

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Kyprolis 10 mg innrennslisstofn, lausn
Kyprolis 30 mg innrennslisstofn, lausn
Kyprolis 60 mg innrennslisstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Kyprolis 10 mg innrennslisstofn, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 10 mg af carfilzomibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 37 mg natríum.

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af cýklódextríni (betadex súlfóbútýleter natríum).

Kyprolis 30 mg innrennslisstofn, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 30 mg af carfilzomibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 109 mg natríum.

Hvert hettuglas inniheldur 1.500 mg af cýklódextríni (betadex súlfóbútýleter natríum).

Kyprolis 60 mg innrennslisstofn, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 60 mg af carfilzomibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 216 mg natríum.

Hvert hettuglas inniheldur 3.000 mg af cýklódextríni (betadex súlfóbútýleter natríum).

Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 2 mg af carfilzomibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, lausn.

Hvítt til beinhvítt frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kyprolis í samsetningu með daratumumabi og dexamethasoni, með lenalidomidi og dexamethasoni eða með dexamethasoni eingöngu er ætlað til meðferðar á mergæxli hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið að minnsta kosti eina meðferð áður (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem hefur reynslu í krabbameinsmeðferð skal hafa umsjón með Kyprolis meðferð.

Skammtar

Skammturinn er reiknaður út frá líkamsyfirborði sjúklingsins í upphafi (BSA). Gefa skal sjúklingum með líkamsyfirborð yfir 2,2 m² skammt miðað við 2,2 m² líkamsyfirborð. Ekki þarf að aðlaga skammta ef breytingar á þyngd eru 20% eða minni.

Kyprolis í samsetningu með lenalidomidi og dexamethasoni

Þegar Kyprolis er gefið með lenalidomidi og dexamethasoni er það gefið í bláæð sem innrennsli á 10 mínútum, 2 daga í röð í hverri viku í 3 vikur (daga 1, 2, 8, 9, 15 og 16) og síðan er 12 daga hvíldartími (dagar 17 til 28), sjá töflu 1. Hvert 28 daga tímabil er skilgreint sem ein meðferðarlota.

Upphafsskammtur Kyprolis er 20 mg/m² (hámarksskammtur 44 mg) í lotu 1 á degi 1 og 2. Ef þessi skammtur þolist skal auka skammtinn á degi 8 í lotu 1 í 27 mg/m² (hámarksskammtur 60 mg). Frá lotu 13 eru ekki gefnir skammtar af Kyprolis á dögum 8 og 9.

Meðferð má halda áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Meðferð með Kyprolis ásamt lenalidomidi og dexamethasoni lengur en í 18 lotur þarf að meta út frá einstaklingsmiðuðu ávinnings/áhættuhlutfalli þar sem takmarkaðar upplýsingar eru um þolanleika og eiturverkanir carfilzomibs umfram 18 lotur (sjá kafla 5.1).

Lenalidomid, í samsettri meðferð með Kyprolis, er gefið sem 25 mg til inntöku á dögum 1-21 og dexamethason er gefið sem 40 mg til inntöku á dögum 1, 8, 15 og 22 í 28-daga lotunni. Íhuga skal viðeigandi minnkun á upphafsskammti lenalidomids samkvæmt ráðleggingum í gildandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lenalidomid, t.d. hjá sjúklingum sem eru með skerta nýrnastarfsemi í upphafi. Dexamethason á að gefa 30 mínútum til 4 klst. áður en Kyprolis er gefið.

Tafla 1. Kyprolis í samsetningu með lenalidomidi og dexamethasoni

	Lota 1										
	Vika 1			Vika 2			Vika 3			Vika 4	
	Dagur 1	Dagur 2	Dagur 3-7	Dagur 8	Dagur 9	Dagur 10-14	Dagur 15	Dagur 16	Dagur 17-21	Dagur 22	Dagur 23-28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexamethason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg/sólarhring									-	-
	Lotur 2-12										
	Vika 1			Vika 2			Vika 3			Vika 4	
	Dagur 1	Dagur 2	Dagur 3-7	Dagur 8	Dagur 9	Dagur 10-14	Dagur 15	Dagur 16	Dagur 17-21	Dagur 22	Dagur 23-28
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexamethason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg/sólarhring									-	-

	Lota 13 og áfram										
	Vika 1			Vika 2			Vika 3			Vika 4	
	Dagur 1	Dagur 2	Dagar 3–7	Dagur 8	Dagur 9	Dagar 10–14	Dagur 15	Dagur 16	Dagar 17–21	Dagur 22	Dagar 23–28
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexamethason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg/sólarhring									-	-

^a. Innrennslistími er 10 mínútur og helst stöðugt sá sami alla meðferðina

Kyprolis í samsetningu með dexamethasoni

Þegar Kyprolis er gefið með dexamethasoni er það gefið í bláæð sem innrennsli á 30 mínútum, 2 daga í röð í hverri viku í 3 vikur (dagar 1, 2, 8, 9, 15 og 16) og síðan er 12 daga hlé (dagar 17 til 28), sjá töflu 2. Hvert 28 daga tímabil er skilgreint sem ein meðferðarlota.

Upphafsskammtur Kyprolis er 20 mg/m² (hámarksskammtur 44 mg) í lotu 1 á degi 1 og 2. Ef þessi skammtur þolist skal auka skammtinn á degi 8 í lotu 1 í 56 mg/m² (hámarksskammtur 123 mg).

Meðferð má halda áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Þegar Kyprolis er notað eingöngu með dexamethasoni er dexamethason gefið sem 20 mg til inntöku eða í bláæð á dögum 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 í 28-daga meðferðarlotunum. Dexamethason á að gefa 30 mínútum til 4 klst. áður en Kyprolis er gefið.

Tafla 2. Kyprolis í samsetningu með dexamethasoni eingöngu

	Lota 1											
	Vika 1			Vika 2			Vika 3			Vika 4		
	Dagur 1	Dagur 2	Dagar 3–7	Dagur 8	Dagur 9	Dagar 10–14	Dagur 15	Dagur 16	Dagar 17–21	Dagur 22	Dagur 23	Dagar 24–28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Lota 2 og allar lotur þar á eftir											
	Vika 1			Vika 2			Vika 3			Vika 4		
	Dagur 1	Dagur 2	Dagar 3–7	Dagur 8	Dagur 9	Dagar 10–14	Dagur 15	Dagur 16	Dagar 17–21	Dagur 22	Dagur 23	Dagar 24–28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a. Innrennslistími er 30 mínútur og helst stöðugt sá sami alla meðferðina

Kyprolis í samsetningu með daratumumabi og dexamethasoni

Þegar Kyprolis er gefið með daratumumabi og dexamethasoni er það gefið í bláæð sem innrennsli á 30 mínútum, tvo daga í röð í hverri viku í þrjár vikur (daga 1, 2, 8, 9, 15 og 16) og síðan er 12 daga hvíldartími (dagar 17 til 28), sjá töflu 3. Hvert 28 daga tímabil er skilgreint sem ein meðferðarlota.

Upphafsskammtur Kyprolis er 20 mg/m² (hámarksskammtur 44 mg) í lotu 1 á degi 1 og 2. Ef þessi skammtur þolist skal auka skammtinn á degi 8 í lotu 1 í 56 mg/m² (hámarksskammtur 123 mg).

Meðferð má halda áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Dexamethason er gefið sem 20 mg til inntöku eða í bláæð á dögum 1, 2, 8, 9, 15 og 16 og sem 40 mg til inntöku eða í bláæð á degi 22 í hverri 28 daga lotu. Sjúklingum > 75 ára skal gefa 20 mg af dexamethasoni til inntöku eða í bláæð einu sinni vikulega eftir fyrstu vikuna. Dexamethason á að gefa 30 mínútum til 4 klst. áður en Kyprolis er gefið.

Hægt er að gefa daratumumab í bláæð eða undir húð.

Ef daratumumab er gefið í bláæð er það í skammti upp á 16 mg/kg raunþyngdar, með 8 mg/kg skiptum skammti í lotu 1 á dögum 1 og 2. Eftir það er daratumumab gefið sem 16 mg/kg skammtur einu sinni vikulega á dögum 8, 15 og 22 í lotu 1 og á dögum 1, 8, 15 og 22 í lotu 2, síðan á 2ja vikna fresti í 4 lotur (lotur 3 til 6) og síðan á 4ja vikna fresti þær lotur sem eftir eru eða þar til sjúkdómurinn versnar.

Einnig má gefa daratumumab undir húð sem 1800 mg skammt á dögum 1, 8, 15 og 22 í lotu 1 og á dögum 1, 8, 15 og 22 í lotu 2, síðan á 2ja vikna fresti í 4 lotur (lotur 3 til 6) og síðan á 4ja vikna fresti þær lotur sem eftir eru eða þar til sjúkdómurinn versnar.

Lesið samantekt á eiginleikum lyfs fyrir daratumumab til að fá nánari upplýsingar um lyfjaform til notkunar undir húð.

Þá daga sem fleiri en eitt af þessum lyfjum er gefið er ráðlegt að gefa þau í eftirfarandi röð: dexamethason, forinnrennslislyf fyrir daratumumab (sjá kaflann *Lyf notuð samhliða*), carfilzomib, daratumumab, og lyf eftir innrennslislyf fyrir daratumumab (sjá kaflann *Lyf notuð samhliða*).

Lesið samantektir á eiginleikum lyfs fyrir daratumumab og dexamethason til að fá nánari upplýsingar um gjöf þeirra.

Tafla 3. Kyprolis í samsetningu með dexamethasoni og daratumumabi

	Lota 1											
	Vika 1			Vika 2			Vika 3			Vika 4		
	Dagur 1	Dagur 2	Dagar 3–7	Dagur 8	Dagur 9	Dagar 10–14	Dagur 15	Dagur 16	Dagar 17–21	Dagur 22	Dagur 23	Dagar 24–28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (gefið í bláæð EÐA undir húð)												
Gjöf í bláæð (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Gjöf undir húð (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-

	Lota 2											
	Vika 1			Vika 2			Vika 3			Vika 4		
	Dagur 1	Dagur 2	Dagur 3–7	Dagur 8	Dagur 9	Dagur 10–14	Dagur 15	Dagur 16	Dagur 17–21	Dagur 22	Dagur 23	Dagur 24–28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (gefið í bláæð EÐA undir húð)												
Gjöf í bláæð (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Gjöf undir húð (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	Lotur 3-6											
	Vika 1			Vika 2			Vika 3			Vika 4		
	Dagur 1	Dagur 2	Dagur 3–7	Dagur 8	Dagur 9	Dagur 10–14	Dagur 15	Dagur 16	Dagur 17–21	Dagur 22	Dagur 23	Dagur 24–28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (gefið í bláæð EÐA undir húð)												
Gjöf í bláæð (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
Gjöf undir húð (mg)	1800	-	-	-	-	-	1800	-	-	-	-	-
	Lota 7 og allar síðari lotur											
	Vika 1			Vika 2			Vika 3			Vika 4		
	Dagur 1	Dagur 2	Dagur 3–7	Dagur 8	Dagur 9	Dagur 10–14	Dagur 15	Dagur 16	Dagur 17–21	Dagur 22	Dagur 23	Dagur 24–28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (gefið í bláæð EÐA undir húð)												
Gjöf í bláæð (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gjöf undir húð (mg)	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a. Innrennlistími er 30 mínútur og helst stöðugur alla meðferðina.

^b. Dexamethason er gefið sem 20 mg til inntöku eða í bláæð vikulega eftir fyrstu vikuna hjá sjúklingum sem eru > 75 ára.

Lyf notuð samhliða

Íhuga skal fyrirbyggjandi veirumeðferð hjá sjúklingum sem fá meðferð með Kyprolis til að draga úr hættunni á endurvirkjun ristils (sjá kafla 4.8).

Mælt er með fyrirbyggjandi blóðsegameðferð hjá sjúklingum sem fá meðferð með Kyprolis ásamt daratumumabi og dexamethasoni, ásamt lenalidomidi og dexamethasoni, eða eingöngu með dexamethasoni og skal byggja meðferðina á mati á undirliggjandi áhættuþáttum sjúklingsins og klínísku ástandi. Upplýsingar um önnur lyf sem gæti þurft að nota samhliða, eins og fyrirbyggjandi

sýrubindandi lyf, má finna í samþykktum samantektum á eiginleikum lyfs fyrir lenalidomid og dexamethason.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með Kyprolis í samsetningu með daratumumabi og dexamethasoni skal gefa forinnrennslislyf til að draga úr hættu á innrennslisengdum viðbrögðum með daratumumabi.

Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir daratumumab til að fá nánari upplýsingar um lyf notuð samhliða, þar á meðal forinnrennslislyf og lyf eftir innrennslis.

Eftirlit með vökvun, vökvum og söltum

Nauðsynlegt er sjúklingur fái nægilega vökvun áður en skammtur er gefinn í meðferðarlothu 1, sérstaklega hjá sjúklingum í mikilli hættu á æxlislýsuheilkenni eða eiturverkunum á nýru. Fylgjast skal með öllum sjúklingum með tilliti til vísbendinga um of mikið rúmmál og vökvapörf skal aðlaga að þörfum hvers sjúklings. Heildarrúmmál vökva má aðlaga eins og er klínískt ráðlagt hjá sjúklingum með hjartabilun í upphafi eða sem eru í hættu á hjartabilun (sjá kafla 4.4).

Ráðlögð vökvun felur í sér bæði vökva til inntöku (30 ml/kg/sólarhring í 48 klst. fyrir dag 1 í meðferðarlothu 1) og vökva í bláæð (250 ml til 500 ml af viðeigandi vökva gefnum í bláæð fyrir hvern skammt í meðferðarlothu 1). Gefa skal viðbótar 250 ml til 500 ml af vökva í bláæð eins og þörf er á eftir gjöf Kyprolis í meðferðarlothu 1. Halda skal vökvagjöf um munn og/eða í bláæð áfram eins og þörf er á í síðari meðferðarlothum.

Við gjöf ásamt daratumumabi í bláæð er ekki þörf á vökvagjöf um munn og/eða í bláæð þá daga sem daratumumab er gefið í bláæð.

Fylgjast skal með gildum kalíums í sermi mánaðarlega eða oftár meðan á meðferð með Kyprolis stendur eins og klínísk þörf er á og háð kalíumgildum fyrir upphaf meðferðar, samhliðameðferðum (t.d. lyfjum sem vitað er að auki hættuna á blóðkalíumlækkun) og tengdum fylgikvillum.

Ráðlögð skammtaaðlögun

Aðlaga skal skammta út frá eiturverkunum Kyprolis. Ráðlögð viðbrögð og skammtaaðlögun er talin upp í töflu 4. Minnkun skammts er útskýrð í töflu 5.

Tafla 4. Skammtaaðlögun meðan á meðferð með Kyprolis stendur

Eiturverkanir í blóði	Ráðlögð viðbrögð
<ul style="list-style-type: none">• Heildarfjöldi daufkyrninga $< 0,5 \times 10^9/l$ (sjá kafla 4.4)	<ul style="list-style-type: none">• Stöðva skammt<ul style="list-style-type: none">- Ef gengur til baka að $\geq 0,5 \times 10^9/l$ skal halda áfram með sama skammt• Ef lækkar aftur í $< 0,5 \times 10^9/l$, fylgið sömu leiðbeiningum og að ofan og íhugið að minnka skammt um 1 þrep þegar Kyprolis meðferð er hafin aftur^a
<ul style="list-style-type: none">• Daufkyrningafæð með hita• Heildarfjöldi daufkyrninga $< 0,5 \times 10^9/l$ og hitastig mælt í munni $> 38,5^\circ C$ eða tvær samliggjandi hitamælingar $> 38,0^\circ C$ í 2 klst	<ul style="list-style-type: none">• Stöðva skammt• Ef heildarfjöldi daufkyrninga lækkar í grunnildi og hiti hverfur skal halda áfram með sama skammt
<ul style="list-style-type: none">• Fjöldi blóðflagna $< 10 \times 10^9/l$ eða merki um blæðingu með blóðflagnafæð (sjá kafla 4.4)	<ul style="list-style-type: none">• Stöðva skammt<ul style="list-style-type: none">- Ef gengur til baka að $\geq 10 \times 10^9/l$ og/eða stjórn næst á blæðingu, skal halda áfram með sama skammt• Ef lækkar aftur í $< 10 \times 10^9/l$, fylgið sömu leiðbeiningum og að ofan og íhugið að minnka skammt um 1 þrep þegar Kyprolis meðferð er hafin aftur^a

Eiturverkanir ekki í blóði (nýru)	Ráðlögð viðbrögð
<ul style="list-style-type: none"> Gildi kreatíníns tvöfalt grunnildi eða meira, eða Kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín. (eða kreatínínúthreinsun lækkar í ≤ 50% af grunnildi) eða þörf á skilun (sjá kafla 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Stöðva skammt og halda áfram að fylgjast með nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi og kreatínínúthreinsun) <ul style="list-style-type: none"> Hefja Kyprolis meðferð aftur þegar nýrnastarfsemi hefur batnað þannig að hún er innan við 25% af grunnildi; íhugið að minnka skammt um 1 þrep^a Hjá sjúklingum í skilun sem fá Kyprolis á að gefa skammtinn eftir skilunina
Aðrar eiturverkanir ekki í blóði	Ráðlögð viðbrögð
<ul style="list-style-type: none"> Allar aðrar 3. eða 4. stigs eiturverkanir ekki í blóði (sjá kafla 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Stöðva þar til hefur gengið til baka að grunnildi Íhuga að hefja næstu skipulögðu meðferð með 1 þrepa skammtalækkun^a

^a. Sjá töflu 5 fyrir minnkun skammta

Tafla 5. minnkun Kyprolis skammta

Lyfjameðferð	Skammtur Kyprolis	Fyrsta skammta-minnkun Kyprolis	Önnur skammta-minnkun Kyprolis	Þriðja skammta-minnkun Kyprolis
Kyprolis, lenalidomid, og dexamethason	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^a	—
Kyprolis og dexamethason	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a
Kyprolis, daratumumab og dexamethason	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

Athugið: Innrennslisraði Kyprolis helst stöðugur á meðan skammtar eru minnkaðir

^a. Ef einkenni hverfa ekki skal hætta meðferð með Kyprolis

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með vægt eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi tóku þátt í samsettu Kyprolis-dexamethason rannsóknunum en voru útilokaðir frá samsettu Kyprolis-lenalidomid rannsóknunum. Því eru takmarkaðar upplýsingar fyrirliggjandi um notkun Kyprolis í samsetningu með lenalidomidi og dexamethasoni hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun (CrCL < 50 ml/mín.). Íhuga skal viðeigandi skammtaminnkun upphafsskammts lenalidomids hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í upphafi í samræmi við leiðbeiningar í samantekt á eiginleikum lenalidomids.

Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga um lyfjahvörf er ekki ráðlagt að aðlaga upphafsskammt Kyprolis hjá sjúklingum sem í upphafi eru með vægt, miðlungsmikið eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða hjá sjúklingum í langvarandi skilun (sjá kafla 5.2). Í fasa 3 klínískum rannsóknum var tíðni aukaverkunarinnar bráð nýrnabilun þó hærri hjá sjúklingum með lægri kreatínínúthreinsun í upphafi en hjá sjúklingum með hærri kreatínínúthreinsun í upphafi.

Meta skal nýrnastarfsemi við upphaf meðferðar og fylgjast með nýrnastarfsemi a.m.k. mánaðarlega eða í samræmi við samþykktar klínískar leiðbeiningar, sérstaklega hjá sjúklingum með lægri kreatínínúthreinsun í upphafi (CrCL < 30 ml/mín.). Gera skal viðeigandi breytingar á skömmtum á grundvelli eiturverkunar (sjá töflu 4). Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirliggjandi um verkun og öryggi hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín. í upphafi.

Þar sem styrkur Kyprolis í úthreinsun með skilun hefur ekki verið rannsakaður skal gefa lyfið eftir skilunina.

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með miðlungsmikið eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi voru útilokaðir frá rannsóknum á Kyprolis í samsetningu með annaðhvort lenalidomidi og dexamethasoni eða dexamethasoni eingöngu.

Lyfjahvörf Kyprolis hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga um lyfjahvörf er engin skammtaaðlögun á upphafsskammti ráðlögð hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Þó hefur verið tilkynnt um aukna tíðni óeðlilegrar lifrarstarfsemi, ≥ 3 stigs aukaverkana og alvarlegra aukaverkana hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi, samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Lifrarendím og bilirúbín skal mæla við upphaf meðferðar og fylgjast með mánaðarlega meðan á meðferð með carfilzomibi stendur, óháð upphafsgildum og gera viðeigandi breytingar á skömmtum á grundvelli eiturverkunar (sjá töflu 4). Sérstaka athygli skal veita sjúklingum með miðlungsmikið til alvarlega skerta lifrarstarfsemi í ljósi mjög takmarkaðra upplýsinga um verkun og öryggi hjá þessum hópi.

Aldraðir

Á heildina litið var tíðni ákveðinna aukaverkana (þ.m.t. hjartabilun) í klínískum rannsóknum hærri hjá sjúklingum sem voru ≥ 75 ára samanborið við sjúklinga sem voru < 75 ára (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Kyprolis hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Kyprolis á að gefa með innrennsli í bláæð. Skammturinn 20/27 mg/m² er gefinn á 10 mínútum. Skammtinn 20/56 mg/m² verður að gefa á 30 mínútum.

Kyprolis má hvorki gefa með þrýstingi (i.v. push) né hraðri inndælingu (bolus).

Skola á leggin sem notaður er fyrir gjöf í bláæð með venjulegri natríumklóríðlausn eða 5% glúkósa stungulyfi, lausn rétt fyrir og eftir gjöf Kyprolis.

Ekki skal blanda Kyprolis við önnur lyf eða gefa það sem innrennsli með öðrum lyfjum.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Konur með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

Þegar Kyprolis er gefið samhliða öðrum lyfjum skal lesa samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau lyf vegna upplýsinga um fleiri frábendingar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þegar Kyprolis er gefið samhliða öðrum lyfjum verður að lesa samantekt á eiginleikum þeirra lyfja áður en meðferð með Kyprolis er hafin. Þar sem nota má lenalidomid samhliða Kyprolis þarf að veita sérstaka athygli upplýsingum um þungunarpróf fyrir lenalidomid og nauðsynlegum forvörnum (sjá kafla 4.6).

Hjartasjúkdómar

Nýtilkomin eða versnandi hjartabilun (t.d. hjartabilun, lungnabjúgur, minnkað útfallsbrot), blóðþurrð í hjarta og hjartadrep hafa komið fram eftir gjöf Kyprolis. Andlát vegna hjartastopps hefur komið fram innan sólarhrings frá gjöf Kyprolis og greint hefur verið frá banvænum tilfellum hjartabilunar og hjartadreps. Nánar um hugsanleg skammtaháð áhrif, sjá kafla 4.8.

Þó að fullnægjandi vökvun sé nauðsynleg fyrir skammta í meðferðarlotu 1 skal fylgjast með öllum sjúklingum með tilliti til vísbendinga um of mikið vökvarúmmál, sérstaklega sjúklingum í hættu á hjartabilun. Aðlaga má heildarrúmmál vökva eins og er klínískt viðeigandi hjá sjúklingum sem eru með hjartabilun í upphafi eða sem eru í hættu á hjartabilun (sjá kafla 4.2).

Stöðva skal Kyprolis ef fram kemur 3. eða 4. stigs hjartasjúkdómur þar til bati hefur náðst og íhuga skal hvort hefja eigi meðferð aftur með Kyprolis með eins þrepa skammtalækkun út frá mati á ávinningi/áhættu (sjá kafla 4.2).

Hætta á hjartabilun er aukin hjá öldruðum (≥ 75 ára). Hættan á hjartabilun er einnig meiri hjá asískum sjúklingum.

Áður en meðferð er hafin er mælt með því að fram fari nákvæmt mat á áhættuþáttum sem tengjast hjarta og æðum.

Sjúklingar með hjartabilun í NYHA (New York Heart Association) flokki III og IV, nýlegt hjartadrep og óeðlilega leiðni sem næst ekki stjórn á með lyfjum, voru ekki gjaldgengir í klínísku rannsóknirnar. Þessir sjúklingar geta verið í meiri hættu á hjartasjúkdómum. Ítarlegt mat á hjartastarfsemi skal fara fram hjá sjúklingum með merki um eða einkenni hjartabilunar af NYHA flokki III eða IV, nýlega sögu um hjartadrep (á síðustu 4 mánuðum) og hjá sjúklingum með hjartaöng eða taktruflun sem ekki næst stjórn á, áður en meðferð með Kyprolis er hafin. Þessi skoðun ætti að gera ástand sjúklingsins ákjósanlegast, með sérstakri áherslu á stjórn á blóðþrýstingi og vökvastjórnun. Í kjölfarið skal meðhöndla sjúklinga með varúð og fylgjast náið með þeim.

Breytingar á hjartaafriti

Greint hefur verið frá lengingu QT bils í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Greint hefur verið frá tilfellum um sleglahraðslátt hjá sjúklingum sem fá Kyprolis.

Eiturverkun á lungu

Brátt heilkenni öndunarerfiðleika (ARDS), bráð öndunarbílun og bráð, dreifð lungnaferð svo sem lungnabólga og millivefslungnasjúkdómur hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá Kyprolis. Sum þessara tilvika hafa verið banvæn. Meta skal og stöðva meðferð með Kyprolis þar til þetta ástand hefur lagast og íhuga skal hvort hefja eigi meðferð með Kyprolis aftur út frá mati á ávinningi/áhættu (sjá kafla 4.2).

Lungnaháþrýstingur

Greint hefur verið frá lungnaháþrýstingi hjá sjúklingum sem fá meðferð með Kyprolis. Sum þessara tilvika hafa verið banvæn. Meta skal eins og við á. Stöðva skal Kyprolis vegna lungnaháþrýstings þar til ástandið hefur lagast eða náð upphafsgildum aftur og íhuga skal hvort hefja eigi meðferð með Kyprolis aftur út frá mati á ávinningi/áhættu (sjá kafla 4.2).

Mæði

Algengt var að greint væri frá mæði hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Kyprolis. Meta skal mæðina til að útiloka hjarta- og lungnasjúkdóma, þ.m.t. hjartabilun og lungnaheilkenni. Stöðva skal Kyprolis ef um er að ræða mæði af stigi 3 eða 4 þar til ástand hefur lagast eða náð grunnildi og íhuga skal hvort hefja eigi meðferð með Kyprolis aftur út frá mati á ávinningi/áhættu (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Háþrýstingur

Háþrýstingur, þ.m.t. háþrýstingskreppa og háþrýstingur sem þarf að bregðast strax við, hefur komið fram við notkun Kyprolis. Sum þessara tilvika hafa verið banvæn. Greint var oft frá háþrýstingi hjá sjúklingum sem fengu Kyprolis í samsetningu með daratumumabi í rannsókn 20160275. Mælt er með því að stjórn á blóðþrýstingi hafi náðst áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur. Fylgjast skal

reglulega með öllum sjúklingum m.t.t. háþrýstings meðan á notkun Kyprolis stendur og meðhöndla eins og þörf er á. Ef ekki er hægt að ná stjórn á háþrýstingnum skal minnka skammt Kyprolis. Ef háþrýstingskreppa kemur upp skal stöðva Kyprolis þar til ástand hefur lagast eða náð grunnildi og íhuga hvort hefja eigi meðferð með Kyprolis aftur út frá mati á ávinningi/áhættu (sjá kafla 4.2).

Bráð nýrnabilun

Greint hefur verið frá tilfellum um bráða nýrnabilun hjá sjúklingum sem fá Kyprolis. Sum þessara tilvika hafa verið banvæn. Oftar var greint frá bráðri nýrnabilun hjá sjúklingum með langt gengið mergæxli með bakslagi og þrálátt mergæxli sem fengu Kyprolis staklyfsmeðferð. Í fasa 3 klínískum rannsóknum var tíðni aukaverkunarinnar bráð nýrnabilun hærrí hjá einstaklingum með lægri kreatínínúthreinsun í upphafi en hjá einstaklingum með hærrí kreatínínúthreinsun í upphafi. Kreatínínúthreinsun varð stöðug með tímanum hjá meirihluta sjúklinga. Fylgjast skal með nýrnastarfsemi a.m.k. mánaðarlega eða í samræmi við samþykktar klínískar leiðbeiningar, sérstaklega hjá sjúklingum með lægri kreatínínúthreinsun í upphafi. Draga skal úr eða stöðva skömmtun eins og við á (sjá kafla 4.2).

Æxlislýsuheilkenni

Greint hefur verið frá tilfellum æxlislýsuheilkennis, einnig banvænum, hjá sjúklingum sem fá Kyprolis. Gera skal ráð fyrir að sjúklingar með stór æxli séu í meiri hættu á æxlislýsuheilkenni. Tryggja skal að sjúklingar hafi fengið nægan vökva fyrir gjöf Kyprolis í meðferðarlotu 1 og í síðari lotum eins og þörf er á (sjá kafla 4.2). Íhuga skal lyf sem draga úr þvagsýru hjá sjúklingum í mikilli hættu á æxlislýsuheilkenni. Fylgjast skal með einkennum um æxlislýsuheilkenni meðan á meðferð stendur, þ.m.t. reglulegar mælingar á söltum í sermi, og meðhöndla tafarlaust. Stöðva skal Kyprolis þar til æxlislýsuheilkenni hefur lagast (sjá kafla 4.2).

Viðbrögð við innrennsli

Greint hefur verið frá viðbrögðum við innrennsli, þ.m.t. lífshættulegum viðbrögðum, hjá sjúklingum sem fengu Kyprolis. Einkenni geta verið hiti, kuldahrollur, liðverkur, vöðvaverkir, roði í andliti, bjúgur í andliti, uppköst, máttleysi, mæði, lágþrýstingur, yfirlíð, hægsláttur, þyngsli fyrir brjósti eða hjartaöng. Þessi viðbrögð geta komið fram strax eftir eða allt að 24 klst. eftir gjöf Kyprolis. Gefa skal dexamethason á undan Kyprolis til að draga úr tíðni og alvarleika viðbragða (sjá kafla 4.2).

Blæðing og blóðflagnafæð

Greint hefur verið frá tilfellum blæðinga (t.d. í meltingarfærum, lungum og innan hausnúpu) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Kyprolis, oft í tengslum við blóðflagnafæð. Sum þessara tilfella hafa verið banvæn (sjá kafla 4.8).

Kyprolis orsakar blóðflagnafæð, þar sem lággildi blóðflagna kemur fram á degi 8 eða 15 í hverri 28 daga meðferðarlotu en fjöldinn hefur aftur náð grunnildi við upphaf næstu lotu (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal reglulega með fjölda blóðflagna meðan á meðferð með Kyprolis stendur. Draga skal úr eða stöðva skömmtun eins og við á (sjá kafla 4.2).

Blóðsegarek í bláæðum

Greint hefur verið frá tilfellum blóðsegareks í bláæðum, þ.m.t. segamyndun í djúplægum bláæðum og banvænum tilfellum lungnasegareks, hjá sjúklingum sem fengu Kyprolis.

Sjúklingar með þekkta áhættuþætti blóðsegareks – þ.m.t. fyrri segamyndun – skulu vera undir ítarlegu eftirliti. Grípa skal til aðgerða til að lágmarka alla áhættuþætti sem hægt er að hafa áhrif á (t.d. reykingar, háþrýsting og blóðfituhækkun). Gæta skal varúðar við samhliðagjöf annarra lyfja sem geta aukið hættuna á segamyndun (t.d. lyf sem hafa áhrif á rauðkornamyndun eða hormónameðferð). Mælt er með því að sjúklingar og lækna séu á verði fyrir vísbendingum og einkennum um blóðsegarek.

Leiðbeina skal sjúklingum að leita tafarlausrar læknisaðstoðar ef fram koma einkenni eins og mæði, brjóstverkur, blóðugur hósti, bólga eða verkur í handlegg eða fótlegg.

Íhuga skal fyrirbyggjandi blóðsegameðferð út frá mati á ávinningi/áhættu fyrir hvern sjúkling.

Eiturverkanir á lifur

Greint hefur verið frá tilfellum um lifrabilun, þ.m.t. banvæn tilfelli. Kyprolis getur orsakað aukningu transamínasa í sermi (sjá kafla 4.8). Draga skal úr eða stöðva skömmtun eins og við á (sjá kafla 4.2). Fylgjast skal með lifrarensímum og bilirúbíni við upphaf meðferðar og mánaðarlega meðan á meðferð með carfilzomibi stendur, óháð upphafsgildum.

Segaöræðakvilli

Greint hefur verið frá tilfellum segaöræðakvilla, þ.m.t. sega-blóðflögufæðarpurpura (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) og rauðalos-þvageitrunarheilkenni (haemolytic uraemic syndrome, HUS), hjá sjúklingum sem fá Kyprolis. Sum þessara tilvika hafa verið banvæn. Fylgjast skal með merkjum og einkennum TTP og HUS. Ef grunur er um greininguna, skal stöðva Kyprolis og meta hvort sjúklingar séu með TTP og HUS. Ef greining á TTP og HUS er útilokuð má hefja meðferð með Kyprolis aftur. Ekki er vitað hvert öryggi þess er að hefja meðferð með Kyprolis aftur hjá sjúklingum sem áður hafa fengið TTP/HUS.

Afturkræft baklægt heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome)

Greint hefur verið frá tilfellum afturkræfs baklægs heilakvillaheilkennis (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) hjá sjúklingum sem fá Kyprolis. PRES, sem var áður kallað afturkræft baklægt hvítheilameinsheilkenni (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS), er mjög sjaldgæfur taugasjúkdómur sem getur lýst sér með flogum, höfuðverk, svefnhöfga, ringli, blindu, breyttri meðvitund og öðrum truflunum á sjón eða í taugum, ásamt háþrýstingi og greiningin er staðfest með geislamyndgreiningu tauga (neuro-radiological-imaging). Hætta skal meðferð með Kyprolis ef grunur er um PRES. Ekki er vitað hvert öryggi þess er að hefja meðferð með Kyprolis aftur hjá sjúklingum sem áður hafa fengið PRES.

Endurvirkjun lifrabólguveiru B (HBV)

Greint hefur verið frá tilvikum um endurvirkjun lifrabólguveiru B (HBV) hjá sjúklingum sem fá carfilzomib.

Allir sjúklingar skulu fara í skimun vegna HBV áður en meðferð með carfilzomibi er hafin. Hjá sjúklingum með jákvæða HBV sermisstöðu skal íhuga fyrirbyggjandi meðferð með veirusýkingalyfjum. Hafa skal eftirlit með þeim vegna klínískra og rannsóknartengdra teikna um endurvirkjun HBV meðan á meðferðinni stendur og eftir að henni er lokið. Hafa skal samráð við sérfræðinga í meðferð HBV sýkinga, eftir þörfum. Öryggi þess að hefja meðferð með carfilzomibi að nýju eftir að náðst hefur viðunandi stjórn á endurvirkjun HBV er ekki þekkt. Því skal ræða við sérfræðinga í meðferð HBV um hvort hefja skuli meðferð að nýju.

Ágengur fjölhreiðra innlyksuheilabólga (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy)

Greint hefur verið frá tilfellum um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) hjá sjúklingum sem fengu carfilzomib og sem höfðu áður fengið eða fengu samhliða ónæmisbælandi meðferð.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem fá carfilzomib vegna allra nýrra eða versnandi tauga-, vitsmunalegra eða atferlistengdra teikna og einkenna sem gætu bent til PML sem hluta af samanburðargreiningu á kvillum í miðtaugakerfi.

Ef grunur leikur á PML verður að stöðva frekari lyfjagjöf þar til sérfræðingur hefur útilokað PML með viðeigandi greiningarprófi. Ef PML er staðfest verður að hætta notkun carfilzomibs.

Getnaðarvarnir

Kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri (og/eða makar þeirra) verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í einn mánuð eftir meðferð. Karlkyns sjúklingar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir meðferð ef maki þeirra er barnshafandi eða á barneignaraldri og notar ekki örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.6). Carfilzomib getur dregið úr virkni getnaðarvana til inntöku (sjá kafla 4.5).

Natríuminnihald

Kyprolis 10 mg innrennslisstofn, lausn

Lyfið inniheldur 37 mg af natríum í hverju 10 mg hettuglasi sem jafngildir 1,9% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

Kyprolis 30 mg innrennslisstofn, lausn

Lyfið inniheldur 109 mg af natríum í hverju 30 mg hettuglasi sem jafngildir 5,5% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

Kyprolis 60 mg innrennslisstofn, lausn

Lyfið inniheldur 216 mg af natríum í hverju 60 mg hettuglasi sem jafngildir 11% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

Cýklódextríninnihald

Kyprolis 10 mg innrennslisstofn, lausn

Þetta lyf inniheldur 500 mg cýklódextrín (betadex súlfóbútýleter natríum) í hverju 10 mg hettuglasi sem jafngildir 88 mg/kg fyrir fullorðinn sem vegur 70 kg.

Kyprolis 30 mg innrennslisstofn, lausn

Þetta lyf inniheldur 1.500 mg cýklódextrín (betadex súlfóbútýleter natríum) í hverju 30 mg hettuglasi sem jafngildir 88 mg/kg fyrir fullorðinn sem vegur 70 kg.

Kyprolis 60 mg innrennslisstofn, lausn

Þetta lyf inniheldur 3.000 mg cýklódextrín (betadex súlfóbútýleter natríum) í hverju 60 mg hettuglasi sem jafngildir 88 mg/kg fyrir fullorðinn sem vegur 70 kg.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Carfilzomib umbrotnar fyrst og fremst með peptíðasa og epoxíð ensími sem hvatar vatnsrofi. Því er ólíklegt að lyfjahlvörf carfilzomibs verði fyrir áhrifum af samhliðagjöf lyfja sem hamla eða örva cytochrom P450.

In vitro rannsóknir benda til að carfilzomib örvi ekki CYP3A4 úr mönnum í ræktuðum lifrarfrumum úr mönnum. Klínísk rannsókn sem notaði midalozam til inntöku sem CYP3A-kanna með carfilzomibi í skammtinum 27 mg/m² (innrennsli í 2-10 mínútur) sýndi fram á að lyfjahlvörf midalozams urðu ekki fyrir áhrifum af samhliðagjöf carfilzomibs, sem gefur til kynna að ekki er búist við að carfilzomib hamli umbroti CYP3A4/5 hvarfefna og að það sé ekki CYP3A4 örvi í mönnum. Ekki var framkvæmd klínísk rannsókn með skammtinum 56 mg/m². Ekki er þó vitað hvort carfilzomib örvi CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 og 2B6 í meðferðarskömmtum. Gæta skal varúðar þegar carfilzomib er notað með lyfjum sem eru hvarfefni þessara ensíma, svo sem getnaðarvarnartöflur til inntöku. Beita skal áhrifaríkum aðferðum til að forðast þungun (sjá kafla 4.6, sjá einnig samþykktu samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lenalidomid), nota skal aðra áhrifaríka getnaðarvörn ef sjúklingurinn notar getnaðarvarnartöflur til inntöku.

Carfilzomib hamlar ekki CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2D6 *in vitro* og því er ekki búist við að það hafi áhrif vegna hömlunar á útsetningu lyfja sem eru hvarfefni þessara ensíma.

Carfilzomib er P-glýcóprótein (P-gp) en ekki hvarfefni BCRP. Þar sem Kyprolis er gefið í bláæð og er mikið umbrotið er ólíklegt að lyfjahvörf carfilzomibs verði fyrir áhrifum vegna P-gp eða BCRP hamla eða örva. Carfilzomib hamlar útlæði digoxins, P-gp hvarfefnis, um 25% *in vitro* í lægri styrkleika (3 µM) en gert er ráð fyrir við meðferðarskammta. Sýna skal aðgát þegar carfilzomib er notað með hvarfefnum P-gp (t.d. digoxin, colchicin).

In vitro hamlar carfilzomib OATP1B1 með $IC_{50} = 2,01 \mu M$ en hins vegar er ekki vitað hvort carfilzomib hamli öðrum ferjum OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 og BSEP altækt. Carfilzomib hamlar ekki UGT2B7 í mönnum en hamlar UGT1A1 í mönnum með IC_{50} sem er 5,5 µM. Að teknu tilliti til hraðs brotthvarfs carfilzomibs, sérstaklega hraðrar lækunar altækrar þéttni 5 mínútum eftir að innrennsli lýkur, er hættan á milliverkunum með klínískra þýðingu við hvarfefni OATP1B1 og UGT1A1 líklega lítil.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri sem fá meðferð með Kyprolis (og/eða makar þeirra) verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í einn mánuð eftir meðferð.

Ekki er hægt að útiloka að virkni getnaðarvarnartaflna til inntöku geti minnkað meðan á meðferð með carfilzomibi stendur (sjá kafla 4.5). Enn fremur, þar sem aukin hætta á blóðsegareki er tengd carfilzomibi, skulu konur forðast notkun getnaðarvarna með hormónum sem eru tengd hættu á segamyndun meðan á meðferð með carfilzomibi stendur (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ef sjúklingur notar þegar getnaðarvarnartöflur til inntöku eða getnaðarvörn með hormónum sem er tengd hættu á segamyndun skal láta sjúklinginn skipta yfir á aðra áhrifaríka getnaðarvörn.

Karlkyns sjúklingar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir meðferð ef maki þeirra er barnshafandi eða á barneignaraldri og notar ekki örugga getnaðarvörn.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun carfilzomibs á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Samkvæmt verkunarhætti og niðurstöðum úr dýrarannsóknum getur Kyprolis valdið fósturskaða þegar það er notað á meðgöngu. Ekki má nota Kyprolis á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg hætta fyrir fóstrið. Ef Kyprolis er notað á meðgöngu eða ef kona verður þunguð meðan hún notar lyfið skal upplýsa hana um hugsanlega hættu fyrir fóstrið.

Lenalidomid er byggingalega skylt thalidomidi. Thalidomid er þekkt fyrir vansköpunaráhrif hjá mönnum og veldur alvarlegum lífshættulegum fæðingargöllum. Ef lenalidomid er notað á meðgöngu má búast við vansköpunarvaldandi áhrifum lenalidomids á menn. Öll fyrirmæli varðandi getnaðarvarnir fyrir lenalidomid verða að vera uppfyllt fyrir alla sjúklinga, nema að fyrir hendi séu áreiðanleg sönnunargögn um að sjúklingurinn geti ekki eignast börn. Vinsamlegast skoðið samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lenalidomid.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort carfilzomib eða umbrotsefni þess skiljist út í brjóstamjólki. Út frá lyfjafræðilegum eiginleikum er ekki hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Af því leiðir að í varúðarskyni skal ekki gefa brjóst meðan á meðferð með Kyprolis stendur og í a.m.k. 2 daga eftir að henni líkur.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á frjósemi hjá dýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Kyprolis hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Þreyta, svimi, yfirlið, óskýr sjón, svefnhöfgi og/eða blóðþrýstingsfall hefur komið fram í klínískum rannsóknum. Ráðleggja skal sjúklingum sem fá meðferð með Kyprolis að aka hvorki né stjórna vélum ef þeir fá einhver þessara einkenna.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi notkunar lyfsins

Alvarlegar aukaverkanir sem geta komið fram meðan á meðferð með Kyprolis stendur eru m.a. hjartabilun, hjartadrep, hjartastopp, blóðþurrð í hjartavöðva, millivefslungnasjúkdómur, lungnabólga (pneumonitis), brátt andnaðarheilkenni, bráð öndunarbílun, lungnaháþrýstingur, mæði, háþrýstingur þ.m.t. háþrýstingskreppa, bráður nýrnaskaði, æxlislýsuheilkenni, innrennslistengd viðbrögð, maga- og garnablæðing, innankúpublæðing, lungnablæðing, blóðflagnafæð, lifrabílun, endurvirkjun lifrabólguveiru B, PRES, segaöræðakvilli og TTP/HUS. Í klínískum rannsóknum á Kyprolis komu eiturverkanir á hjarta og mæði yfirleitt fram snemma í Kyprolis meðferðinni (sjá kafla 4.4). Algengustu aukaverkanirnar (koma fyrir hjá > 20% sjúklinga) voru: blóðleysi, þreyta, blóðflagnafæð, ógleði, niðurgangur, sótthiti, mæði, öndunarfærasýking, hósti og daufkyrningafæð.

Eftir 20 mg/m² upphafsskammt af carfilzomibi var skammturinn aukinn í 27 mg/m² í rannsókn PX-171-009 og í 56 mg/m² í rannsókn 2011-003 (sjá kafla 5.1). Víxlsamanburður rannsóknanna tveggja á aukaverkunum sem komu fram í Kyprolis og dexamethason (Kd) hópi rannsóknar 2011-003 samanborið við Kyprolis og lenalidomid og dexamethason (KRd) hópi rannsóknar PX-171-009 bendir til að eftirfarandi aukaverkanir geti verið skammtaháðar: hjartabilun (Kd 8,2%, KRd 6,4%), mæði (Kd 30,9%, KRd 22,7%), háþrýstingur (Kd 25,9%, KRd 15,8%) og lungnaháþrýstingur (Kd 1,3%, KRd 0,8%).

Í rannsókn 20160275 (sjá kafla 5.1), þar sem gjöf á Kyprolis í samsetningu með daratumumabi og dexamethasoni (KdD) var borin saman við gjöf á Kyprolis í samsetningu með dexamethasoni (Kd), létust 10% sjúklinga í KdD hópnum af völdum aukaverkana innan 30 daga frá síðasta skammti í rannsóknarmeðferð, miðað við 5% sjúklinga í Kd hópnum. Algengasta dánarorsökin hjá sjúklingum í báðum hópum (KdD samanborið við Kd) var sýkingar (5% samanborið við 3%). Hættan á banvænum aukaverkunum vegna meðferðarinnar var meiri hjá sjúklingum sem voru ≥ 65 ára. Greint var frá alvarlegum aukaverkunum hjá 56% sjúklinga í KdD hópnum og 46% sjúklinga í Kd hópnum. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem greint var frá í KdD hópnum miðað við Kd hópinn voru blóðleysi (2% samanborið við 1%), niðurgangur (2% samanborið við 0%), sótthiti (4% samanborið við 2%), lungnabólga (12% samanborið við 9%), influensa (4% samanborið við 1%), sýklasótt (4% samanborið við 1%) og berkjubólga (2% samanborið við 0%).

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni (sjá töflu 6).

Tíðniflokkun var ákvörðuð út frá óleiðréttri tíðni sem greint var frá fyrir hverja aukaverkun í gagna safni úr samanlögðum klínískum rannsóknum (n = 3.878). Innan hvers líffærakerfis og tíðniflokkunar eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 6. Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Lungnabólga Sýking í öndunarvegi	Sýklasótt Lungnasýking Inflúensa Ristill* Þvagfærasýking Berkjubólga Maga- og garnabólga Veirusýking Nefkoksbólga Nefslímubólga	Ristilbólga af völdum Clostridium difficile Stórfrumuveirusýking Endurvirkjun lifrabólguveiru B	
Ónæmiskerfi			Lyfjaofnæmi	
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð Daufkyrningafæð Blóðleysi Eitilfrumnafæð Hvítornafæð	Daufkyrningafæð með hita	HUS TTP	Segaöraðakvilli
Efnaskipti og næring	Blóðkalíumlækkun Minnkuð matarlyst	Vessaþurrð Blóðkalíumhækkun Blóðmagnesiumlækkun Blóðnatríumlækkun Blóðkalsíumhækkun Blóðkalsíumlækkun Blóðfosfatlækkun Þvagsýrudeyri Blóðalbúmínulækkun Blóðsykurshækkun	Æxlislýsuheilkenni	
Gedðræn vandamál	Svefnleysi	Kvíði Ruglástand		
Taugakerfi	Sundl Úttaugakvillar Höfuðverkur	Náladofi Snertiskynsminnkun	Blæðing innan hauskúpu Heilablóðfall PRES	
Augu		Drer Þokusýn		
Eyru og vöndarhús		Eyrnasuð		
Hjarta		Hjartabilun Hjartadrep Gáttatif Hraðtaktur Minnkað útfallsbrot Hjartsláttarónot	Hjartastopp Hjartavöðvakvilli Blóðþurrð í hjarta Gollurhússbólga Gollurhússvökvi Sleglahraðsláttur	
Æðar	Háþrýstingur	Segamyndun í djúplægum bláæðum Lágþrýstingur Roði	Háþrýstingskreppa Blæðing	Háþrýstingur sem þarf að bregðast strax við

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði Hósti	Lungnasegarek Lungnabjúgur Blóðnasir Verkur í munnkoki Raddtruflun Önghljóð Lungnaháþrýstingur	ARDS Bráð öndunarbílun Blæðing í lungum Millivefslungna-sjúkdómur Lungnabólga	
Meltingarfæri	Uppköst Niðurgangur Hægðatregða Kviðverkir Ógleði	Blæðing í meltingarvegi Meltingartruflun Tannverkur	Rof í meltingarvegi Bráð briskirtilsbólga	
Lifur og gall		Aukinn alanínamínó-transferasi Aukinn aspartat-amínótransferasi Aukinn gammaglútamýl-transferasi Gallrauðadreyri	Lifrabílun Gallteppa	
Húð og undirhúð		Útbrot Kláði Roði Ofsvitnun		Ofnæmisjúgur
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkur Liðverkur Verkur í útlimum Vöðvakrampar	Verkur í stoðkerfi Verkur í stoðkerfi í brjósti Beinverkur Vöðvaverkir Vöðvamáttleysi		
Nýru og þvafæri	Aukið kreatínín í blóði	Bráður nýrnaskaði Nýrnabilun Skert nýrnastarfsemi Minnkuð úthreinsun kreatíníns um nýru		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti Bjúgur í útlimum Þróttleysi Þreyta Kuldahrollur	Brjóstverkur Verkur Viðbrögð á innrennslisstað Inflúensulík einkenni Lasleiki	Fjöllíffærabilun	
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun á c-viðbragðsnæmu próteini Hækkun á þvagsýru í blóði		
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Innrennslisengd viðbrögð		

* Tíðni er reiknuð út samkvæmt upplýsingum úr klínískum rannsóknum þar sem flestir sjúklinganna fengu fyrirbyggjandi meðferð

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hjartabilun, hjartadrep, blóðþurrð í hjarta

Í klínískum rannsóknum á Kyprolis var greint frá hjartabilun hjá u.þ.b. 5% þátttakenda (u.þ.b. 3% þátttakenda var með atvik af gráðu ≥ 3), hjartadrepi hjá u.þ.b. 1% þátttakenda (u.þ.b. 1% þátttakenda var með atvik af gráðu ≥ 3) og blóðþurrð í hjarta hjá $< 1\%$ þátttakenda ($< 1\%$ þátttakenda var með atvik af gráðu ≥ 3). Þessi atvik komu yfirleitt fram snemma í Kyprolis meðferðinni (< 5 meðferðarlotur).

Í rannsókn 20160275 var heildarnýgengi hjartasjúkdóma (öll atvik af öllum gráðum) í undirhópi sjúklinga með æðasjúkdóma eða háþrýsting 29,9% á móti 19,8% (KdD samanborið við Kd) og 30,6% samanborið við 18,1%, í þessari röð. Nýgengi banvænna hjartasjúkdóma var 1,9% samanborið við 0,0% (KdD samanborið við Kd) og 1,5% samanborið við 0,0%, í þessari röð. Ekki var hægt að benda á eina tegund hjartasjúkdóms sem ástæðu fyrir muninum sem greint var frá á milli KdD og Kd hópanna í undirhópi sjúklinga með æðasjúkdóma eða háþrýsting við grunngili.

Upplýsingar um klíníska meðhöndlun hjartasjúkdóma meðan á meðferð með Kyprolis stendur má sjá í kafla 4.4.

Mæði

Greint var frá mæði hjá u.þ.b. 24% þátttakenda í klínískum rannsóknum með Kyprolis. Meirihluti tilfella mæði voru ekki alvarleg ($< 5\%$ þátttakenda var með atvik af gráðu ≥ 3), löguðust, urðu sjaldan til þess að meðferð væri stöðvuð og komu fram snemma í rannsókninni (< 3 meðferðarlotur). Upplýsingar um klíníska meðhöndlun mæði meðan á meðferð með Kyprolis stendur má sjá í kafla 4.4.

Háþrýstingur, háþrýstingskreppa meðtalin

Háþrýstingskreppa (háþrýstingur sem þarf að meðhöndla fljótt eða strax) hefur komið fram eftir gjöf Kyprolis. Sum þessara tilvika hafa verið banvæn. Aukaverkunin háþrýstingur kom fram hjá u.þ.b. 21% þátttakenda í klínískum rannsóknum og 8% þátttakenda var með háþrýsting af gráðu ≥ 3 , en háþrýstingskreppa kom fram hjá $< 0,5\%$ þátttakenda. Tíðni aukaverkunarinnar háþrýstings var svipuð hjá þeim sem voru með fyrri sögu um háþrýsting og þeim sem voru ekki með fyrri sögu um háþrýsting. Upplýsingar um klíníska meðhöndlun háþrýstings meðan á meðferð með Kyprolis stendur má sjá í kafla 4.4.

Blóðflagnafæð

Greint var frá blóðflagnafæð hjá u.þ.b. 33% þátttakenda í klínískum rannsóknum með Kyprolis og u.þ.b. 20% þátttakenda var með atvik af gráðu ≥ 3 . Í rannsókn 20160275 var nýgengi blóðsegareks í bláæðum af gráðu ≥ 3 24,4% í KdD hópnum og 16,3% í Kd hópnum. Kyprolis orsakar blóðflagnafæð með því að hamla myndun blóðflagna úr blóðflagnafrumum (megakaryocytes) sem veldur dæmigerðri hringrás blóðflagnafæðar þar sem fjöldi blóðflagna er í lággildi á degi 8 eða 15 í hverri 28 daga meðferðarlotu og er venjulega tengd við bata að grunngili við upphaf næstu lotu. Upplýsingar um klíníska meðhöndlun blóðflagnafæðar meðan á meðferð með Kyprolis stendur má sjá í kafla 4.4.

Blóðsegarek í bláæðum

Greint hefur verið frá tilfellum blóðsegareks í bláæðum, þ.m.t. segamyndun í djúplægum bláæðum og banvænum tilfellum lungnablóðreks, hjá sjúklingum sem fengu Kyprolis (sjá kafla 4.4). Heildarnýgengi blóðsegareks í bláæðum var hærra í Kyprolis hópi þriggja fasa 3 rannsókna. Í rannsókn PX-171-009 var nýgengi blóðsegareks í bláæðum 15,6% í KRd hópnum og 9,0% í Rd hópnum. Greint var frá tilvikum blóðsegareks í bláæðum af gráðu ≥ 3 hjá 5,6% sjúklinga í KRd hópnum og 3,9% sjúklinga í Rd hópnum. Í rannsókn 2011-003 var nýgengi blóðsegareks í bláæðum 12,5% í Kd hópnum og 3,3% í bortezomib og dexamethason (Vd) hópnum. Greint var frá tilvikum blóðsegareks í bláæðum af gráðu ≥ 3 hjá 3,5% sjúklinga í Kd hópnum og 1,8% sjúklinga í Vd

hópnum. Í rannsókn 20160275 var nýgengi blóðsegareks í bláæðum 6,2% í KdD hópnum og 11,1% í Kd hópnum. Greint var frá tilvikum blóðsegareks í bláæðum af gráðu ≥ 3 hjá 1,9% sjúklinga í KdD hópnum og 6,5% sjúklinga í Kd hópnum.

Lifrabílan

Greint hefur verið frá tilfellum lifrabílanar, þ.m.t. banvæn tilfelli, hjá $< 1\%$ þátttakenda í klínískum rannsóknum með Kyprolis. Upplýsingar um klíníska meðhöndlun eiturvekana á lifur meðan á meðferð með Kyprolis stendur má sjá í kafla 4.4.

Úttaugakvillar

Í slembiraðaðri, opinni fjölsetra rannsókn hjá sjúklingum sem fengu Kyprolis 20/56 mg/m² sem innrennsli á 30 mínútum ásamt dexamethasoni (Kd, n = 464) samanborið við bortezomib og dexamethason (Vd, n = 465) var greint frá tilvikum úttaugakvilla af gráðu 2 og hærrí hjá 7% sjúklinga með mergæxli með bakslagi í Kd hópnum samanborið við 35% í Vd hópnum við fyrirframákveðið mat á heildarlifun. Í rannsókn 20160275 var greint frá úttaugakvilla af gráðu 2 og hærrí í 10,1% sjúklinga með endurkomið mergæxli í KdD hópnum samanborið við 3,9% í Kd hópnum.

Viðbrögð við innrennsli

Í rannsókn 20160275 var meiri hætta á viðbrögðum við innrennsli þegar carfilzomib er gefið með daratumumabi.

Sýking í öndunarvegi

Í rannsókn 20160275 var greint frá sýkingu í öndunarvegi sem alvarleg aukaverkun í báðum meðferðarhópnum (27,6% í KdD hópnum og 15,0% í Kd hópnum) Í rannsókn 20160275 var greint frá lungnabólgu sem alvarleg aukaverkun í báðum meðferðarhópnum (15,3% í KdD hópnum og 9,8% í Kd hópnum). 1,3% og 0% atvika voru banvæn í KdD og Kd hópnum, í þessari röð.

Önnur frumkomin mein (Secondary primary malignancies)

Í rannsókn 20160275 var greint frá öðrum frumkomnum meinum sem alvarleg aukaverkun í báðum meðferðarhópnum (1,9% í KdD hópnum og 1,3% í Kd hópnum)

Tækifærissýkingar

Í rannsókn 20160275 var greint frá tækifærissýkingum sem alvarleg aukaverkun í báðum meðferðarhópnum (9,4% í KdD hópnum og 3,9% í Kd hópnum). Ristill, þruska, herpes í munni og herpes simplex voru meðal tækifærissýkinga sem komu fram hjá $\geq 1\%$ sjúklinga í KdD hópnum.

Endurvirkjun lifrabólguveiru B

Í rannsókn 20160275 var nýgengi endurvirkjunnar lifrabólguveiru B 0,6% í KdD hópnum samanborið við 0% í Kd hópnum.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Á heildina litið var tíðni ákveðinna aukavekana (þ.m.t. takttruflun í hjarta, hjartabilun (sjá kafla 4.4), mæði, hvítornafæð og blóðflagnafæð) í klínískum rannsóknum með Kyprolis hærrí hjá sjúklingum sem voru ≥ 75 ára samanborið við sjúklinga sem voru < 75 ára.

Í rannsókn 20160275 voru 47% þeirra 308 sjúklinga sem fengu KdD 20/56 mg/m² tvisvar í viku ≥ 65 ára. Í KdD hópi rannsóknarinnar komu fram banvænar aukaverkanir vegna meðferðarinnar hjá

6% sjúklinga < 65 ára og hjá 14% sjúklinga ≥ 65 ára. Í Kd hópnum komu þessi atvik fyrir hjá 8% sjúklinga < 65 ára og hjá 3% sjúklinga ≥ 65 ára.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar að svo stöddu sem hægt er að draga ályktanir af um öryggi skammta sem eru stærri en þeir skammtar sem voru metnir í klínískum rannsóknum. Greint hefur verið frá kuldaholli, lágþrýstingi, skertri nýrnastarfsemi, blóðflagnafæð og eitilfrumnafeð sem komu fljótt fram eftir 200 mg skammt af Kyprolis, sem gefinn var fyrir mistök.

Ekki er vitað um neitt sértækt mótefni við carfilzomib ofskömmun. Í tilfelli ofskömmunar skal fylgjast með sjúklingnum, sérstaklega með tilliti til aukaverkana sem taldar eru upp í kafla 4.8.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XG02

Verkunarháttur

Carfilzomib er hemill á tetrapeptíð epoxyketón meltikorn sem binst sértækt og óafturkræft við N-enda þreóníns sem inniheldur virka stöð 20S meltikornsins, próteinsundrandi kjarnaögnina innan 26S meltikornsins og sýnir litla sem enga virkni gegn öðrum flokkum próteinkljúfa. Carfilzomib hafði neikvæð áhrif á fjölgun og jákvæða verkun á stýrðan frumudauða í forklínískum líkönum (preclinical models) í blóðæxlum. Carfilzomib hamlaði virkni meltikorns í blóði og vef í dýrum og seinkaði æxlisvexti í líkönum mergæxlis. *In vitro* reyndust taugaskemmdir carfilzomibs vera í lágmarki og viðbrögð við próteinkljúfum sem ekki eru meltikorn voru í lágmarki.

Lyfhrif

Gjöf carfilzomibs í bláæð leiddi af sér bælingu á kýmótrypsín-líkri (CT-L) verkun meltikorns þegar það var mælt í blóði 1 klst. eftir fyrsta skammt. Skammtar ≥ 15 mg/m² hvöttu stöðugt (≥ 80%) hömlun CT-L virkni meltikornsins. Enn fremur leiddi gjöf carfilzomibs af sér hömlun á duldu himnupróteini 2 (latent membrane protein 2, LMP2) og undireiningum fléttulíks fjölvjetjandi innræns peptíðkljúfs (multicatalytic endopeptidase complex-like 1, MECL1) á ónæmismeltikorni frá 26% til 32% og 41% til 49%, í þeirri röð, við 20 mg/m². Hömlun meltikorns viðhélst í ≥ 48 klst. eftir fyrsta skammt carfilzomibs í hverri viku skömmunar. Samsett skömmun með lenalidomidi og dexamethasoni hafði ekki áhrif á hömlun meltikorna.

Við hærri skammtinn 56 mg/m² var ekki aðeins meiri hömlun undireininga CT-L (≥ 90%) samanborið við hömlun við 15 til 20 mg/m², heldur var einnig meiri hömlun á öðrum undireiningum meltikorna (LMP7, MECL1 og LMP2). Við skammtinn 56 mg/m² var u.þ.b. 8% aukning á hömlun LMP7 undireiningar, 23% aukning á hömlun MECL1 undireiningar og 34% aukning á hömlun LMP2 undireiningar samanborið við hömlun við skammtinn 15 til 20 mg/m². Carfilzomib hamlaði meltikornum sambærilega með 2 til 10 mínútna innrennsli og 30 mínútna innrennsli í skömmunum tveimur (20 og 36 mg/m²) sem voru prófaðir.

Verkun og öryggi

Kyprolis í samsetningu með lenalidomidi og dexamethasoni til meðferðar hjá sjúklingum með mergæxli með bakslagi – rannsókn PX-171-009 (ASPIRE)

Öryggi og verkun Kyprolis var metið í slembaðri, opinni, fjölsetra rannsókn með 792 sjúklingum með mergæxli með bakslagi, þar sem samsetning Kyprolis með lenalidomidi og dexamethasoni var metin samanborið við lenalidomid og dexamethason eingöngu, slembiraðað 1:1.

Þessi rannsókn lagði mat á Kyprolis í upphafsskammtinum 20 mg/m² sem var síðan aukinn í 27 mg/m² í lotu 1, á degi 8, gefið tvisvar í viku í 3 af 4 vikum sem 10 mínútna innrennsli. Meðferð með Kyprolis var að hámarki gefin í 18 meðferðarlotur nema henni hafi verið hætt snemma vegna versunar sjúkdóms eða óásættanlegra eiturverkana. Gjöf lenalidomids og dexamethasons gat haldið áfram þar til sjúkdómur versnaði eða eiturverkanir urðu óásættanlegar.

Sjúklingar með eitthvað af eftirtöldu voru útilokaðir frá rannsókninni: hraði kretatínínúthreinsunar < 50 ml/mín., hjartabilun af NYHA flokki III til IV eða hjartadrep á síðustu 4 mánuðum, versnun sjúkdóms meðan á lyfjameðferð sem inniheldur bortezomib stendur, eða versnun fyrstu þrjá mánuðina eftir að meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni var hafin, eða versnun á einhverjum tímamarki meðan á meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni stóð ef það var síðasta meðferð sem sjúklingur hafði fengið. Hæfnisviðmið rannsóknarinnar heimilaði litlum undirhópi sjúklinga með mergæxli, sem svöruðu ekki bortezomibi (n = 118) eða lenalidomidi (n = 57) að taka þátt í rannsókninni. Þátttakendur sem uppfylltu eitt ef þremur eftirtöldum skilyrðum voru skilgreindir sem að hafa ekki svarað meðferð: Svara ekki meðferð á einhverju lyfi (< lágmarkssvörun), versnun meðan á einhverri lyfjameðferð stendur eða versnun innan 60 daga eftir að einhverri lyfjameðferð lauk. Þessi rannsókn mat þó ekki ávinnings/áhættu hlutfall hjá breiðari hópi sjúklinga sem svöruðu ekki.

Sjúkdómsástand og önnur grunneinkenni voru í góðu jafnvægi í hópunum tveimur, þ.m.t. aldur (64 ár, spönn 31-91 ár), kyn (56% karlar), færnis skor samkvæmt ECOG (48% með færnis skor 1), áhættumiklar stökkbreytingar sem samanstanda af genaundirflokkunum t(4;14), t(14;16), eða 17p eyðingu í ≥ 60% plasmafrumna (13%), stökkbreyting með óþekkt áhættu, þ.m.t. þátttakendur þar sem niðurstöður lágu ekki fyrir eða voru ekki greindar (47%), og ISS sjúkdóm af stigi III í upphafi (20%). Þátttakendur höfðu áður fengið 1 til 3 mismunandi krabbameinsmeðferðir (miðgildi 2), þ.m.t. fyrri meðferð með bortezomibi (66%), thalidomidi (44%) og lenalidomidi (20%).

Niðurstöður rannsóknar PX-171-009 eru teknar saman í töflu 7 og myndum 1 og 2.

Tafla 7. Samantekt á virknigreiningum fyrir rannsókn PX-171-009 fyrir mergæxli með bakslagi

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

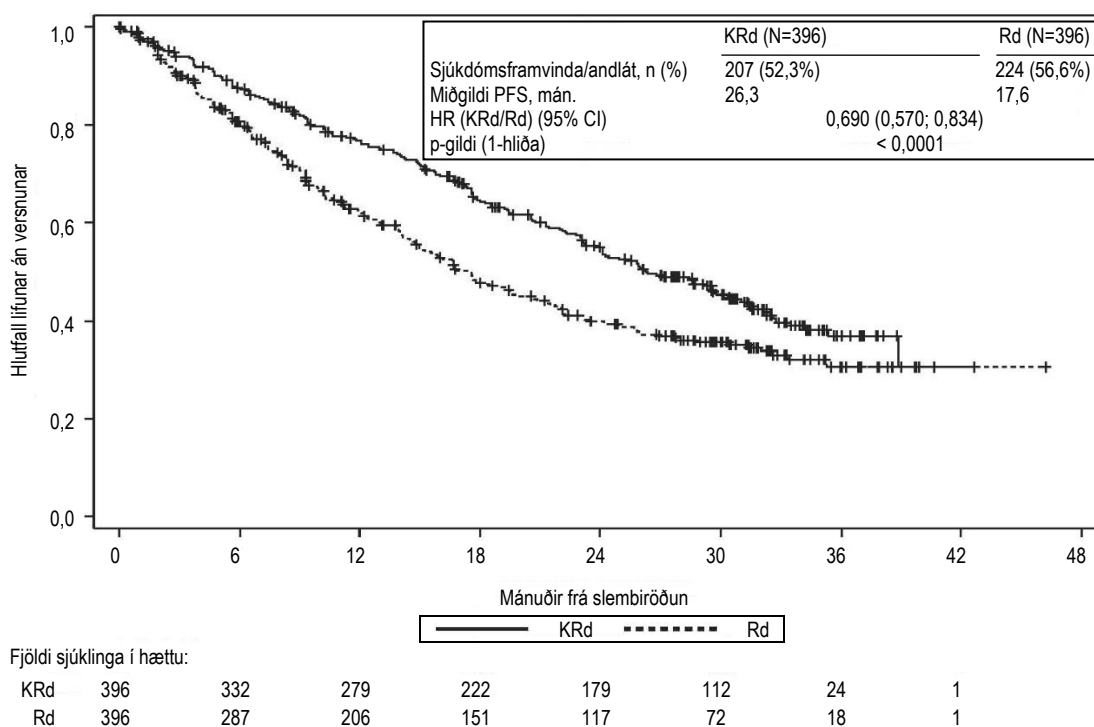
KRd = Kyprolis, lenalidomid og dexamethason; Rd = lenalidomid og dexamethason; PFS = lifun án versunar sjúkdóms; HR = áhættuhlutfall; CI = öryggismörk; OS = heildarlifun; ORR = heildarhlutfall svörunar; sCR = ströng fullnaðarsvörun; CR = fullnaðarsvörun; VGPR = mjög góð hlutasvörun; PR = hlutasvörun; IMWG = alþjóðlegur vinnuhópur um mergæxli; EBMT = Evrópsk samtök um blóð- og beinmergsflutning

- a. Ákvarðað af óháðri matsnefnd sem notar stöðluð, hlutdræg IMWG/EBMT viðmið fyrir svörum
 b. Tölfræðilega marktækt

Lifun án versunar sjúkdóms (PFS) var betri hjá sjúklingum í Kyprolis, lenalidomid og dexamethason (KRd) hópnum heldur en í lenalidomid og dexamethason (Rd) hópnum (HR = 0,69, með 1-hliða p-gildi < 0,0001) sem þýðir 45% betri lifun án versunar sjúkdóms eða 31% minni hætta á tilvikum samkvæmt stöðluðum, hlutlausum viðmiðum fyrir svörum frá alþjóðlega vinnuhópnum um mergæxli (International Myeloma Working Group, IMWG)/Evrópskum samtökum um blóð- og beinmergsflutninga (EBMT) metið af óháðri matsnefnd (Independent Review Committee, IRC).

Ávinningurinn hvað varðar lifun án versunar sjúkdóms af KRd kom stöðugt fram í öllum undirhópum, þ.m.t. hjá sjúklingum ≥ 75 ára (n = 96), sjúklingum með áhættumikla stökkbreytingu (n = 100) eða stökkbreytingu með óþekkta áhættu (n = 375) og sjúklingum sem í upphafi voru með kreatínínúthreinsun á bilinu 30 - < 50 ml/mín. (n = 56).

Mynd 1. Kaplan Meier ferill af lifun án versunar sjúkdóms fyrir mergæxli með bakslagi^a

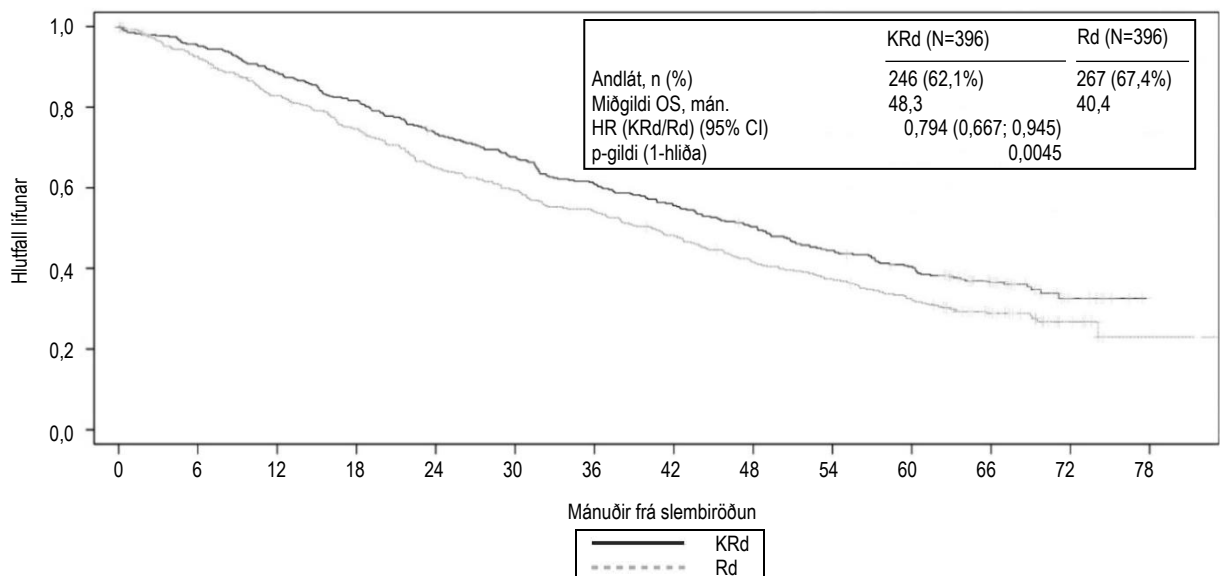


KRd = Kyprolis, lenalidomid og dexamethason; Rd = lenalidomid og dexamethason; PFS = lifun án versunar sjúkdóms; HR = áhættuhlutfall; CI = öryggismörk; IMWG = alþjóðlegur vinnuhópur um mergæxli; EBMT = Evrópsk samtök um blóð- og beinmergsflutninga; mán. = mánuðir
 Athugið: Útkomurnar svörum og versnun/andlát voru ákvarðaðar með stöðluðum, hlutlausum viðmiðum fyrir svörum frá IMWG/EBMT.

^a. Rannsókn PX-171-009

Fyrirfram ákveðið mat á heildarlifun var gert eftir 246 dauðsföllum í KRd hópnum og 267 dauðsföllum í Rd hópnum. Miðgildi eftirfylgni var u.þ.b. 67 mánuðir. Tölfræðilega marktækur ávinningur í heildarlifun kom fram hjá sjúklingum í KRd hópnum samanborið við sjúklinga í Rd hópnum. Hætta á dauðsfalli hjá sjúklingum í KRd hópnum var 21% minni samanborið við sjúklinga í Rd hópnum (HR = 0,79; 95% CI: 0,67; 0,95; p-gildi = 0,0045). Miðgildi heildarlifunar batnaði um 7,9 mánuði hjá sjúklingum í KRd hópnum samanborið við sjúklinga í Rd hópnum (sjá töflu 7 og mynd 2).

Mynd 2. Kaplan Meier ferill yfir heildarlifun fyrir mergæxli með bakslagi^a



Fjöldi sjúklunga í hættu:

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

KRd = Kyprolis, lenalidomid og dexamethason; Rd = lenalidomid og dexamethason; OS = heildarlifun; HR = áhættuhlutfall; CI = öryggismörk; mán. = mánuðir

^a. Rannsókn PX-171-009

Sjúklingar sem fengu meðferð með KRd greindu frá bættu almennu heilsufari (Global Health Status), með betri útkomu fyrir almennt heilsufar/heildarlífsgæði (QoL) samanborið við Rd fyrir 18 meðferðarlostur (fjölbreytileg, óleiðrétt 1-hliða p-gildi = 0,0001) mælt með EORTC QLQ-C30, tæki sem er gildað fyrir mergæxli.

Kyprolis ásamt dexamethasoni til meðferðar hjá sjúklingum með mergæxli með bakslagi – rannsókn 2011-003 (ENDEAVOR)

Öryggi og verkun Kyprolis var metin í slembiröðun, opinni, fjölsetra fasa 3 rannsókn með Kyprolis ásamt dexamethasoni (Kd) samanborið við bortezomib ásamt dexamethasoni (Vd). Alls tóku 929 sjúklingar með mergæxli með bakslagi eða þrálátt mergæxli sem höfðu áður fengið 1 til 3 mismunandi krabbameinsmeðferðir þátt í rannsókninni og var þeim slembiröðun í hópa (464 í Kd hóp, 465 í Vd hóp).

Rannsóknin mat Kyprolis í upphafsskammtinum 20 mg/m², sem var aukinn í 56 mg/m² í lotu 1, á degi 8, gefið tvisvar í viku í 3 af 4 vikum sem 30 mínútna innrennsli þar til sjúkdómur versnaði eða eiturverkanir urðu óásættanlegar.

Sjúklingar, sem var slembiröðun í Vd hópinn, gátu fengið bortezomib annaðhvort í bláæð (n = 108) eða undir húð (n = 357). Sjúklingar með eftirfarandi voru útilokaðir frá rannsókninni: hraði kreatínínúthreinsunar < 15 ml/mín., hjartabilun af NYHA flokki III til IV, hjartadrep síðustu 4 mánuði eða útfallsbrot vinstri slegils < 40%. Skilyrði rannsóknarinnar fyrir þátttöku leyfðu sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með carfilzomibi (n = 3) eða bortezomibi (n = 502) að taka þátt, svo framarlega sem sjúklingarnir höfðu sýnt a.m.k. hlutasvörun (PR) við fyrri meðferð með meltikorna hemlum, meðferð með meltikorna hemlum var ekki hætt vegna eiturverkana og það höfðu liðið a.m.k. 6 mánuðir án meðferðar með meltikorna hemlum frá síðasta skammti.

Lýðfræðieiginleikar og grunneinkenni í rannsókn 2011-003 voru í góðu jafnvægi í hópunum tveimur, þ.m.t. fyrri meðferð með bortezomibi (54%), fyrri meðferð með lenalidomidi (38%), svöruðu ekki meðferð með lenalidomidi (25%), aldur (65 ár, spönn 30-89 ár), kyn (51% karlar), færnisakor samkvæmt ECOG (45% með færnisakor 1), áhættumiklar stökkbreytingar sem samanstanda af

genaundirflokkunum t(4;14) eða t(14;16) í 10% skimaðra plasmafrumna eða meira, eða 17p eyðingu í $\geq 20\%$ plasmafrumna (23%), stökkbreyting með óþekkta áhættu, þ.m.t. þátttakendur þar sem niðurstöður lágu ekki fyrir eða voru ekki greindar (9%) og ISS sjúkdóm af stigi III í upphafi (24%).

Niðurstöður rannsóknar 2011-003 eru teknar saman í töflu 8.

Tafla 8. Samantekt á virknigreiningum fyrir rannsókn 2011-003 fyrir mergæxli með bakslagi

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

Kd = Kyprolis ásamt dexamethasoni; Vd = bortezomib og dexamethason; CI = öryggismörk; NE = ekki hægt að meta; HR = áhættuhlutfall; ORR = heildarhlutfall svörunar; CR = fullnaðarsvörun; VGPR = mjög góð hlutasvörun

^a. Endapunktur ákvarðaðir af óháðri matsnefnd

^b. Tölfræðilega marktækt

^c. Heildarsvörun er skilgreind sem besta heildarsvörun PR, VGPR, CR eða sCR.

^d. Tölfræðilega marktækt, 1-hliða p-gildi = 0,0005

^e. Tölfræðilega marktækt, 1-hliða p-gildi = 0,0001

Í rannsókninni kom fram marktæk bæting á lifun án versunar sjúkdóms hjá sjúklingum í Kd hópnunum umfram sjúklinga í Vd hópnunum. (HR: 0,53; 95% CI: 0,44; 0,65 [p-gildi < 0,0001]) (sjá mynd 3).

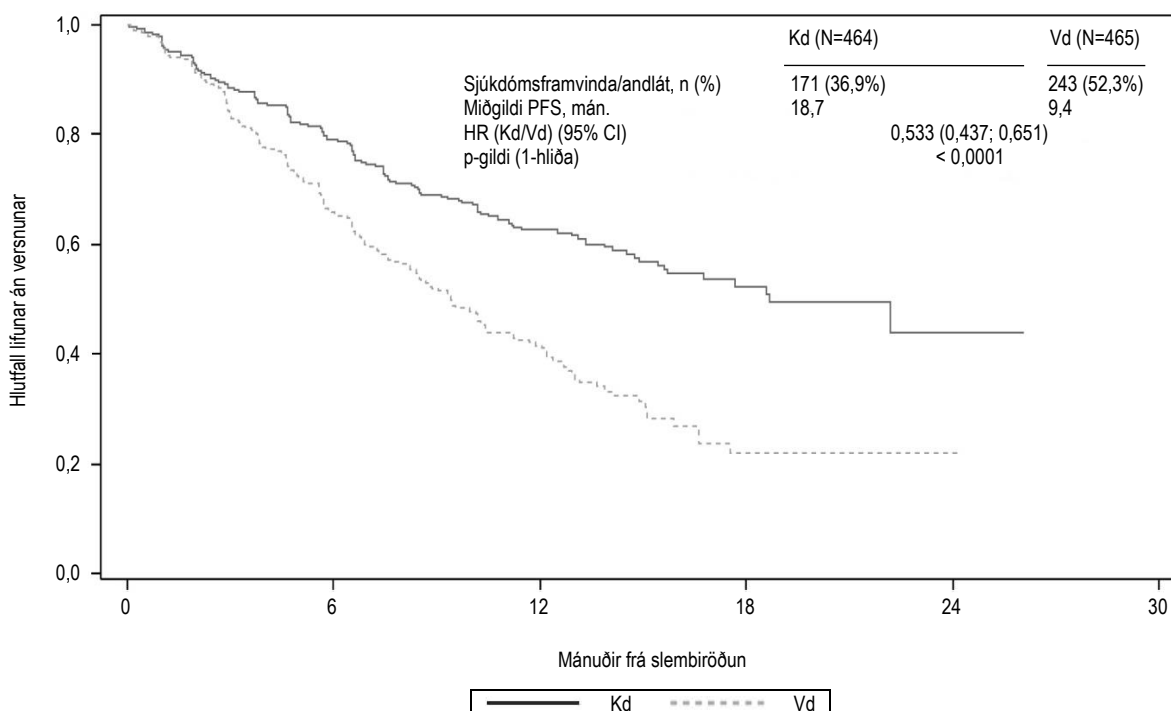
Sambærilegar niðurstöður fyrir lifun án versunar sjúkdóms komu fram hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með bortezomibi (HR 0,56; 95% CI: 0,44; 0,73) og sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð með bortezomibi (HR 0,48; 95% CI: 0,36; 0,66).

Ávinningurinn hvað varðar lifun án versunar sjúkdóms af Kd sást stöðugt í öllum undirhópum, þ.m.t. hjá sjúklingum ≥ 75 ára (n = 143), sjúklingum með áhættumiklar stökkbreytingar (n = 210) og sjúklingum með kreatínínúthreinsun í upphafi sem var 30 - < 50 ml/mín. (n = 128).

Hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið bortezomib (54%) var miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms 15,6 mánuðir í Kd hópnunum samanborið við 8,1 mánuðir í Vd hópnunum (HR = 0,56; 95% CI: 0,44; 0,73), heildarhlutfall svörunar var 71,2% samanborið við 60,3%.

Hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið lenalidomid (38%) var miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms 12,9 mánuðir í Kd hópnunum samanborið við 7,3 mánuði í Vd hópnunum (HR = 0,69; 95% CI: 0,52; 0,92), heildarhlutfall svörunar var 70,1% samanborið við 59,3%. Hjá sjúklingum sem svöruðu ekki meðferð með lenalidomidi (25%) var miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms 8,6 mánuðir í Kd hópnunum samanborið við 6,6 mánuði í Vd hópnunum (HR = 0,80; 95% CI: 0,57; 1,11), heildarhlutfall svörunar var 61,9% samanborið við 54,9%.

Mynd 3. Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms sem var ákvörðuð út frá þeim sjúklingum sem átti að meðhöndla í rannsókn 2011-003



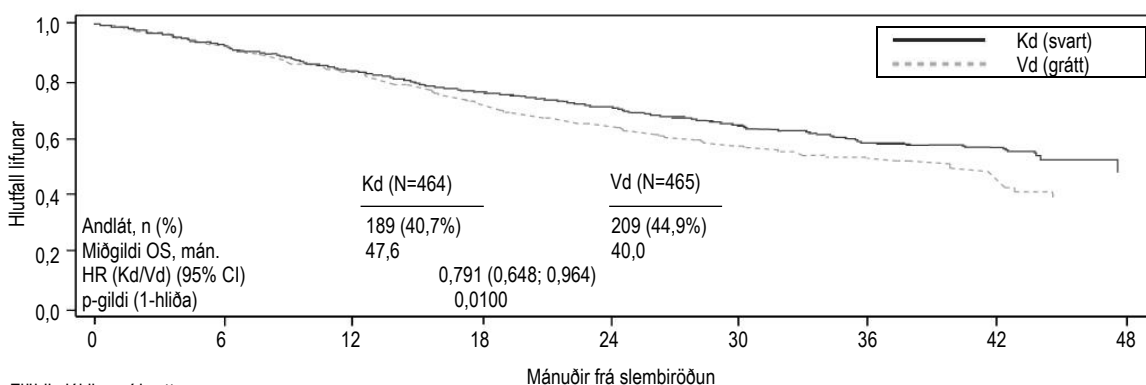
Fjöldi sjúklinga í hættu:

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

Kd = Kyprolis ásamt dexamethasoni; Vd = bortezomib ásamt dexamethasoni; PFS = lifun án versnunar sjúkdóms; mán. = mánuðir; HR = áhættuhlutfall; CI = öryggismörk

Fyrirframákveðin síðari bráðabirgðagreining á heildarlifun fór fram eftir 189 dauðsföll í Kd hópnum og eftir 209 dauðsföll í Vd hópnum. Þegar matið fór fram voru 80% marktílvikanna skráð. Miðgildi eftirfylgni var u.þ.b. 37 mánuðir. Tölfræðilega marktækur ávinningur m.t.t. heildarlifunar kom fram hjá sjúklingum í Kd hópnum samanborið við sjúklinga í Vd hópnum (HR = 0,791; 95% CI: 0,65, 0,96; p-gildi = 0,010) (sjá mynd 4).

Mynd 4. Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun fyrir mergæxli með bakslagi í rannsókn 2011-003



Fjöldi sjúklinga í hættu:

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

Kd = Kyprolis ásamt dexamethasoni; Vd = bortezomib ásamt dexamethasoni; OS = heildarlifun; mán. = mánuðir; HR = áhættuhlutfall; CI = öryggismörk

Kyprolis í samsetningu með daratumumabi og dexamethasoni til meðferðar hjá sjúklingum með mergæxli með bakslagi eða þrálátt mergæxli – rannsókn 20160275 (CANDOR)

Öryggi og verkun Kyprolis var metin í slembiraðaðri, opinni, fjölsetra fasa 3 yfirburðarannsókn með Kyprolis ásamt daratumumabi og dexamethasoni (KdD) samanborið við Kyprolis ásamt dexamethasoni (Kd). Alls tóku 466 sjúklingar með mergæxli með bakslagi eða þrálátt mergæxli sem höfðu áður fengið 1 til 3 mismunandi krabbameinsmeðferðir þátt í rannsókninni og var þeim slembiraðað í 2:1 hópa (312 í KdD hóp og 154 í Kd hóp).

Þessi rannsókn lagði mat á Kyprolis í upphafsskammtinum 20 mg/m² sem var síðan aukinn í 56 mg/m² í lotu 1, á degi 8, gefið tvisvar í viku í 3 af 4 vikum sem 30 mínútna innrennsli í KdD og Kd hópnum.

Sjúklingar með eftirfarandi sjúkdóma voru útilokaðir frá rannsókninni: þekktan vægan eða svæsinn viðvarandi astma síðustu 2 ár, þekkt langvarandi lungnateppu með FEV1 < 50% frá eðlilegu gildi, virka blóðfylluhjartabilun.

Almennt samræmi var á milli lýðfræðieiginleika og grunneinkenna í hópnum tveimur, þar á meðal kyn (57,5% karlmenn), kynþáttur (78,5% sjúklingar af hvítum kynstofni), aldur (64 ára, á bilinu 29-84 ára), fyrri meðferð með bortezomibi (90%), svöruðu ekki meðferð með bortezomibi (29%), áhættumiklar stökkbreytingar sem samanstanda af genaundirflokkunum t(4; 14), t(14;16), eða 17p eyðingu (16%) og stökkbreytingar með óþekkt áhættu, þ.m.t. þátttakendur þar sem niðurstöður lágu ekki fyrir, misheppnuðust eða voru ófullnægjandi margar (51%). Minna hlutfall sjúklinga voru ≥ 75 ára í KdD hópnum (9,0%) heldur en í Kd hópnum (14,3%). Þátttakendur höfðu áður fengið að miðgildi (bil) 2,0 (1 til 4) mismunandi krabbameinsferðir. Hærra hlutfall sjúklinga hafði áður fengið ígræðslu í KdD hópnum (62,5%) miðað við Kd hópinn (48,7%). Aðeins 1 sjúklingur í KdD hópnum hafði áður fengið and-CD38 einstofna mótefna meðferð.

Niðurstöður rannsóknar 20160275 eru teknar saman í töflu 9 og myndum 5 og 6.

Tafla 9. Samantekt á virknigreiningum fyrir rannsókn 20160275

	KdD hópur (N=312)	Kd hópur (N=154)
PFS mánuðir, miðgildi (95% CI) ^a	NE (NE; NE)	15,8 (12,1; NE)
HR (95% CI); einhliða p-gildi ^b	0,630 (0,464; 0,854); 0,0014	
ORR (%) (95% CI) ^{a, c}	84,3 (79,8; 88,1)	74,7 (67,0; 81,3)
Svörunarflokkur, n(%)		
N með svörun	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)
Hlutfall á líkum	1,925 (1,184; 3,129)	
Einhliða p-gildi ^b	0,0040	
MRD[-]CR eftir 12 mánuði	12,5 (9,0; 16,7)	1,3 (0,2; 4,6)
Hlutfall á líkum	11,329 (2,703; 47,476)	
Einhliða p-gildi ^b	< 0,0001	

KdD = Kyprolis ásamt dexamethasoni og daratumumabi; Kd = Kyprolis ásamt dexamethasoni; CI = öryggismörk; NE = ekki hægt að meta; HR = áhættuhlutfall; ORR = heildarhlutfall svörunar; CR = fullnaðarsvörun; VGPR = mjög góð hlutasvörun; MRD[-]CR = fullnaðarsvörun með neikvæðum (eða engum) sjúkdómsleifum.

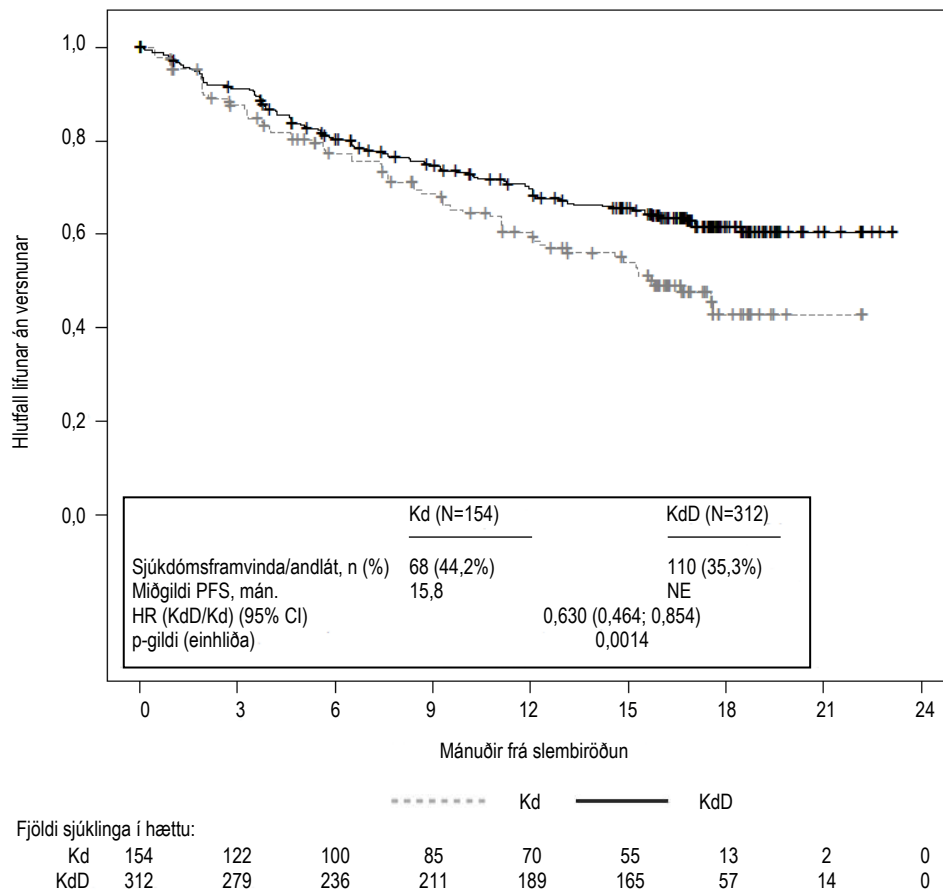
- a. Endapunktur ákvarðaðir af óháðri matsnefnd með stöðluðum, hlutlausum viðmiðum fyrir svörum frá IMWG.
- b. Tölfræðilega marktækt
- c. Heildarsvörin er skilgreind sem besta heildarsvörin PR, VGPR, CR eða betra.

Rannsóknin sýndi fram á betri lifun án versnunar sjúkdóms í KdD hópnum miðað við Kd hópinn (áhættuhlutfall [HR]=0,630; 95% CI: 0,464; 0,854; p=0,0014) sem þýðir 37% minni hættu á versnun sjúkdóms eða andláti hjá sjúklingum sem fengu meðferð með KdD. Við aðalgreiningu á lifun án versnunar sjúkdóms var ekki hægt að meta miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms fyrir KdD hópinn og hún var 15,8 mánuðir í Kd hópnum.

Hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið lenalidomid (42,3%) var ekki hægt að meta miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms í KdD hópnum samanborið við 12,1 mánuði í Kd hópnum (HR = 0,52; 95% CI: 0,34; 0,80), heildarhlutfall svörunar var 78,9% samanborið við 74,3% (OR=1,29; 95% CI: 0,65; 2,54), og MRD[-]CR eftir 12 mánuði var 11,4% samanborið við 0,0% (OR=NE, 95% CI: NE; NE). Hjá sjúklingum sem svöruðu ekki meðferð með lenalidomidi (33%) var ekki hægt að meta miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms í KdD hópnum samanborið við 11,1 mánuði í Kd hópnum (HR = 0,45; 95% CI: 0,28; 0,74), heildarhlutfall svörunar var 79,8% samanborið við 72,7% (OR=1,48; 95% CI: 0,69; 3,20), og MRD[-]CR eftir 12 mánuði var 13,1% samanborið við 0,0% (OR=NE, 95% CI: NE; NE).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá öldruðum sjúklingum (≥ 75 ára). Alls voru 43 sjúklingar eldri en 75 ára skráðir í rannsókn 20160275 (25 sjúklingar í KdD hópnum og 18 sjúklingar í Kd hópnum). Áhættuhlutfall (HR) sem nam 1,459; 95% CI: 0,504; 4,223) kom fram í lifun án versnunar sjúkdóms. Hættan á banvænum aukaverkunum vegna meðferðarinnar var meiri hjá sjúklingum sem voru ≥ 65 ára (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar við meðferð með KdD hjá sjúklingum sem eru ≥ 75 ára og leggja skal nákvæmt mat á mögulega kosti/áhættu á einstaklingsgrundvelli.

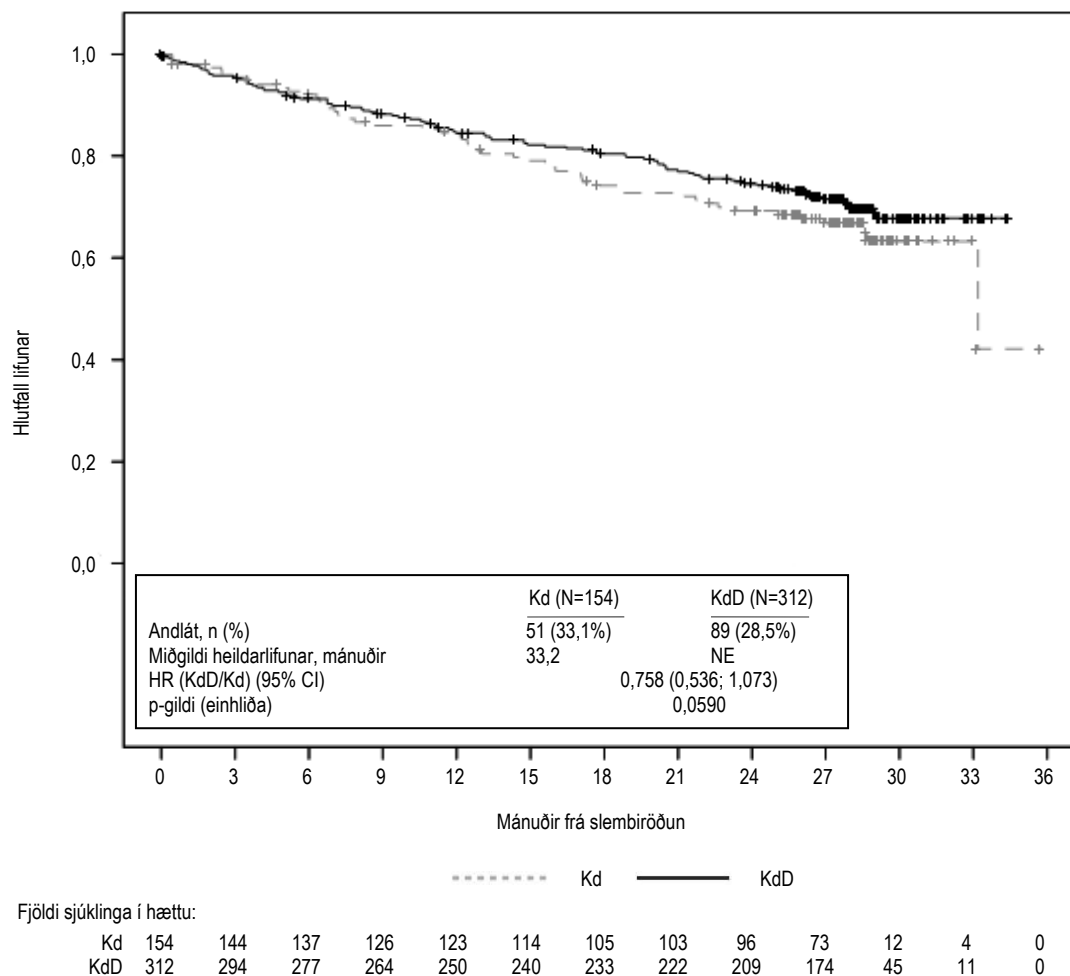
Mynd 5. Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms sem var ákvörðuð út frá þeim sjúklingum sem átti að meðhöndla í IRC rannsókn 20160275



Heildarhlutfall svörunar var 84,3% hjá sjúklingum í KdD hópnum og 74,7% í Kd hópnum (sjá töflu 9). Ekki var hægt að leggja mat á miðgildi svörunarlengdar fyrir KdD hópinn og það var 16,6 mánuðir (13,9; NE) fyrir Kd hópinn. Miðgildi svörunartíma var 1,0 (1; 14) mánuðir fyrir KdD hópinn og 1,0 (1; 10) mánuðir fyrir Kd hópinn.

Fyrirfram ákveðin bráðabirgðagreining á heildarlifun fór fram um það bil 36 mánuðum eftir skráningu fyrsta þátttakanda. Miðgildi eftirfylgni var u.þ.b. 28 mánuðir. Gögn um heildarlifun (sjá mynd 6) voru ekki tilbúin þegar greiningin fór fram, þó var leitni í átt að lengri heildarlifun í KdD hópnum miðað við Kd hópinn.

Mynd 6. Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun í rannsókn 20160275



Kyprolis staklyfsmeðferð hjá sjúklingum með mergæxli með bakslagi eða þrálátt mergæxli

Einnig hefur fengist klínísk reynsla af Kyprolis staklyfsmeðferð hjá sjúklingum með mergæxli með bakslagi og þrálátt mergæxli. Rannsókn PX-171-011 var opin, slembiröðuð fasa 3 rannsókn (N = 315, útsetning fyrir ≥ 3 meðferðum skilyrði). Sjúklingar sem tóku þátt í PX-171-011 höfðu fengið öflugri meðferðir og voru með minni virkni líffæra og beinmergs samanborið við þá sem tóku þátt í rannsókn PX-171-009. PX-171-011 mat staklyfsmeðferð með Kyprolis samanborið við viðmiðunarhóp (barksterar og cyclophosphamid). Rannsóknin náði ekki aðalendapunkti virkni, sem var að sýna fram á yfirburði Kyprolis staklyfsmeðferðar samanborið við viðmiðunarhópinn í heildarlifun (HR = 0,975 [95% CI: 0,760; 1,249]). PX-171-003A1 var fasa 2 rannsókn með einum hópi (N = 266; útsetning fyrir ≥ 2 fyrri meðferðum var skilyrði), sem náði aðalendapunktum fyrir virkni samkvæmt mati óháðrar eftirlitsnefndar á heildarhlutfalli svörunar (22,9%).

Raflífeðlisfræði hjartans

Hugsanleg áhrif carfilzomibs á hjartastarfsemi voru metin með miðlægri blindri greiningu á hjartalínuriti í þríriti hjá 154 sjúklingum með langt gengna illkynja sjúkdóma, þ.m.t. mergæxli. Áhrif carfilzomibs á endurskautun hjartans með því að notast við QT bil með Fridericia leiðréttingu (QTcF bil) og greiningu á tengslum þéttni-QTc sýndi engin skýr merki um skammtaháð áhrif. Efri mörk einhliða 95% öryggisbils fyrir fyrirsjáanleg áhrif á QTcF við C_{max} 4,8 msek. Með Bazett leiðréttingu (QTcB bil) voru efri mörk einhliða 95% öryggisbils fyrir fyrirsjáanleg áhrif á QTcB við C_{max} 5,9 msek.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Kyprolis hjá öllum undirhópum barna við mergæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

C_{max} og AUC eftir 2 til 10 mínútna 27 mg/m² innrennsli í bláæð var 4.232 ng/ml og 379 ng•klst./ml, í þeirri röð. Eftir endurtekna skammta af Kyprolis við 15 og 20 mg/m², var altæk útsetning (AUC) og helmingunartími svipaður á degi 1 og 15 eða 16 í meðferðarlotu 1, sem bendir til að það sé engin altæk uppsöfnun af carfilzomibi. Við skammta á bilinu 20 og 56 mg/m² var skammtaháð aukning í útsetningu.

Innrennsli í 30 mínútur leiddi af sér svipaðan helmingunartíma og AUC, en C_{max} var 2-3-falt lægra samanborið við sama skammt með 2 til 10 mínútna innrennsli. Eftir 30 mínútna innrennsli 56 mg/m² skammts var AUC (948 ng•klst./ml) u.þ.b. 2,5-falt miðað við skammtinn 27 mg/m², og C_{max} (2.079 ng/ml) var lægra samanborið við skammtinn 27 mg/m² með 2 til 10 mínútna innrennsli.

Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi 20 mg/m² skammts af carfilzomibi var 28 l. Binding carfilzomib við plasmaprótein manna var að meðaltali 97% á þéttibilinu 0,4 til 4 míkrómólar þegar það var rannsakað *in vitro*.

Umbrot

Carfilzomib umbrotnar hratt og mikið. Aðalumbrotsefnin sem mældust í plasma og þvagi manna, og sem komu fram í *in vitro* rannsóknum á lifrarfrumum, voru peptíðbrot og díól carfilzomibs, sem bendir til að klofnun með peptíðasa og epoxíð vatnsrof séu aðal umbrotsferlarnir. Verkunarháttur sem er miðlað af Cytochrome P450 hafði lítið hlutfall í heildarumbroti carfilzomibs. Umbrotsefnin hafa enga þekkta líffræðilega virkni.

Brotthvarf

Eftir gjöf ≥ 15 mg/m² skammts í bláæð hvarf carfilzomib hratt úr blóðrásinni með helmingunartíma ≤ 1 klst. á degi 1 í meðferðarlotu 1. Altækt úthreinsun var frá 151 til 263 l/klst. og var meiri en blóðflæði um lifur, sem bendir til að úthreinsun carfilzomibs fari að miklu leyti fram utan lifrar. Brotthvarf carfilzomibs gerist fyrst og fremst með umbroti og umbrotsefnin sem myndast eru skilin út með þvagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Greiningar á lyfjahvörfum í þýði benda til að aldur, kyn og kynþáttur hafi engin áhrif á lyfjahvörf carfilzomibs.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvarfarannsókn mat 33 sjúklinga með endurkomið eða ágengt langt gengið illkynja mein (þétt æxli; n = 31 eða blóðmeinafræðilegt illkynja mein; n = 2) sem höfðu eðlilega lifrarstarfsemi (bilirúbín \leq eðlileg efri mörk [ULN]; aspartat aminótransferasa [AST] \leq ULN, n = 10), vægt skerta lifrarstarfsemi (bilirúbín $> 1-1,5 \times$ ULN eða AST $>$ ULN en bilirúbín \leq ULN, n = 14) eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (bilirúbín $> 1,5-3 \times$ ULN; hvaða AST sem er, n = 9). Lyfjahvörf carfilzomibs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (bilirúbín $> 3 \times$ ULN og hvaða AST sem er). Kyprolis var gefið sem stakt lyf í æð á 30 mínútum í skammtinum 20 mg/m² á dögum 1 og 2 og í skammtinum 27 mg/m² á dögum 8, 9, 15 og 16 í meðferðarlotu 1. Ef sjúklingar þoldu lyfið fengu þeir 56 mg/m² frá upphafi meðferðarlotu 2. Lifrarstarfsemi í upphafi hafði engin greinanleg áhrif á altæka heildarútsetningu (AUC_{last}) carfilzomibs eftir staka eða endurtekna gjöf skammta (margfeldismeðaltalshlutfall AUC_{last} var við 27 mg/m² skammt í meðferðarlotu 1 á degi 16 fyrir væga og miðlungsmikla skerðingu samanborið við eðlilega lifrarstarfsemi 144,4% og 126,1% í sömu röð; og var við 56 mg/m² skammt í meðferðarlotu 2 á degi 1, 144,7% og 121,1%). Hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi, sem allir höfðu þétt æxli, var þó aukin tíðni óeðlilegrar lifrarstarfsemi, ≥ 3 stigs aukaverkana og alvarlegra aukaverkana samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf carfilzomibs voru rannsökuð í tveimur rannsóknum sem litu sérstaklega til skertrar nýrnastarfsemi.

Fyrri rannsóknin var gerð hjá 50 sjúklingum með mergæxli og eðlilega nýrnastarfsemi (CrCL > 80 ml/mín., n = 12), vægt skerta (CrCL 50-80 ml/mín., n = 12), miðlungsmikið skerta (CrCL 30-49 ml/mín., n = 10) og alvarlega skerta (CrCL < 30 ml/mín., n = 8) nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum í langtíma skilun (n = 8). Kyprolis staklyfsmeðferð var gefin í bláæð á 2 til 10 mínútum í skömmtum allt að 20 mg/m². Lyfjahvarfaupplýsingum var safnað hjá sjúklingum eftir 15 mg/m² skammtinn í meðferðarlotu 1 og eftir 20 mg/m² skammtinn í meðferðarlotu 2. Síðari rannsóknin var gerð hjá 23 sjúklingum með endurkomið mergæxli með kreatínínúthreinsun ≥ 75 ml/mín. (n = 13) og sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurftu skilun (n = 10). Lyfjahvarfaupplýsingum var safnað hjá sjúklingum eftir gjöf 27 mg/m² skammts sem 30 mínútna innrennsli á degi 16 í meðferðarlotu 1 og eftir 56 mg/m² skammt á degi 1 í meðferðarlotu 2.

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu að ástand nýrnastarfsemi hafði engin greinanleg áhrif á útsetningu fyrir carfilzomibi eftir gjöf staks skammts eða eftir endurtekna gjöf. Margfeldismeðaltalshlutfall AUC_{last} eftir 15 mg/m² skammt á degi 1 í lotu 1 þegar nýrnastarfsemi var vægt, miðlungsmikið eða alvarlega skert hjá sjúklingum í langtíma skilun samanborið við eðlilega nýrnastarfsemi var 124,36%, 111,07%, 84,73% og 121,72%, í sömu röð. Margfeldismeðaltalshlutfall AUC_{last} eftir 27 mg/m² skammt á degi 16 í lotu 1 og eftir 56 mg/m² skammt á degi 1 í lotu 2 hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi samanborið við eðlilega nýrnastarfsemi var 139,72% og 132,75%, í sömu röð. Í fyrstu rannsókninni jókst M14 umbrotsefnið, peptíðbrot og það umbrotsefni sem mest er af í blóðrásinni, 2-falt hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi og 3-falt hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, og 7-falt hjá sjúklingum sem þurftu skilun (byggt á AUC_{last}). Í síðari rannsókninni var útsetning fyrir M14 meiri (um það bil 4-föld) hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi heldur en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Þetta umbrotsefni hefur enga þekktá líffræðilega virkni. Alvarlegar aukaverkanir sem tengjast versnandi nýrnastarfsemi voru algengari hjá þátttakendum sem höfðu skerta nýrnastarfsemi í upphafi (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Carfilzomib olli litningaskemmdum eða litningasundrun í *in vitro* prófi á litningafrávikni í útlægum blóðeitilfrumum. Carfilzomib framkallaði ekki stökkbreytingu í *in vitro* sýklaprófi fyrir afturhvarfs stökkbreytingu (Ames) og olli ekki litningaskemmdum eða litningasundrun *in vivo* í beinmergi í músasmákjarnaprófi.

Apar sem fengu staka inndælingu 3 mg/kg skammts af carfilzomibi (sem svara til 36 mg/m² og er sambærilegt ráðlögðum skammti hjá mönnum sem er 27 mg/m² miðað við líkamsyfirborð) fengu lágþrýsting, aukinn hjartslátt og aukið magn troponín T í sermi. Endurtekin inndæling carfilzomibs í bláæð í skömmtunum \geq 2 mg/kg hjá rottum og 2 mg/kg hjá öpum þar sem notað var skammtaáætlun sem er lík því sem notað er klínískt leiddi af sér dauðsföll sem voru vegna eiturverkana á hjarta og æðar (hjartabilun, bandvefsmýndun í hjarta, uppsöfnun vökva í gollurhúsi, blæðing í hjarta/rýrnun), meltingarfærum (drep/blæðingar), nýrum (nýrnahnoðrakvilli, pípludrep, starfstruflun), og lungum (blæðingar/bólgr). Skammturinn 2 mg/kg hjá rottum er um það bil helmingurinn af ráðlögðum skammti hjá mönnum sem er 27 mg/m² miðað við líkamsyfirborð. Stærsti skammtur án verulegra eiturverkana, 0,5 mg/kg, hjá öpum leiddi til millivefsbólgu í nýrum ásamt nýrnahnoðrakvilla og örlítilli bólgu í hjarta. Greint var frá þessum niðurstöðum við 6 mg/m² sem er minna en ráðlagður skammtur hjá mönnum, 27 mg/m².

Ekki hafa verið framkvæmdar rannsóknir á frjósemi með carfilzomibi. Engin áhrif á æxlunarfæri komu fram við 28 daga endurtekna skammta í rannsóknum á eiturverkunum í rottum og öpum eða í 6 mánaða rannsókn á langtímaeiturverkunum í rottum og 9 mánaða rannsókn á langtímaeiturverkunum í öpum. Carfilzomib olli eiturverkunum á fóstur/fósturvísi hjá kaninum með fangi við skammta sem voru lægri en hjá sjúklingum sem fá ráðlagða skammta. Carfilzomib sem var gefið rottum með fangi meðan líffæramyndun fór fram var ekki vansköpunarvaldur í skömmtum allt að 2 mg/kg/sem er um það bil helmingur af ráðlögðum skammti hjá mönnum, 27 mg/m² út frá líkamsyfirborði.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Betadex súlfóbútýleter natríum
Vatnsfrí sítrónusýra (E330)
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

Ekki má blanda Kyprolis innrennslisstofni, lausn saman við natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn.

6.3 Geymsluþol

Hettuglas með dufti (órofið)

3 ár.

Blönduð lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðrar lausnar í hettuglasi, sprautu eða poka fyrir innrennslí í 24 klst. við 2°C – 8°C eða í 4 klst. við 25°C. Ekki mega líða meira en 24 klst. frá blöndun þar til lyfið er gefið.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Sé það ekki notað strax er geymslutími meðan á notkun stendur og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og ættu ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C – 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Kyprolis 10 mg innrennslisstofn, lausn

10 ml gegnsætt hettuglas úr gleri af tegund I, lokað með flúoropólýmer, lagskiptum tappa úr teygjanlegri fjölliðu og álinnsigli með fjarlægjanlegri ljósblárrí hettu úr plasti.

Kyprolis 30 mg innrennslisstofn, lausn

30 ml gegnsætt hettuglas úr gleri af tegund I, lokað með flúoropólýmer, lagskiptum tappa úr teygjanlegri fjölliðu og álinnsigli með fjarlægjanlegri appelsínugulri hettu úr plasti.

Kyprolis 60 mg innrennslisstofn, lausn

50 ml gegnsætt hettuglas úr gleri af tegund I, lokað með flúoropólýmer, lagskiptum tappa úr teygjanlegri fjölliðu og álinnsigli með fjarlægjanlegri rauðfjólublárrí hettu úr plasti.

Pakkingastærð með einu hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almennar varúðarráðstafanir

Carfilzomib er frumuskemmandi lyf. Því skal gæta varúðar við meðhöndlun og undirbúning Kyprolis. Mælt er með notkun hanska og annars hlífðarbúnaðar.

Blöndun og undirbúningur fyrir gjöf í bláæð

Kyprolis hettuglös innihalda engin örverueyðandi rotvarnarefni og eru einungis einnota. Viðhafa skal viðeigandi smitgát.

Blönduð lausn inniheldur carfilzomib í styrknum 2 mg/ml. Lesið allar leiðbeiningarnar um blöndun áður en blöndun er hafin:

1. Reiknið skammtinn (mg/m²) og fjölda hettuglása af Kyprolis sem þarf út frá líkamsyfirborði sjúklings í upphafi. Gefa skal sjúklingum með líkamsyfirborð yfir 2,2 m² skammt miðað við 2,2 m² líkamsyfirborð. Ekki þarf að aðlaga skammta ef þyngd breytist 20% eða minna.
2. Takið hettuglas úr kæli rétt fyrir notkun.
3. Einungis skal nota nál sem er 21-gauge eða meira (nál með ytra þvermál sem er 0,8 mm eða minna) til að blanda í hvert hettuglas að viðhafðri smitgát með því að sprauta 5 ml (fyrir 10 mg hettuglas), 15 ml (fyrir 30 mg hettuglas) eða 29 ml (fyrir 60 mg hettuglas) af sæfðu vatni fyrir stungulyf hægt í gegnum tappann og beinið lausninni INNAN Á VEGGI HETTUGLASSINS til að lágmarka froðumyndun.
4. Hreyfið gætilega og/eða snúið hettuglasinu gætilega á hvolf í u.þ.b. 1 mínútu, eða þar til innihaldið er að fullu uppleyst. EKKI HRISTA. Ef froða myndast, skal leyfa lausninni að setjast í hettuglasinu þar til froðan hverfur (u.þ.b. 5 mínútur) og lausnin er tær.
5. Skoðið lausnina með tilliti til agna og mislitunar fyrir notkun. Blandað lyfið á að vera tær, litlaus til lítillaga gul lausn. Ekki skal nota lyfið ef vart verður við einhverja mislitun eða agnir.

6. Fargið ónotuðum lyfjaleifum sem kunna að vera eftir í hettuglasinu.
7. Hægt er að gefa Kyprolis beint með innrennsli í bláæð en einnig er möguleiki að gefa það í poka fyrir innrennsli í bláæð. Kyprolis má hvorki gefa með þrýstingi (i.v. push) né hraðri inndælingu (bolus).
8. Þegar lyfið er gefið í poka fyrir innrennsli í bláæð skal einungis nota nál sem er 21-gauge eða meira (nál með ytra þvermál sem er 0,8 mm eða minna) til að draga útreiknaðan skammt úr hettuglasinu og þynna í 50 eða 100 ml poka til innrennsli í bláæð sem inniheldur 5% glúkósalausn til inndælingar.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. nóvember 2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. júní 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Kyprolis 10 mg innrennslisstofn, lausn
carfilzomib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 10 mg af carfilzomibi.
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 2 mg af carfilzomibi.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Betadex súlfóbútýleter natríum, vatnsfrí sítrónusýra (E330), natríumhýdroxíð. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn.

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1060/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Kyprolis 10 mg innrennslisstofn, lausn
carfilzomib
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10 mg

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Kyprolis 30 mg innrennslisstofn, lausn
carfilzomib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 30 mg af carfilzomibi.
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 2 mg af carfilzomibi.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Betadex súlfóbútýleter natríum, vatnsfrí sítrónusýra (E330), natríumhýdroxíð. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn.

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1060/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

Kyprolis 30 mg innrennslisstofn, lausn
carfilzomib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 30 mg af carfilzomibi.
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 2 mg af carfilzomibi.

3. HJÁLPAEFNI

Betadex súlfóbútýleter natríum, vatnsfrí sítrónusýra (E330), natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1060/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Kyprolis 60 mg innrennslisstofn, lausn
carfilzomib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 60 mg af carfilzomibi.
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 2 mg af carfilzomibi.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Betadex súlfóbútýleter natríum, vatnsfrí sítrónusýra (E330), natríumhýdroxíð. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn.

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1060/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

Kyprolis 60 mg innrennslisstofn, lausn
carfilzomib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 60 mg af carfilzomibi.
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 2 mg af carfilzomibi.

3. HJÁLPAEFNI

Betadex súlfóbútýleter natríum, vatnsfrí sítrónusýra (E330), natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.
Einnota.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1060/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Kyprolis 10 mg innrennslisstofn, lausn
Kyprolis 30 mg innrennslisstofn, lausn
Kyprolis 60 mg innrennslisstofn, lausn
carfilzomib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Kyprolis og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kyprolis
3. Hvernig nota á Kyprolis
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kyprolis
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Kyprolis og við hverju það er notað

Kyprolis er lyf sem inniheldur virka innihaldsefnið carfilzomib.

Carfilzomib virkar með því að blokka meltikorn. Meltikorn er kerfi innan fruma sem brýtur niður prótein þegar þau eru skemmd eða óþörf. Með því að hindra niðurbrot próteina í krabbameinsfrumum, sem eru líklegri til að innihalda meira af óeðlilegum próteinum, orsakar Kyprolis dauða krabbameinsfruma.

Kyprolis er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem hafa áður fengið a.m.k. eina meðferð við þessum sjúkdómi. Mergæxli er krabbamein í plasmafrumum (tegund hvítra blóðkorna).

Þér mun vera gefið Kyprolis með daratumumabi og dexamethasoni, lenalidomidi og dexamethasoni, eða eingöngu með dexamethasoni. Daratumumab, lenalidomid og dexamethason eru önnur lyf sem eru notuð til meðferðar á mergæxli.

2. Áður en byrjað er að nota Kyprolis

Læknirinn mun skoða þig og fara yfir alla sjúkrasögu þína. Það verður fylgst náið með þér meðan á meðferð stendur. Áður en þú byrjar og meðan á meðferð með Kyprolis stendur munu blóðprufur verða teknar hjá þér. Þetta er til að ganga úr skugga um að þú sért með nægilegt magn blóðfrumna og að lifrin og nýrun starfi eðlilega. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun athuga hvort þú fái nægilegan vökva.

Þú verður að lesa fylgiseðil fyrir öll lyf sem þú tekur samhliða Kyprolis svo þú skiljir upplýsingarnar sem tengjast þeim lyfjum.

Ekki má nota Kyprolis ef um er að ræða ofnæmi fyrir carfilzomibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Kyprolis er notað ef þú ert með einhvern af sjúkdómunum sem taldir eru upp hér að neðan. Þú gætir þarfnast viðbótarrannsókna til að athuga hvort hjarta, nýru og lifur starfi eðlilega.

- Hjartavandamál, þ.m.t. saga um brjóstverk (hjartaöng), hjartaáfall, óreglulegan hjartslátt, háan blóðþrýsting eða ef þú hefur einhvern tímann tekið einhver hjartalýf.
- Lungnavandamál, þ.m.t. saga um andnað í hvíld eða við áreynslu (mæði).
- Nýrnavandamál, þ.m.t. nýrnabilun eða ef þú hefur einhvern tímann verið í skilun.
- Lifrарvandamál, þ.m.t. saga um lifrabólgu, fitulifur eða ef þér hefur einhvern tímann verið sagt að lifrin starfi ekki eðlilega.
- Óeðlilegar blæðingar, þ.m.t. mar sem kemur fram af litlu tilefni, blæðingar frá áverka t.d. sári sem tekur lengri tíma en búist er við að stöðva eða innvortis blæðingar svo sem að hósta upp blóði, kasta upp blóði, dökkar, tjörukenndar hægðir eða ljósrautt blóð í hægðum eða blæðing í heila sem leiðir til skyndilegs doða eða lömunar öðrum megin í andlitinu, fótleggjum eða handleggjum, skyndilegur, mikill höfuðverkur eða erfiðleikar við að sjá eða tala eða kyngja. Þetta getur bent til þess að þú sért með fáar blóðflögur (frumur sem hjálpa blóðinu að storkna).
- Saga um blóðtappa í bláæðum.
- Verkur eða bólga í handlegg eða fótlegg (sem gæti verið einkenni blóðtappa í djúplægum bláæðum í handlegg eða fótlegg), brjóstverkur eða mæði (sem gæti verið einkenni blóðtappa í lungum).
- Allir aðrir meiriháttar sjúkdómar sem þú hefur lagst inn á sjúkrahús vegna, eða fengið einhver lyf við.

Sjúkdómar sem þú verður að vera vakandi fyrir

Þú verður að vera vakandi fyrir ákveðnum einkennum á meðan þú tekur Kyprolis til að draga úr hættunni á vandamálum. Kyprolis getur gert suma sjúkdóma verri eða valdið alvarlegum aukaverkunum, sem geta verið banvænar, eins og hjartavandamál, lungnavandamál, nýrnavandamál, æxlislýsuheilkenni (lífshættulegt ástand sem á sér stað þegar krabbameinsfrumur rofna og losa innihaldið út í blóðrásina), viðbrögð við innrennsli Kyprolis, óeðlilegt mar eða blæðing (þ.m.t. innvortis blæðing), blóðtappi í bláæðum, lifrарvandamál, ákveðnir blóðsjúkdómar eða taugasjúkdómur sem kallast PRES. Sjá „Sjúkdómar sem þú verður að vera vakandi fyrir“ í kafla 4.

Láttu læknum vita ef þú hefur einhvern tíma fengið eða gætir nú verið með lifrabólgu B sýkingu. Það er vegna þess að þetta lyf gæti valdið því að lifrabólguveira B verði virk á ný. Læknirinn mun skoða þig m.t.t. merkja og einkenna þessarar sýkingar áður en meðferð með þessu lyfi hefst, meðan á henni stendur og í nokkurn tíma eftir að henni er lokið. Láttu læknum strax vita ef þreyta versnar eða ef húðin eða hvítu hluti augnanna gulnar.

Þú skalt hvenær sem er meðan á meðferðinni stendur eða eftir að henni er lokið láta læknum eða hjúkrunarfræðing strax vita ef þú: finnur fyrir óskýrri sjón, sjónmissi eða tvísýni, erfiðleikum við að tala, máttleysi í handlegg eða fótlegg, breytingu á göngulagi eða erfiðleikum með jafnvægi, viðvarandi dofa, minnkaðri tilfinningu eða tilfinningaskorti, minnistapi eða rugli. Þetta geta allt verið einkenni alvarlegs og mögulega banvæns heilasjúkdóms sem kallast ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML). Ef þú varst með þessi einkenni áður en meðferðin með carfilzomibi hófst skaltu láta læknum vita um allar breytingar á þessum einkennum.

Notkun annarra lyfja samhliða Kyprolis

Látið læknum vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta gildir einnig um lyf sem eru fengin án lyfseðils, eins og vítamín og náttúrulyf.

Látið læknum eða hjúkrunarfræðinginn vita ef notuð eru lyf til að koma í veg fyrir þungun eins og getnaðarvarnartöflur til inntöku eða önnur hormónagetnaðarvarnarlyf, þar sem ekki er víst að það sé viðeigandi að nota þau með Kyprolis.

Meðganga og brjóstgjöf

Fyrir konur sem nota Kyprolis

Ekki nota Kyprolis ef þú ert þunguð, grunar að þú sért þunguð eða þungun er fyrirhuguð. Meðferð með Kyprolis hefur ekki verið rannsökuð hjá þunguðum konum. Á meðan þú notar Kyprolis og í 30 daga eftir að meðferð er stöðvuð skaltu nota viðeigandi getnaðarvörn til að tryggja að þú verðir ekki þunguð. Þú skalt ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn um viðeigandi getnaðarvarnir.

Ef þú verður þunguð á meðan þú notar Kyprolis skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust.

Ekki nota Kyprolis ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er vitað hvort Kyprolis berst í brjóstamjólka manna.

Gert er ráð fyrir að lenalidomid sé skaðlegt ófæddum börnum. Þar sem Kyprolis er gefið í samsetningu með lenalidomidi verður þú að fylgja öllum fyrirmælum varðandi getnaðarvarnir (sjá upplýsingar um fyrirmæli varðandi getnaðarvarnir í fylgiseðli fyrir lenalidomid og ræddu þetta við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn).

Fyrir karlmenn sem nota Kyprolis

Á meðan þú notar Kyprolis og í 90 daga eftir að meðferð er hætt skaltu nota verjur, jafnvel þó að maki þinn sé barnshafandi.

Ef maki þinn verður barnshafandi á meðan þú notar Kyprolis eða innan 90 daga frá því að meðferð er hætt skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust.

Akstur og notkun véla

Á meðan þú færð meðferð með Kyprolis getur þú fundið fyrir þreytu, svima, yfirliði og/eða blóðþrýstingsfalli. Þetta getur dregið úr getu þinn til að aka eða stjórna vélum. Ekki aka eða stjórna vélum ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

Kyprolis inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 37 mg af natríum í hverju 10 mg hettuglasi. Þetta jafngildir 1,9% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Lyfið inniheldur 109 mg af natríum í hverju 30 mg hettuglasi. Þetta jafngildir 5,5% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Lyfið inniheldur 216 mg af natríum í hverju 60 mg hettuglasi. Þetta jafngildir 11% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Kyprolis inniheldur cýklódextrín

Lyfið inniheldur 500 mg af cýklódextríni (betadex súlfóbútýleter natríum) í hverju 10 mg hettuglasi. Þetta jafngildir 88 mg/kg fyrir fullorðinn sem vegur 70 kg.

Lyfið inniheldur 1.500 mg af cýklódextríni (betadex súlfóbútýleter natríum) í hverju 30 mg hettuglasi. Þetta jafngildir 88 mg/kg fyrir fullorðinn sem vegur 70 kg.

Lyfið inniheldur 3.000 mg af cýklódextríni (betadex súlfóbútýleter natríum) í hverju 60 mg hettuglasi. Þetta jafngildir 88 mg/kg fyrir fullorðinn sem vegur 70 kg.

3. Hvernig nota á Kyprolis

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun gefa þér Kyprolis. Skammturinn mun verða reiknaður út frá hæð þinni og þyngd (líkamsyfirborði). Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun ákvarða þann skammt Kyprolis sem þú færð.

Kyprolis verður gefið með innrennsli í bláæð. Innrennslið getur tekið allt að 30 mínútum. Kyprolis er gefið 2 daga í röð í hverri viku, í 3 vikur, þar á eftir kemur ein vika án meðferðar.

Hvert 28 daga tímabil er ein meðferðarlota. Þetta þýðir að þú munt fá Kyprolis á dögum 1, 2, 8, 9, 15 og 16 á hverju 28 daga tímabili. Frá meðferðarlotu 13 og áfram munu ekki vera gefnir skammtar á dögum 8 og 9 ef þú færð meðferð með Kyprolis ásamt lenalidomídi og dexamethasoni.

Flestir sjúklingar munu fá meðferð eins lengi og sjúkdómsástand batnar eða helst stöðugt. Það getur þó einnig verið að Kyprolis meðferð verði stöðvuð ef þú færð aukaverkanir sem ekki er hægt að meðhöndla.

Ásamt Kyprolis munt þú einnig fá annaðhvort lenalidomid og dexamethason, daratumumab og dexamethason, eða dexamethason eingöngu. Þú gætir einnig fengið önnur lyf.

Ef gefinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þar sem læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn gefur lyfið er ólíklegt að þér verði gefinn of stór skammtur. Ef þú færð of stóran skammt af Kyprolis mun læknirinn fylgjast með þér með tilliti til aukaverkana.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sjúkdómar sem þú verður að vera vakandi fyrir

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú færð eitthvað af eftirtöldum einkennum:

- Brjóstverk, andnað eða bjúg á fótum, sem geta verið einkenni hjartavandamála
- Erfiðleika við öndun, þ.m.t. andnað í hvíld eða við áreynslu eða hósta (mæði), hraðan andardrátt, tilfinningu um að geta ekki andað að sér nægilegu lofti, önghljóð eða hósti, sem geta verið einkenni um eiturvekanir á lungu
- Mjög hár blóðþrýstingur, alvarlegur brjóstverkur, alvarlegur höfuðverkur, rugl, þokusýn, ógleði og uppköst eða mikill kvíði, sem geta verið einkenni um ástand sem er kallað háþrýstingskreppa
- Mæði við dagleg störf eða í hvíld, óreglulegur hjartsláttur, hraður æðasláttur, þreyta, svimi og yfirlið, sem geta verið einkenni um ástand sem er kallað lungnaháþrýstingur
- Bjúgur á ökklum, fótum eða höndum, minnkuð matarlyst, minni þvaglát eða afbrigðilegar niðurstöður úr blóðprufum sem geta verið einkenni um nýrnvandamál eða nýrnabilun
- Aukaverkun sem kallast æxlislýsuheilkenni, sem getur orsakast af hröðu niðurbroti krabbameinsfruma og getur valdið óreglulegum hjartslætti, nýrnabilun eða afbrigðilegum niðurstöðum úr blóðprufum

- Hiti, kuldahrollur eða skjálfti, liðverkur, vöðvaverkur, roði eða þroti í andliti, vörum, tungu og/eða hálsi sem geta valdið erfiðleikum við að anda eða kyngja (ofnæmisbjúgur), þróttleysi, andnauð, lágur blóðþrýstingur, yfirlíð, hægur hjartsláttur, andþyngsli eða brjóstverkur getur komið fram sem viðbrögð við innrennslinu
- Óeðlilegir marblettir eða blæðing, eins og skurðir, sem tekur lengri tíma en venjulega að stöðva blæðingu úr eða innvortis blæðingar svo sem að hósta upp blóði, kasta upp blóði, dökkar, tjörukenndar hægðir eða ljósrautt blóð í hægðum eða blæðing í heila sem leiðir til skyndilegs doða eða lömunar öðrum megin í andlitinu, fótleggjum eða handleggjum, skyndilegur, mikill höfuðverkur eða erfiðleikar við að sjá eða tala eða kyngja
- Verkur eða bólga í handlegg eða fótlegg (sem gæti verið einkenni blóðtappa í djúplægum bláæðum í handlegg eða fótlegg), brjóstverkur eða mæði (sem gæti verið einkenni blóðtappa í lungum)
- Gulnun húðar og augna (gula), kviðverkur eða þrúttinn kviður, ógleði eða uppköst, sem geta verið einkenni lifrarvandamála, þ.m.t. lifrabilunar. Ef þú hefur einhvern tíma fengið lifrabólgu B sýkingu getur verið að meðferð með þessu lyfi valdi því að lifrabólgu B sýkingin verði virk á ný
- Blæðingar, marblettir, þróttleysi, rugl, hiti, ógleði, uppköst og niðurgangur og bráð nýrnabilun, sem geta verið einkenni ástands í blóði sem kallast segaöræðakvilli
- Höfuðverkur, rugl, flog (flogakast), skert sjón og hár blóðþrýstingur (háþrýstingur) sem geta verið einkenni taugaástands sem kallast afturkræft baklægt heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES).

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Alvarleg sýking í lungum (lungnabólga)
- Sýking í öndunarfærum
- Lítið af blóðflögum, sem getur orðið til þess að mar eða blæðing kemur auðveldlega fram (blóðflagnafæð)
- Lítið af hvítum blóðkornum, sem getur dregið úr getu þinni til að verjast sýkingum og getur tengst hita
- Lítið af rauðum blóðkornum (blóðleysi) sem getur valdið þreytu og þróttleysi
- Breytingar á blóðprufum (minna magn kalíums í blóði, aukið kreatínín í blóði)
- Minnkuð matarlyst
- Svefnerfiðleikar (svefnleysi)
- Höfuðverkur
- Dofi, náladofi eða minnkuð tilfinning í höndum og/eða fótum
- Sundl
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Mæði
- Hósti
- Niðurgangur
- Ógleði
- Hægðatregða
- Uppköst
- Kviðverkur
- Bakverkur
- Liðverkur
- Verkur í útlimum, höndum eða fótum
- Vöðvakrampar
- Hiti
- Kuldahrollur
- Þroti í höndum, fótum eða ökklum

- Tilfinning um þróttleysi
- Þreyta

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Viðbrögð við innrennsli
- Hjartabilun og hjartavandamál, þ.m.t. hraður, öflugur eða óreglulegur hjartsláttur
- Hjartaáfall
- Nýrnavandamál, þ.m.t. nýrnabilun
- Blóðtappi í bláæðum (djúpbláæðarstorka)
- Hitatilfinning
- Blóðtappi í lungum
- Vökvi í lungum
- Önghljóð
- Alvarlegar sýkingar, þ.m.t. blóðsýking (sýklasótt)
- Lungnasýking
- Lifrarvandamál, þ.m.t. fjölgun lifrarendíma í blóði
- Flensulík einkenni (inflúensa)
- Endurvirkjun hlaupabóluveiru (ristill) sem getur valdið húðútbrotum og verkjum (herpes zoster)
- Þvagfærasýking
- Hósti sem getur haft brjóstþyngsli eða verki í för með sér, nefstífla (berkjubólga)
- Eymsli í hálsi
- Bólga í nefi og hálsi
- Nefrennsli, nefstífla eða hnerri
- Veirusýking
- Sýking í maga eða þörmum (maga- og garnabólga)
- Blæðing í maga og þörmum
- Breytingar á blóðprufum (minna natríum, magnesíum, prótein, kalsíum eða fosfat í blóði, aukið kalsíum, þvagsýra, kalíum, bílirúbín, c-viðbragðsnæmt prótein í blóði eða sykur)
- Vessaþurrð
- Kvíði
- Rugltilfinning
- Þokusýn
- Ský á augasteini
- Lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- Blóðnasir
- Breytingar á rödd eða hæsi
- Meltingartregða
- Tannverkur
- Útbrot
- Beinverkur, vöðvaverkur, brjóstverkur
- Vöðvamáttleysi
- Aumir vöðvar
- Kláði í húð
- Roði í húð
- Aukin svitamyndun
- Verkir
- Verkur, þroti, erting eða óþægindi þar sem þér var gefið innrennslið í bláæð
- Suð fyrir eyrum
- Lasleikatilfinning eða óþægindi

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Blæðing í lungum
- Ristilbólga af völdum *Clostridium difficile* bakteríusýkingar
- Ofnæmisviðbrögð við *Kyprolis*

- Bilun í mörgum líffærum
- Minnkað blóðflæði til hjarta
- Blæðing í heila
- Slag
- Erfiðleikar við öndun, hröð öndun og/eða fingurgómar og varir bláleitar (brátt heilkenni öndunarerfiðleika)
- Bólga í gollurshúsi (gollurhússbólga), einkenni eru verkur aftan við bringubein sem stundum breiðist yfir í háls og axlir, stundum með hita
- Vökvasöfnun í gollurshúsi (gollurhússvökvi), einkenni eru brjóstverkur eða -þrýstingur og mæði
- Hindrun í flæði galls frá lifur (gallteppa), sem getur orsakað kláða í húð, gula húð, mjög dökkt þvag og mjög fölar hægðir
- Rof í meltingarvegi
- Stórfrumuveirusýking
- Lifrabólgu B sýking virkjuð á ný (veirusýking í lifur)
- Brisbólga

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Kyprolis

Kyprolis er geymt í apótekinu.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Kyprolis eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglasinu og umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Blandað lyfið á að vera tær, litlaus til lítilla gul lausn. Ekki skal nota lyfið ef vart verður við einhverja mislitun eða agnir.

Kyprolis er einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Kyprolis inniheldur

- Virka innihaldsefnið er carfilzomib. Hvert hettuglas inniheldur 10 mg, 30 mg eða 60 mg af carfilzomibi. Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 2 mg af carfilzomibi.
- Önnur innihaldsefni eru betadex súlfóbútýleter natríum, vatnsfrí sítrónusýra (E330) og natríumhýdroxíð (sjá kafla 2 Kyprolis inniheldur natríum).

Lýsing á útliti Kyprolis og pakkningastærðir

Kyprolis er í glerhettuglasi og er hvítur til beinhvítur innrennslisstofn, lausn, sem er blandað (leyst upp) fyrir notkun. Blönduð lausn er tær, litlaus eða lítilla gul lausn.

Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Framleiðandi

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Upplýsingar um blöndun og undirbúning Kyprolis innrennslisstofns, lausnar til gjafnar í bláæð

Carfilzomib er frumuskemmandi lyf. Því skal gæta varúðar við meðhöndlun og undirbúning Kyprolis. Mælt er með notkun hanska og annars hlífðarbúnaðar.

Kyprolis hettuglös innihalda engin örverueyðandi rotvarnarefni og eru einungis einnota. Viðhafa skal viðeigandi smitgát.

Blönduð lausn inniheldur carfilzomib í styrknum 2 mg/ml. Lesið allar leiðbeiningarnar um blöndun áður en blöndun er hafin:

1. Reiknið skammtinn (mg/m²) og fjölda hettuglasa af Kyprolis sem þarf út frá líkamsyfirborði sjúklings í upphafi. Gefa skal sjúklingum með líkamsyfirborð yfir 2,2 m² skammt miðað við 2,2 m² líkamsyfirborð. Ekki þarf að aðlaga skammta ef þyngd breytist 20% eða minna.
2. Takið hettuglas úr kæli rétt fyrir notkun.
3. Einungis skal nota nál sem er 21-gauge eða meira (nál með ytra þvermál sem er 0,8 mm eða minna) til að blanda í hvert hettuglas að viðhafðri smitgát með því að sprauta 5 ml (fyrir 10 mg hettuglas), 15 ml (fyrir 30 mg hettuglas) eða 29 ml (fyrir 60 mg hettuglas) af sæfðu vatni fyrir stungulyf hægt í gegnum tappann og beinið lausninni INNAN Á VEGGI HETTUGLASSINS til að lágmarka froðumyndun.
4. Hreyfið gætilega og/eða snúið hettuglasinu gætilega á hvolf í u.þ.b. 1 mínútu, eða þar til innihaldið er að fullu uppleyst. EKKI HRISTA. Ef froða myndast, skal leyfa lausninni að setjast í hettuglasinu þar til froðan hverfur (u.þ.b. 5 mínútur) og lausnin er tær.
5. Skoðið lausnina með tilliti til agna og mislitunar fyrir notkun. Blandað lyfið á að vera tær, litlaus til lítillaga gul lausn. Ekki skal nota lyfið ef vart verður við einhverja mislitun eða agnir.
6. Fargið ónotuðum lyfjaleifum sem kunna að vera eftir í hettuglasinu.
7. Hægt er að gefa Kyprolis beint með innrennsli í bláæð en einnig er möguleiki að gefa það í poka fyrir innrennsli í bláæð. Kyprolis má hvorki gefa með þrýstingi (i.v. push) né hraðri inndælingu (bolus).
8. Þegar lyfið er gefið í poka fyrir innrennsli í bláæð skal einungis nota nál sem er 21-gauge eða meira (nál með ytra þvermál sem er 0,8 mm eða minna) til að draga útreiknaðan skammt úr hettuglasinu og þynna í 50 eða 100 ml poka til innrennslis í bláæð sem inniheldur 5% glúkósalausn til inndælingar.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Sé það ekki notað strax er geymslutími meðan á notkun stendur og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og ættu ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C – 8°C.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.