obavijestite svog liječnika o svakoj promjeni ovih simptoma.

### **Drugi lijekovi i Kyprolis**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i bilo koje lijekove dobivene bez recepta, poput vitamina ili biljnih lijekova.

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate lijekove za sprečavanje trudnoće, kao što su oralni kontraceptivi ili drugi hormonski kontraceptivi, jer ti lijekovi možda nisu primjereni za istodobnu primjenu s lijekom Kyprolis.

## **Trudnoća i dojenje**

### Za žene koje uzimaju Kyprolis

Ne uzimajte Kyprolis ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Liječenje lijekom Kyprolis nije procijenjeno u trudnica. Tijekom liječenja i 30 dana nakon završetka primjene lijeka Kyprolis trebate primjenjivati odgovarajuću metodu kontracepcije kako biste bili sigurni da nećete zatrudnjeti. Trebate razgovarati sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom o odgovarajućim metodama kontracepcije.

Ako tijekom primjene lijeka Kyprolis zatrudnite, odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

Ne uzimajte lijek Kyprolis ako dojite. Nije poznato prelazi li lijek Kyprolis u majčino mlijeko u ljudi.

Očekuje se da je lenalidomid štetan za nerođeno dijete. S obzirom da se Kyprolis primjenjuje u kombinaciji s lenalidomidom, morate se pridržavati Programa prevencije trudnoće (za informacije o prevenciji trudnoće pogledajte uputu o lijeku za lenalidomid i raspravite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom).

### Za muškarce koji uzimaju Kyprolis

Tijekom liječenja i 90 dana nakon završetka primjene lijeka Kyprolis trebate koristiti kondom, čak i ako je Vaša partnerica trudna.

Ako Vaša partnerica zatrudni dok Vi uzimate Kyprolis ili unutar 90 dana nakon završetka Vašeg liječenja lijekom Kyprolis, odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Tijekom liječenja lijekom Kyprolis možete osjećati umor, omaglicu, nesvjesticu i/ili pad krvnog tlaka. To može umanjiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Nemojte voziti automobil ili upravljati strojevima ako imate ove simptome.

## **Kyprolis sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži 37 mg natrija po bočici od 10 mg. To odgovara 1,9 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 109 mg natrija po bočici od 30 mg. To odgovara 5,5 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 216 mg natrija po bočici od 60 mg. To odgovara 11 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

## **Kyprolis sadrži ciklodekstrin**

Ovaj lijek sadrži 500 mg ciklodekstrina (natrijev sulfobutileter betadeks) po bočici od 10 mg, što odgovara 88 mg/kg za odraslu osobu od 70 kg.

Ovaj lijek sadrži 1500 mg ciklodekstrina (natrijev sulfobutileter betadeks) po bočici od 30 mg, što odgovara 88 mg/kg za odraslu osobu od 70 kg.

Ovaj lijek sadrži 3000 mg ciklodekstrina (natrijev sulfobutileter betadeks) po bočici od 60 mg, što odgovara 88 mg/kg za odraslu osobu od 70 kg.

### 3. Kako uzimati Kyprolis

Kyprolis će Vam dati liječnik ili medicinska sestra. Doza će se izračunati na temelju Vaše visine i tjelesne težine (površine tijela). Vaš liječnik ili medicinska sestra odrediti će dozu lijeka Kyprolis koju ćete primiti.

Kyprolis će biti primijenjen u obliku infuzije u Vašu venu. Infuzija može trajati do 30 minuta. Kyprolis se primjenjuje 2 dana zaredom svaki tjedan, kroz 3 tjedna, nakon čega će slijediti jedan tjedan bez liječenja.

Svaki period od 28 dana čini jedan terapijski ciklus. To znači da će se Kyprolis u Vas primjenjivati 1., 2., 8., 9., 15. i 16. dana u svakom ciklusu od 28 dana. Doze koje se primjenjuju 8. i 9. dana u svakom ciklusu neće se primjenjivati od 13. ciklusa nadalje ako se liječite lijekom Kyprolis u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom.

Većina bolesnika primat će liječenje toliko dugo dok se njihovo stanje poboljšava ili ostaje stabilno. Međutim, liječenje lijekom Kyprolis može se prekinuti i ako dođe do nuspojava koje se ne mogu liječiti.

Zajedno s lijekom Kyprolis, također ćete primiti ili lenalidomid i deksametazon, daratumumab i deksametazon ili samo deksametazon. Također možete primiti i druge lijekove.

#### Ako primite previše lijeka Kyprolis

S obzirom da će Vam ovaj lijek dati liječnik ili medicinska sestra, nije vjerojatno da ćete primiti previše lijeka. Međutim, ako primite previše lijeka Kyprolis, liječnik će Vas pratiti zbog nuspojava.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

#### Stanja na koja trebate obratiti pozornost

**Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Odmah obavijestite svog liječnika** ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- bol u prsnom košu, nedostatak zraka ili ako dođe do oticanja stopala, što mogu biti simptomi problema sa srcem
- otežano disanje, uključujući nedostatak zraka u mirovanju ili pri aktivnosti ili kašalj (zaduha), ubrzano disanje, osjećaj da ne možete udahnuti dovoljnu količinu zraka, piskanje ili kašalj, što mogu biti znakovi plućne toksičnosti
- vrlo visok krvni tlak, jaka bol u prsnom košu, jaka glavobolja, smetenost, zamagljen vid, mučnina i povraćanje ili teška tjeskoba, što mogu biti znakovi stanja poznatog kao hipertenzivna kriza
- nedostatak zraka tijekom svakodnevnih aktivnosti ili u mirovanju, nepravilni otkucaji srca, ubrzani otkucaji srca, umor, omaglica i nesvjestica, što mogu biti znakovi stanja poznatog kao plućna hipertenzija
- otečeni gležnjevi, stopala ili šake, gubitak apetita, smanjeno mokrenje ili abnormalni rezultati krvnih pretraga, što mogu biti simptomi problema s bubrežima ili zatajenja bubrega

- nuspojava zvana sindrom lize tumora, koju može uzrokovati brza razgradnja tumorskih stanica i koja može uzrokovati nepravilne otkucaje srca, zatajenje bubrega ili abnormalne rezultate krvnih pretraga
- kao reakcija na infuziju mogu se javiti vrućica, zimica ili tresavica, bol u zglobovima, bol u mišićima, navala crvenila ili oticanje lica, usana, jezika i/ili grla koje može dovesti do otežanog disanja ili gutanja (angioedem), slabost, nedostatak zraka, nizak krvni tlak, nesvjestica, usporen rad srca, stezanje u prsnom košu ili bol u prsnom košu
- neuobičajeno stvaranje modrica ili krvarenje, poput posjekotina kojima za prestanak krvarenja treba duže nego je očekivano; ili unutarnje krvarenje poput iskašljavanja krvi, povraćanja krvi, tamne stolice nalik katranu ili svijetlo crvene krvi u stolici; ili krvarenje u mozgu koje dovodi do iznenadne utrnulosti ili paralize na jednoj strani lica, nogu ili ruku, iznenadne jake glavobolje ili poteškoća s vidom, govorom ili gutanjem
- bol ili oticanje nogu ili ruku (što može biti simptom krvnih ugrušaka u dubokim venama nogu ili ruku), bolovi u prsnom košu ili nedostatak zraka (što može biti simptom krvnih ugrušaka u plućima)
- žuta boja kože i očiju (žutica), bolovi u trbuhu ili oticanje trbuha, mučnina ili povraćanje, što mogu biti simptomi problema s jetrom, uključujući zatajenje jetre. Ako ste ikada bili zaraženi hepatitisom B, liječenje ovim lijekom može uzrokovati ponovno aktiviranje infekcije hepatitisom B
- krvarenje, nastanak modrica, slabost, smetenost, vrućica, mučnina, povraćanje i proljev te akutno zatajenje bubrega, što mogu biti znakovi poremećaja krvi poznatog kao trombotična mikroangiopatija
- glavobolje, smetenost, napadaji, gubitak vida i visok krvni tlak (hipertenzija) koji mogu biti simptomi neurološkog stanja poznatog kao sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES).

### **Ostale moguće nuspojave**

#### **Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- ozbiljna infekcija pluća (upala pluća)
- infekcije dišnog sustava (infekcije dišnih puteva)
- niska razina trombocita, što može uzrokovati lako stvaranje modrica ili krvarenje (trombocitopenija)
- niska razina bijelih krvnih stanica, što može smanjiti Vašu sposobnost da se obranite od infekcija i može biti povezano s vrućicom
- niska razina crvenih krvnih stanica (anemija), što može uzrokovati umor
- promjene krvnih pretraga (smanjene razine kalija, povišene razine kreatinina u krvi)
- smanjen apetit
- problemi sa spavanjem (nesanica)
- glavobolja
- utrnulost, trnci ili smanjen osjet u šakama i/ili stopalima
- omaglica
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- nedostatak zraka
- kašalj
- proljev
- mučnina
- zatvor
- povraćanje
- bol u trbuhu
- bol u leđima
- bol u zglobovima
- bol u udovima, šakama ili stopalima
- grčevi mišića
- vrućica

- zimica
- oticanje šaka, stopala ili gležnjeva
- osjećaj slabosti
- umor.

#### Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- reakcije povezane s infuzijom
- zatajenje srca i problemi sa srcem uključujući ubrzane, snažne i nepravilne otkucaje srca
- srčani udar
- problemi s bubrezima, uključujući zatajenje bubrega
- krvni ugrušci u venama (duboka venska tromboza)
- osjećaj prekomjerne vrućine
- krvni ugrušci u plućima
- tekućina u plućima
- piskanje
- ozbiljna infekcija, uključujući infekciju krvi (sepsa)
- infekcija pluća
- problemi s jetrom, uključujući povećanje razine jetrenih enzima u krvi
- simptomi nalik gripi (influenca)
- reaktivacija virusa uzročnika vodenih kozica (varicella-zoster virusa), što može uzrokovati kožni osip i bol (herpes zoster)
- infekcija mokraćnog sustava (infekcija struktura koje prenose mokraću)
- kašalj koji može uključivati stezanje ili bol u prsnom košu, začepljen nos (bronhitis)
- grlobolja
- upala nosa i grla
- curenje nosa, začepljen nos ili kihanje
- virusna infekcija
- infekcije želuca i crijeva (gastroenteritis)
- krvarenje u želucu i crijevima
- promjene krvnih pretraga (smanjena razina natrija, magnezija, proteina, kalcija ili fosfata u krvi, povišena razina kalcija, mokraćne kiseline, kalija, bilirubina, c-reaktivnog proteina ili šećera u krvi)
- dehidracija
- tjeskoba
- osjećaj smetenosti
- zamagljen vid
- katarakta
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- krvarenje iz nosa
- promjena glasa ili promuklost
- probavne tegobe
- zubobolja
- osip
- bol u kostima, bol u mišićima, bol u prsnom košu
- slabost mišića
- bolni mišići
- svrbež kože
- crvenilo kože
- pojačano znojenje
- bol
- bol, oticanje, iritacija ili nelagoda na mjestu gdje ste primili injekciju u venu
- zvonjava u ušima (tinitus)
- općenit osjećaj bolesti ili nelagode.



### **Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**

- krvarenje u plućima
- upala crijeva uzrokovana bakterijom *Clostridium difficile*
- alergijska reakcija na Kyprolis
- višestruko zatajenje organa
- smanjen dotok krvi u srce
- krvarenje u mozgu
- moždani udar
- otežano disanje, ubrzano disanje i/ili blago plavo obojeni prsti i usnice (akutni respiratorni distress sindrom)
- oticanje ovojnice srca (perikarditis), simptomi uključuju bol iza prsne kosti koja se ponekad širi na vrat i ramena, ponekad uz vrućicu
- nakupljanje tekućine u ovojnici srca (perikardni izljev), simptomi uključuju bol ili pritisak u prsnoj koži i nedostatak zraka
- blokiranje protoka žuči iz jetre (kolestaza), što može uzrokovati svrbež kože, žutu boju kože, vrlo tamnu boju mokraće i vrlo blijedu stolicu
- puknuće (perforacija) probavnog sustava
- citomegalovirusna infekcija
- ponovno aktiviranje infekcije hepatitisom B (virusna upala jetre)
- upala gušterače.

### **Prijavljivanje nuspojava**

**Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.** To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Kyprolis**

Kyprolis će se čuvati u ljekarni.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Kyprolis se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Rekonstituirani lijek treba biti bistra, bezbojna do žućkasta otopina i ne smije se primjenjivati ako se opazi bilo kakva promjena boje ili prisutnost čestica.

Kyprolis je isključivo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Kyprolis sadrži**

- Djelatna tvar je karfilzomib. Svaka bočica sadrži 10 mg, 30 mg ili 60 mg karfilzomiba. Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 2 mg karfilzomiba.

- Drugi sastojci su natrijev sulfobutyleter betadeks, bezvodna citratna kiselina (E330) i natrijev hidroksid (vidjeti dio 2 „Kyprolis sadrži natrij“).

### **Kako Kyprolis izgleda i sadržaj pakiranja**

Kyprolis je dostupan u staklenoj bočici u obliku bijelog do prljavo bijelog praška za otopinu za infuziju, koji se rekonstituira (otapa) prije primjene. Rekonstituirana otopina je bistra, bezbojna ili žućkasta otopina.

Svako pakiranje sadrži 1 bočicu.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

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

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

### **Proizvođač**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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**

Амжен 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

#### **Malta**

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

**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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

---

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

**Upute za rekonstituciju i pripremu Kyprolis praška za otopinu za infuziju za intravensku primjenu**

Karfilzomib je citotoksičan. Stoga je potreban oprez tijekom rukovanja i pripreme lijeka Kyprolis. Preporučuje se nošenje rukavica i druge zaštitne opreme.

Bočice lijeka Kyprolis ne sadrže antimikrobne konzervanse i namijenjene su isključivo za jednokratnu primjenu. Nužno je pridržavati se odgovarajuće aseptičke tehnike.

Rekonstituirana otopina sadrži karfilzomib u koncentraciji od 2 mg/ml. Prije rekonstitucije pročitajte cijele upute za pripremu:

1. Izračunajte dozu ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) i broj potrebnih bočica lijeka Kyprolis temeljem površine tijela bolesnika prije početka liječenja. U bolesnika s BSA-om većom od  $2,2 \text{ m}^2$  treba se primijeniti doza koja odgovara BSA-i od  $2,2 \text{ m}^2$ . Prilagodba doze nije potrebna za promjene tjelesne težine  $\leq 20\%$ .
2. Neposredno prije primjene izvadite bočicu iz hladnjaka.
3. Upotrijebite samo iglu veličine 21G ili više G (0,8 mm ili manjeg vanjskog promjera igle) da rekonstituirate svaku bočicu u aseptičkim uvjetima sporim ubrizgavanjem 5 ml (za bočicu od 10 mg), 15 ml (za bočicu od 30 mg) ili 29 ml (za bočicu od 60 mg) sterilne vode za injekcije kroz čep i usmjeravajući otopinu na UNUTRAŠNJU STIJENKU BOČICE kako biste minimizirali stvaranje pjene.
4. Nježno vrtite i/ili sporo preokrećite bočicu otprilike 1 minutu ili do potpunog otapanja. NE TRESITE. Ako se stvori pjena, pustite otopinu da se slegne u bočici do nestanka pjene (oko 5 minuta) i dok otopina ne postane bistra.
5. Prije primjene vizualno provjerite ima li čestica ili promjene boje. Rekonstituirani lijek treba biti bistra, bezbojna do žućkasta otopina i ne smije se primjenjivati ako se opazi bilo kakva promjena boje ili prisutnost čestica.
6. Bacite neiskorišteni dio lijeka zaostao u bočici.
7. Kyprolis se može primijeniti direktno intravenski putem infuzije ili opcionalno, može se primijeniti i u vrećici za infuziju. Ne smije se primjenjivati kao intravenska doza ili bolus injekcija.
8. Kada se primjenjuje u vrećici za infuziju, upotrijebite samo iglu veličine 21G ili više G (0,8 mm ili manjeg vanjskog promjera igle) da izvučete izračunatu dozu iz bočice i razrijedite u vrećici za infuziju od 50 ili 100 ml u kojoj se nalazi 5%-tna otopina glukoze za injekciju.

S mikrobiološkog gledišta, lijek se treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka za primjenu odgovornost su korisnika i ne bi smjeli prelaziti 24 sata pri  $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ .

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.