

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kyprolis 10 mg poeder voor oplossing voor infusie
Kyprolis 30 mg poeder voor oplossing voor infusie
Kyprolis 60 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Kyprolis 10 mg poeder voor oplossing voor infusie
Elke injectieflacon bevat 10 mg carfilzomib.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 37 mg natrium.
Elke injectieflacon bevat 500 mg cyclodextrine (natriumsulfobutylether als betadex).

Kyprolis 30 mg poeder voor oplossing voor infusie
Elke injectieflacon bevat 30 mg carfilzomib.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 109 mg natrium.
Elke injectieflacon bevat 1.500 mg cyclodextrine (natriumsulfobutylether als betadex).

Kyprolis 60 mg poeder voor oplossing voor infusie
Elke injectieflacon bevat 60 mg carfilzomib.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 216 mg natrium.
Elke injectieflacon bevat 3.000 mg cyclodextrine (natriumsulfobutylether als betadex).

Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 2 mg carfilzomib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit tot gebroken wit, gevriesdroogd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kyprolis in combinatie met daratumumab en dexamethason, in combinatie met lenalidomide en dexamethason of in combinatie met alleen dexamethason is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die minimaal één eerdere behandeling hebben gehad (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Kyprolis dient plaats te vinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van antikankertherapie.

Dosering

De dosis wordt berekend aan de hand van het lichaamsoppervlak van de patiënt bij baseline. Patiënten met een lichaamsoppervlak groter dan 2,2 m² dienen een dosis te krijgen die is gebaseerd op een lichaamsoppervlak van 2,2 m². Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij gewichtsveranderingen van 20% of minder.

Kyprolis in combinatie met lenalidomide en dexamethason

In combinatie met lenalidomide en dexamethason wordt Kyprolis intraveneus toegediend in de vorm van een 10 minuten durende infusie op twee opeenvolgende dagen per week gedurende drie weken (dag 1, 2, 8, 9, 15 en 16), gevolgd door een rustperiode van 12 dagen (dag 17 tot en met 28) zoals vermeld in tabel 1. Elke periode van 28 dagen wordt beschouwd als één behandelcyclus.

Kyprolis wordt toegediend in een aanvangsdosis van 20 mg/m² (maximale dosis 44 mg) op dag 1 en 2 van cyclus 1. Als deze dosis goed wordt verdragen, dient de dosis op dag 8 van cyclus 1 te worden verhoogd tot 27 mg/m² (maximale dosis 60 mg). Vanaf cyclus 13 worden de Kyprolis-doses van dag 8 en 9 weggelaten.

De behandeling kan worden voortgezet totdat er ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Behandeling met Kyprolis in combinatie met lenalidomide en dexamethason gedurende meer dan 18 cycli moet worden gebaseerd op een individuele baten-risicobeoordeling, omdat er slechts beperkte gegevens zijn over de verdraagbaarheid en toxiciteit van carfilzomib na meer dan 18 cycli (zie rubriek 5.1).

In combinatie met Kyprolis wordt lenalidomide toegediend in de vorm van 25 mg oraal op dag 1-21, evenals dexamethason in de vorm van 40 mg oraal of intraveneus op dag 1, 8, 15 en 22 van elke cyclus van 28 dagen. Overeenkomstig de aanbevelingen in de huidige samenvatting van de productkenmerken van lenalidomide kan een passende dosisverlaging voor de aanvangsdosis van lenalidomide worden overwogen, bijvoorbeeld voor patiënten met een nierfunctiestoornis bij baseline. Dexamethason moet 30 minuten tot 4 uur vóór Kyprolis worden toegediend.

Tabel 1. Kyprolis in combinatie met lenalidomide en dexamethason^a

	Cyclus 1										
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4	
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23-28
Kyprolis (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexamethason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomide	25 mg per dag									-	-
	Cycli 2-12										
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4	
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23-28
Kyprolis (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexamethason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomide	25 mg per dag									-	-

	Vanaf cyclus 13											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23-28	
Kyprolis (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-	
Dexamethason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomide	25 mg per dag									-	-	

^a. De infusietijd is 10 minuten en dit blijft constant gedurende het behandelingschema

Kyprolis in combinatie met dexamethason

In combinatie met dexamethason wordt Kyprolis intraveneus toegediend in de vorm van een 30 minuten durende infusie op twee opeenvolgende dagen per week gedurende drie weken (dag 1, 2, 8, 9, 15 en 16), gevolgd door een rustperiode van 12 dagen (dag 17 tot en met 28) zoals vermeld in tabel 2. Elke periode van 28 dagen wordt beschouwd als één behandelingscyclus.

Kyprolis wordt toegediend in een aanvangsdosis van 20 mg/m² (maximale dosis 44 mg) op dag 1 en 2 van cyclus 1. Als deze dosis goed wordt verdragen, dient de dosis op dag 8 van cyclus 1 te worden verhoogd tot 56 mg/m² (maximale dosis 123 mg).

De behandeling kan worden voortgezet totdat er ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Als Kyprolis wordt gecombineerd met alleen dexamethason, wordt 20 mg dexamethason oraal of intraveneus toegediend op dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 en 23 van elke cyclus van 28 dagen. Dexamethason moet 30 minuten tot 4 uur vóór Kyprolis worden toegediend.

Tabel 2. Kyprolis in combinatie met alleen dexamethason^a

	Cyclus 1											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23	Dag 24-28
Kyprolis (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Cyclus 2 en alle daaropvolgende cycli											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23	Dag 24-28
Kyprolis (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a. De infusietijd is 30 minuten en dit blijft constant gedurende het behandelingschema

Kyprolis in combinatie met daratumumab en dexamethason

In combinatie met daratumumab en dexamethason wordt Kyprolis intraveneus toegediend in de vorm van een 30 minuten durende infusie op twee opeenvolgende dagen per week gedurende drie weken (dag 1, 2, 8, 9, 15 en 16), gevolgd door een rustperiode van 12 dagen (dag 17 tot en met 28) zoals vermeld in tabel 3. Elke periode van 28 dagen wordt beschouwd als één behandelingscyclus.

Kyprolis wordt toegediend in een aanvangsdosis van 20 mg/m² (maximale dosis 44 mg) op dag 1 en 2 van cyclus 1. Als deze dosis goed wordt verdragen, dient de dosis op dag 8 van cyclus 1 te worden verhoogd tot 56 mg/m² (maximale dosis 123 mg).

De behandeling kan worden voortgezet totdat er ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

20 mg dexamethason oraal of intraveneus wordt toegediend op dag 1, 2, 8, 9, 15 en 16, en 40 mg oraal of intraveneus op dag 22 van elke cyclus van 28 dagen. Dien bij patiënten > 75 jaar na de eerste week wekelijks 20 mg dexamethason oraal of intraveneus toe. Dexamethason moet 30 minuten tot 4 uur vóór Kyprolis worden toegediend.

Daratumumab wordt intraveneus toegediend in een dosis van 16 mg/kg werkelijk lichaamsgewicht; met een gesplitste dosis van 8 mg/kg op dag 1 en 2 in cyclus 1. Daarna wordt daratumumab toegediend in een dosering van 16 mg/kg eenmaal per week op dag 8, 15 en 22 van cyclus 1 en op dag 1, 8, 15 en 22 van cyclus 2, vervolgens elke 2 weken gedurende 4 cycli (cyclus 3 tot en met 6) en daarna elke 4 weken in de overgebleven cycli of totdat er ziekteprogressie optreedt.

Op dagen waarop meer dan één van deze geneesmiddelen wordt toegediend, is de aanbevolen volgorde van toediening als volgt: dexamethason, pre-infusiemedicatie voor daratumumab (zie rubriek *Gelijktijdige geneesmiddelen*), carfilzomib, daratumumab en post-infusiemedicatie voor daratumumab (zie rubriek *Gelijktijdige geneesmiddelen*).

Zie de samenvatting van de productkenmerken van daratumumab en dexamethason voor meer informatie over toediening.

Tabel 3. Kyprolis in combinatie met dexamethason en daratumumab^a

	Cyclus 1											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23	Dag 24-28
Kyprolis (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Cyclus 2											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23	Dag 24-28
Kyprolis (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-

	Cyclus 3-6											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23	Dag 24-28
Kyprolis (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Cyclus 7 en alle volgende cycli											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23	Dag 24-28
Kyprolis (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a. De infusietijd is 30 minuten en dit blijft constant gedurende het behandelingschema

^b. Bij patiënten > 75 jaar wordt dexamethason na de eerste week wekelijks toegediend als 20 mg oraal of intraveneus.

Gelijktijdige geneesmiddelen

Antivirale profylaxe dient te worden overwogen bij patiënten die behandeld worden met Kyprolis, om het risico op reactivatie van herpes zoster te verlagen (zie rubriek 4.8).

Tromboseprofylaxe wordt aanbevolen bij patiënten die met Kyprolis in combinatie met daratumumab en dexamethason, in combinatie met lenalidomide en dexamethason of in combinatie met alleen dexamethason worden behandeld en moet worden gebaseerd op een beoordeling van de onderliggende risico's en de klinische toestand van de patiënt. Raadpleeg de huidige samenvatting van de productkenmerken van lenalidomide en dexamethason voor andere gelijktijdige geneesmiddelen die noodzakelijk kunnen zijn, zoals het profylactisch gebruik van antacida.

Bij patiënten die worden behandeld met Kyprolis in combinatie met daratumumab en dexamethason moet pre-infusiemedicatie worden toegediend om het risico op infusiegerelateerde reacties met daratumumab te verlagen.

Zie de samenvatting van de productkenmerken van daratumumab voor meer informatie over gelijktijdige geneesmiddelen, waaronder pre- en post-infusiemedicatie.

Hydratatie en bewaking van de vocht- en elektrolytenbalans

Vóór dosistoediening in cyclus 1 is voldoende hydratatie vereist, vooral bij patiënten met een hoog risico op tumorlyssyndroom of renale toxiciteit. Alle patiënten dienen gecontroleerd te worden op aanwijzingen voor volumeoverbelasting en de vochtbehoefte dient te worden afgestemd op de individuele patiënt. Indien klinisch geïndiceerd kan bij patiënten met hartfalen bij baseline of met een risico op hartfalen het totale vochtvolume worden aangepast (zie rubriek 4.4).

Aanbevolen hydratatie omvat zowel orale inname (30 ml/kg/dag gedurende 48 uur vóór dag 1 van cyclus 1) als intraveneuze vochttoediening (250 ml tot 500 ml van een geschikte intraveneuze vloeistof vóór elke dosis in cyclus 1). Geef na toediening van Kyprolis in cyclus 1 naar behoefte nog 250 ml tot 500 ml intraveneuze vloeistof. Orale en/of intraveneuze hydratatie dient te worden voortgezet naar behoefte in volgende cycli.

Wanneer Kyprolis gegeven wordt in combinatie met intraveneus daratumumab, is orale en/of intraveneuze hydratatie niet nodig op dagen waarop intraveneus daratumumab wordt gegeven.

Het kaliumgehalte in serum dient maandelijks of vaker te worden gecontroleerd tijdens behandeling met Kyprolis, indien klinisch geïndiceerd. De frequentie zal afhangen van het kaliumgehalte gemeten voor aanvang van de behandeling, het gelijktijdig gebruik van andere medicijnen (bijv. geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het risico op hypokaliëmie verhogen) en daarmee samenhangende comorbiditeiten.

Aanbevolen dosisaanpassingen

De dosering dient te worden aangepast op basis van Kyprolis-toxiciteit. Aanbevolen acties en dosisaanpassingen worden vermeld in tabel 4. Dosisverlagingen worden vermeld in tabel 5.

Tabel 4. Dosisaanpassingen tijdens behandeling met Kyprolis

Hematologische toxiciteit	Aanbevolen actie
<ul style="list-style-type: none"> Absolute neutrofielentelling < $0,5 \times 10^9/l$ (zie rubriek 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Stop dosistoediening <ul style="list-style-type: none"> - Ga bij herstel tot $\geq 0,5 \times 10^9/l$ door met hetzelfde dosisniveau Volg bij volgende dalingen tot < $0,5 \times 10^9/l$ dezelfde aanbevelingen als hierboven en overweeg een verlaging met 1 dosisniveau wanneer Kyprolis opnieuw wordt gestart^a
<ul style="list-style-type: none"> Febriele neutropenie Absolute neutrofielentelling < $0,5 \times 10^9/l$ en een orale temperatuur > 38,5 °C of twee opeenvolgende metingen van > 38,0 °C in 2 uur 	<ul style="list-style-type: none"> Stop dosistoediening Hervat toediening op hetzelfde dosisniveau als de absolute neutrofielentelling terugkeert naar de beginwaarde en de koorts verdwijnt
<ul style="list-style-type: none"> Bloedplaatjestelling < $10 \times 10^9/l$ of bewijs van bloeding met trombocytopenie (zie rubriek 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Stop dosistoediening <ul style="list-style-type: none"> - Ga bij herstel tot $\geq 10 \times 10^9/l$ en/of wanneer de bloeding onder controle is, door met hetzelfde dosisniveau Volg bij volgende dalingen tot < $10 \times 10^9/l$ dezelfde aanbevelingen als hierboven en overweeg een verlaging met 1 dosisniveau wanneer Kyprolis opnieuw wordt gestart^a
Niet-hematologische toxiciteit (renale)	Aanbevolen actie
<ul style="list-style-type: none"> Serumcreatinine gelijk aan of hoger dan 2 x beginwaarde, of Creatinineklaring < 15 ml/min (of daling van creatinineklaring tot $\leq 50\%$ van beginwaarde) of noodzaak tot dialyse (zie rubriek 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Stop dosistoediening en blijf de nierfunctie controleren (serumcreatinine of creatinineklaring) <ul style="list-style-type: none"> - Kyprolis dient te worden hervat wanneer de nierfunctie zodanig is hersteld dat deze minder dan 25% van de beginwaarde afwijkt; overweeg te hervatten met een verlaging met 1 dosisniveau^a Aan dialysepatiënten die Kyprolis krijgen, moet de dosis na de dialyseprocedure worden toegediend
Overige niet-hematologische toxiciteit	Aanbevolen actie
<ul style="list-style-type: none"> Alle overige niet-hematologische toxiciteiten van graad 3 of 4 (zie rubriek 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Stop tot herstel of terugkeer tot beginwaarde Overweeg bij de volgende geplande behandeling opnieuw te starten met een verlaging met 1 dosisniveau^a

^a. Zie tabel 5 voor dosisverlagingen

Tabel 5. Dosisverlagingen voor Kyprolis

Behandelschema	Kyprolis dosis	Eerste Kyprolis-dosisverlaging	Tweede Kyprolis-dosisverlaging	Derde Kyprolis-dosisverlaging
Kyprolis, lenalidomide en dexamethason	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^a	—
Kyprolis en dexamethason	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a
Kyprolis, daratumumab en dexamethason	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ²

Let op: De Kyprolis infusietijden blijven onveranderd in geval van dosisverlaging(en)

^a. Als de symptomen niet verdwijnen, stop de behandeling met Kyprolis

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis werden geïnccludeerd in onderzoeken met de combinatie Kyprolis/dexamethason, maar werden uitgesloten van onderzoeken met de combinatie Kyprolis/lenalidomide. Om die reden zijn er beperkte gegevens voor Kyprolis in combinatie met lenalidomide en dexamethason bij patiënten met een creatinineklaring (CrCL < 50 ml/min). Eventuele verlaging van de aanvangsdosis van lenalidomide bij patiënten met nierinsufficiëntie bij baseline dient te worden overwogen, op basis van de aanbevelingen in de samenvatting van de productkenmerken van lenalidomide.

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosis voor Kyprolis aanbevolen bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis bij baseline of bij patiënten die met chronische dialyse worden behandeld gebaseerd op de beschikbare farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2). Echter, in klinische fase 3-onderzoeken was de incidentie van bijwerkingen van acuut nierfalen hoger bij patiënten met een lagere creatinineklaring bij baseline, dan bij patiënten met een hogere creatinineklaring bij baseline.

De nierfunctie dient bepaald te worden voor aanvang van de behandeling en ten minste maandelijks gecontroleerd te worden of in overeenstemming met geaccepteerde behandelrichtlijnen, in het bijzonder bij patiënten met een lagere creatinineklaring bij baseline (CrCL < 30 ml/min). Gebaseerd op de toxiciteit moeten passende dosisaanpassingen worden gedaan (zie tabel 4). Er zijn beperkte gegevens over de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met een creatinineklaring bij baseline < 30 ml/min.

Omdat de klaring van Kyprolis tijdens dialyse niet is onderzocht, moet het geneesmiddel worden toegediend na de dialyseprocedure.

Leverfunctiestoornis

Patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis werden uitgesloten van onderzoeken met Kyprolis in combinatie met ofwel lenalidomide en dexamethason, ofwel dexamethason alleen.

De farmacokinetiek van Kyprolis is niet geëvalueerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Er is geen aanpassing van de aanvangsdosis aanbevolen bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis, gebaseerd op de beschikbare farmacokinetische gegevens. Echter, een hogere incidentie van afwijkingen in de leverfunctie, ≥ graad 3 bijwerkingen en ernstige bijwerkingen werd gerapporteerd bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis bij baseline vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2). Leverenzymen en bilirubine dienen te worden bepaald bij aanvang van de behandeling en maandelijks gecontroleerd gedurende de behandeling met carfilzomib, ongeacht de uitgangswaarden, en gebaseerd

op de toxiciteit moeten passende dosisaanpassingen worden gedaan (zie tabel 4). Speciale aandacht moet worden besteed aan patiënten met matige en ernstige leverfunctiestoornissen, gezien de zeer beperkte gegevens over de werkzaamheid en veiligheid bij deze populatie.

Oudere patiënten

In totaal was de incidentie van bepaalde bijwerkingen (zoals hartfalen) bij proefpersonen in klinische onderzoeken hoger voor patiënten die ≥ 75 jaar oud waren vergeleken met patiënten die < 75 jaar oud waren (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Kyprolis bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Kyprolis dient te worden toegediend door middel van intraveneuze infusie. De 20/27 mg/m² dosis wordt toegediend in 10 minuten. De 20/56 mg/m² dosis moet worden toegediend in 30 minuten.

Kyprolis mag niet als een snelle intraveneuze injectie of bolus worden toegediend.

De intraveneuze toedieningslijn moet direct voor en na de toediening van Kyprolis worden gespoeld met normale natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing voor injectie.

Kyprolis mag niet met andere geneesmiddelen worden gemengd en mag niet samen met andere geneesmiddelen worden toegediend per infuus.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

Indien Kyprolis in combinatie met andere geneesmiddelen wordt toegediend, moeten de desbetreffende samenvattingen van de productkenmerken worden geraadpleegd voor aanvullende contra-indicaties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Indien Kyprolis in combinatie met andere geneesmiddelen wordt toegediend, moeten voor aanvang van de behandeling met Kyprolis, de samenvattingen van de productkenmerken van deze andere geneesmiddelen worden geraadpleegd. Omdat lenalidomide in combinatie met Kyprolis kan worden gebruikt, dient bijzondere aandacht te worden besteed aan de voor lenalidomide geldende vereisten voor het testen op en voorkomen van zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Hartaandoeningen

Ontstaan of verergering van hartfalen (bijv. congestief hartfalen, longoedeem, verlaagde ejectiefraction), myocardischemie en myocardinfarct hebben zich voorgedaan na toediening van Kyprolis. Overlijden als gevolg van een hartstilstand is voorgekomen binnen een dag na toediening van Kyprolis en er zijn meldingen geweest van hartfalen en myocardinfarct met fatale afloop. Zie rubriek 4.8 voor potentiële dosisgerelateerde effecten.

Hoewel vóór dosistoediening in cyclus 1 voldoende hydratatie vereist is, dienen alle patiënten gecontroleerd te worden op aanwijzingen voor volumeoverbelasting, vooral patiënten met een risico op hartfalen. Indien klinisch geïndiceerd kan bij patiënten met hartfalen bij baseline of met een risico op hartfalen het totale vochtvolume worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Stop Kyprolis bij cardiale voorvallen van graad 3 of 4 tot herstel en overweeg bij het opnieuw starten met Kyprolis een verlaging met 1 dosisniveau toe te passen, aan de hand van een baten-risicobeoordeling (zie rubriek 4.2).

Oudere patiënten (≥ 75 jaar) hebben een verhoogd risico op hartfalen. Aziatische patiënten hebben ook een verhoogd risico op hartfalen.

Aanbevolen wordt om cardiovasculaire risicofactoren grondig te beoordelen voordat een behandeling wordt gestart.

Patiënten met hartfalen in klasse III en IV volgens de classificatie van de New York Heart Association (NYHA), een recent myocardinfarct, of niet met geneesmiddelen onder controle gebrachte afwijkingen in de prikkelgeleiding, kwamen niet in aanmerking voor deelname aan de klinische onderzoeken. Deze patiënten hebben mogelijk een hoger risico op cardiale complicaties. Patiënten met klachten of symptomen van hartfalen van NYHA-klasse III of IV, een recente voorgeschiedenis van myocardinfarct (in de laatste 4 maanden), niet-gereguleerde angina of aritmieën, moeten vóór aanvang van behandeling met Kyprolis een uitgebreide cardiologische controle ondergaan. Bij deze controle dient de toestand van de patiënt te worden geoptimaliseerd, met speciale aandacht voor bloeddrukcontrole en vochtregulering. De patiënt dient vervolgens voorzichtig te worden behandeld en nauwlettend te worden gevolgd.

Elektrocardiografische veranderingen

Er zijn gevallen van QT-intervalverlenging gemeld in klinische onderzoeken. Een effect van Kyprolis op het QT-interval kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.1).

Pulmonale toxiciteit

'Acute respiratory distress syndrome' (ARDS), acute respiratoire insufficiëntie en een acute diffuse infiltratieve longziekte zoals pneumonitis of interstitiële longziekte hebben zich voorgedaan bij patiënten die Kyprolis toegediend kregen. Enkele van deze voorvallen hadden een fatale afloop. Evalueer en stop Kyprolis tot herstel en overweeg op basis van een baten-risicobeoordeling of opnieuw met Kyprolis kan worden gestart (zie rubriek 4.2).

Pulmonale hypertensie

Pulmonale hypertensie is gemeld bij patiënten die met Kyprolis werden behandeld. Enkele van deze voorvallen hadden een fatale afloop. Evalueer zoals geïndiceerd. Stop Kyprolis in geval van pulmonale hypertensie tot herstel of terugkeer tot beginwaarde en overweeg op basis van een baten-risicobeoordeling of opnieuw met Kyprolis kan worden gestart (zie rubriek 4.2).

Dyspneu

Dyspneu is vaak gemeld bij patiënten die met Kyprolis werden behandeld. Evalueer dyspneu om cardiopulmonale aandoeningen, waaronder hartfalen en pulmonale syndromen, uit te sluiten. Stop Kyprolis in geval van dyspneu van graad 3 en 4 tot herstel of terugkeer tot beginwaarde en overweeg op basis van een baten-risicobeoordeling of opnieuw met Kyprolis kan worden gestart (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Hypertensie

Hypertensie, waaronder hypertensieve crisis en hypertensief noodgeval, is waargenomen met Kyprolis. Enkele van deze voorvallen hadden een fatale afloop. Hypertensie werd vaker gemeld bij patiënten die Kyprolis kregen in combinatie met daratumumab in onderzoek 20160275. Het is aanbevolen om de hypertensie onder controle te brengen voordat met de behandeling gestart wordt en tijdens de behandeling. Alle patiënten moeten tijdens de behandeling met Kyprolis regelmatig worden beoordeeld op hypertensie en zo nodig worden behandeld. Als de hypertensie niet onder controle kan worden gebracht, moet de dosis van Kyprolis worden verlaagd. Stop Kyprolis in geval van hypertensieve crises tot herstel of terugkeer tot beginwaarde en overweeg op basis van een baten-risicobeoordeling of opnieuw met Kyprolis kan worden gestart (zie rubriek 4.2).

Acuut nierfalen

Er zijn gevallen van acuut nierfalen gemeld bij patiënten die Kyprolis kregen. Enkele van deze voorvallen hadden een fatale afloop. Acuut nierfalen werd vaker gemeld bij patiënten met gevorderd gerediveerd en refractair multipel myeloom die Kyprolis als monotherapie kregen toegediend. In klinische fase 3-onderzoeken was de incidentie van bijwerkingen van acuut nierfalen hoger bij proefpersonen met een lagere creatinineklaring bij baseline, dan bij proefpersonen met een hogere creatinineklaring bij baseline. De creatinineklaring bleef stabiel voor de meerderheid van de patiënten. De nierfunctie dient ten minste maandelijks te worden gecontroleerd of in overeenstemming met geaccepteerde behandelrichtlijnen, in het bijzonder bij patiënten met een lagere creatinineklaring bij baseline. Zo nodig de dosis verlagen of stoppen (zie rubriek 4.2).

Tumorlyssyndroom

Er zijn gevallen van tumorlyssyndroom (TLS), waaronder gevallen met fatale afloop, gemeld bij patiënten die Kyprolis kregen. Men dient te overwegen dat patiënten met een hoge tumorlast een verhoogd risico op TLS hebben. Zorg dat patiënten vóór toediening van Kyprolis in cyclus 1 goed worden gehydrateerd en in volgende cycli naar behoefte (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met een hoog risico op TLS dient het gebruik van urinezuurverlagende geneesmiddelen te worden overwogen. Tijdens de behandeling dient op aanwijzingen voor TLS te worden gecontroleerd, inclusief regelmatige bepaling van serumelektrolyten, en, indien aanwezig, onmiddellijk een behandeling te worden ingesteld. Stop Kyprolis totdat TLS is verholpen (zie rubriek 4.2).

Infusiereacties

Er zijn gevallen van infusiereacties, waaronder levensbedreigende reacties, gemeld bij patiënten die Kyprolis kregen. Mogelijke symptomen zijn onder meer koorts, koude rillingen, artralgie, myalgie, blozen, gezichtsoedeem, braken, zwakte, kortademigheid, hypotensie, syncope, druk op de borst of angina. Deze reacties kunnen onmiddellijk of tot 24 uur na toediening van Kyprolis optreden. Voorafgaand aan Kyprolis moet dexamethason worden toegediend om de incidentie en ernst van reacties te verminderen (zie rubriek 4.2).

Hemorragie en trombocytopenie

Er zijn gevallen gemeld van hemorragie (bijv. gastro-intestinale, pulmonaire en intracraniale hemorragie) bij patiënten die behandeld werden met Kyprolis, vaak in samenhang met trombocytopenie. Enkele van deze voorvallen hadden een fatale afloop (zie rubriek 4.8).

Kyprolis veroorzaakt trombocytopenie waarbij de laagste bloedplaatjeswaarden worden waargenomen op dag 8 of dag 15 van elke 28 dagen durende cyclus met terugkeer naar de uitgangswaarde van de bloedplaatjestelling bij aanvang van de volgende cyclus (zie rubriek 4.8). Het aantal bloedplaatjes dient tijdens behandeling met Kyprolis regelmatig te worden gecontroleerd. Zo nodig de dosis verlagen of stoppen (zie rubriek 4.2).

Veneuze trombo-embolische voorvallen

Er zijn gevallen gemeld van veneuze trombo-embolische voorvallen, waaronder diep-veneuze trombose en pulmonaire embolie met fatale afloop bij patiënten die Kyprolis kregen.

Patiënten met bekende risicofactoren voor trombo-embolie – waaronder eerdere trombose – dienen nauwgezet te worden gevolgd. Er dient actie te worden ondernomen om alle risicofactoren die beïnvloed kunnen worden te minimaliseren (bijv. roken, hypertensie en hyperlipidemie). Er moet voorzichtigheid worden betracht bij de gelijktijdige toediening van andere stoffen die het risico op trombose kunnen verhogen (bijv. erytro-poëtische stoffen of hormoonsubstitutie therapie). Patiënten en artsen wordt geadviseerd om alert te zijn op de tekenen en symptomen van trombo-embolie. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd om medische hulp in te roepen als ze symptomen ontwikkelen zoals kortademigheid, pijn op de borst, bloedspuwing, zwelling of pijn van arm of been.

Tromboseprofylaxe dient te worden overwogen op basis van een individuele beoordeling van de baten en de risico's.

Levertoxiciteit

Er zijn gevallen van leverfalen gemeld, waaronder gevallen met fatale afloop. Kyprolis kan verhoging van de serumtransaminasen veroorzaken (zie rubriek 4.8). Zo nodig de dosis verlagen of stoppen (zie rubriek 4.2). Leverenzymen en bilirubine dienen te worden gecontroleerd bij aanvang van de behandeling en maandelijks gedurende de behandeling met carfilzomib, ongeacht de uitgangswaarden.

Trombotische microangiopathie

Er zijn gevallen van trombotische microangiopathie, waaronder trombotische trombocytopenische purpura en hemolytisch-uremisch syndroom (TTP/HUS), gemeld bij patiënten die Kyprolis kregen. Enkele van deze voorvallen hadden een fatale afloop. Er dient te worden gecontroleerd op klachten en symptomen van TTP/HUS. Stop Kyprolis bij vermoeden van de diagnose en evalueer patiënten op mogelijke TTP/HUS. Als de diagnose TTP/HUS uitgesloten is, kan Kyprolis opnieuw worden gestart. Het is niet bekend of het veilig is om Kyprolis-therapie te hervatten bij patiënten die eerder TTP/HUS hebben doorgemaakt.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom

Er zijn gevallen van posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) gemeld bij patiënten die Kyprolis kregen. PRES, voorheen 'reversibele posterieure-leuko-encefalopathiesyndroom' (RPLS) genoemd, is een zeldzame neurologische aandoening, die zich kan presenteren met een epileptische aanval, hoofdpijn, lethargie, verwardheid, blindheid, bewustzijnsverandering en andere visuele en neurologische stoornissen, in combinatie met hypertensie. De diagnose wordt bevestigd met neuroradiologische beeldvorming. Kyprolis dient te worden gestaakt als PRES wordt vermoed. Het is niet bekend of het veilig is om Kyprolis-therapie te hervatten bij patiënten die eerder PRES hebben doorgemaakt.

Reactivatie hepatitis B-virus (HBV)

Er zijn gevallen van reactivatie van het hepatitis B-virus (HBV) gemeld bij patiënten die carfilzomib kregen.

Alle patiënten moeten op HBV worden gescreend voordat behandeling met carfilzomib wordt gestart. Voor patiënten met een positieve HBV-serologie moet profylaxe met antivirale middelen worden overwogen. Deze patiënten moeten tijdens en na de behandeling worden gecontroleerd op klinische tekenen en laboratoriumwaarden die duiden op reactivatie van HBV. Indien nodig moeten deskundigen op het gebied van de behandeling van HBV-infecties worden geraadpleegd. Het is niet bekend of het veilig is om de behandeling met carfilzomib te hervatten nadat de reactivatie van HBV

afdoende onder controle is gebracht. Eventuele hervatting van de therapie moet daarom met deskundigen op het gebied van HBV-infecties worden besproken.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie

Er zijn gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) gemeld bij patiënten die carfilzomib kregen en die eerder of gelijktijdig immuunsuppressieve therapie kregen.

Patiënten die met carfilzomib worden behandeld, moeten worden gecontroleerd op nieuwe of verslechterende neurologische, cognitieve of gedragsmatige klachten en symptomen die op PML kunnen duiden als onderdeel van de differentiële diagnose van een aandoening van het centrale zenuwstelsel.

Bij vermoedens van PML moet verdere toediening worden opgeschort totdat een specialist PML aan de hand van een geschikte diagnostische test heeft uitgesloten. Als PML wordt bevestigd, moet het gebruik van carfilzomib worden gestaakt.

Anticonceptie

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden (en/of hun partners) moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende een maand na de behandeling. Mannelijke patiënten moeten effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling als hun partner zwanger is, of zwanger kan worden en geen effectieve anticonceptie toepast (zie rubriek 4.6). Carfilzomib kan de werkzaamheid van orale anticonceptiva verminderen (zie rubriek 4.5).

Natriumgehalte

Kyprolis 10 mg poeder voor oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 37 mg natrium per injectieflacon van 10 mg, overeenkomend met 1,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Kyprolis 30 mg poeder voor oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 109 mg natrium per injectieflacon van 30 mg, overeenkomend met 5,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Kyprolis 60 mg poeder voor oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 216 mg natrium per injectieflacon van 60 mg, overeenkomend met 11% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Cyclodextrinegehalte

Kyprolis 10 mg poeder voor oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 500 mg cyclodextrine (natriumsulfobutylether als betadex) per injectieflacon van 10 mg, overeenkomend met 88 mg/kg voor een volwassene van 70 kg.

Kyprolis 30 mg poeder voor oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 1.500 mg cyclodextrine (natriumsulfobutylether als betadex) per injectieflacon van 30 mg, overeenkomend met 88 mg/kg voor een volwassene van 70 kg.

Kyprolis 60 mg poeder voor oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 3.000 mg cyclodextrine (natriumsulfobutylether als betadex) per injectieflacon van 60 mg, overeenkomend met 88 mg/kg voor een volwassene van 70 kg.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Carfilzomib wordt voornamelijk gemetaboliseerd via peptidase- en epoxidehydrolaseactiviteiten. Hierdoor is het onwaarschijnlijk dat het farmacokinetische profiel van carfilzomib wordt beïnvloed door gelijktijdige toediening van cytochroom-P450-remmers en -inductoren.

Uit *in-vitro*-onderzoek blijkt dat carfilzomib humaan CYP3A4 niet induceert in gekweekte humane hepatocyten. In een klinisch onderzoek met oraal midazolam als CYP3A-probe, uitgevoerd met een carfilzomibdosis van 27 mg/m² (2-10 minuten infusie), is aangetoond dat de farmacokinetiek van midazolam niet werd beïnvloed door gelijktijdige toediening van carfilzomib, wat erop wijst dat carfilzomib naar verwachting het metabolisme van CYP3A4/5-substraten niet remt en geen inductor van CYP3A4 is bij humane proefpersonen. Er is geen klinisch onderzoek gedaan met een dosis van 56 mg/m². Het is echter niet bekend of carfilzomib in therapeutische concentraties een inductor van CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 of 2B6 is. Voorzichtigheid is geboden wanneer carfilzomib wordt gecombineerd met geneesmiddelen die substraten van deze enzymen zijn, zoals orale anticonceptiva. Er moeten effectieve maatregelen worden genomen om zwangerschap te voorkomen (zie rubriek 4.6 en raadpleeg ook de huidige samenvatting van de productkenmerken van lenalidomide).

Als de patiënt orale anticonceptiva gebruikt, moet een alternatieve effectieve anticonceptiemethode worden toegepast. Carfilzomib remt CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 en 2D6 niet *in vitro* en daarom is niet te verwachten dat carfilzomib als gevolg van remming invloed heeft op de blootstelling aan geneesmiddelen die substraten van deze enzymen zijn.

Carfilzomib is een substraat voor P-glycoproteïne (P-gp) maar niet voor BCRP. Aangezien Kyprolis intraveneus wordt toegediend en in hoge mate wordt gemetaboliseerd, is het echter onwaarschijnlijk dat het farmacokinetische profiel van carfilzomib wordt beïnvloed door remmers of inductoren van P-gp of BCRP. *In vitro*, bij concentraties (3 µM) lager dan de bij therapeutische doses verwachte concentraties, remt carfilzomib het effluxtransport van digoxine, een P-gp-substraat, met 25%. Voorzichtigheid is geboden wanneer carfilzomib wordt gecombineerd met P-gp-substraten (bijv. digoxine, colchicine).

In vitro remt carfilzomib OATP1B1 met een IC₅₀ = 2,01 µM, terwijl het onbekend is of carfilzomib wel of niet de andere transporteiwitten OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 en BSEP remt op het systemisch niveau. Carfilzomib remt humaan UGT2B7 niet, maar het remt humaan UGT1A1 met een IC₅₀ van 5,5 µM. Gezien de snelle eliminatie van carfilzomib, met name een snelle afname in systemische concentratie 5 minuten na beëindiging van de infusie, is het risico op klinisch relevante interacties met substraten van OATP1B1 en UGT1A1 echter waarschijnlijk laag.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwelijke patiënten die behandeld worden met Kyprolis en die zwanger kunnen worden (en/of hun partners) moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende een maand na de behandeling.

Het kan niet worden uitgesloten dat de werkzaamheid van orale anticonceptiva tijdens behandeling met carfilzomib mogelijk verminderd is (zie rubriek 4.5). Vanwege een verhoogd risico op veneuze trombo-embolische voorvallen in samenhang met carfilzomib, dienen vrouwen tijdens behandeling met carfilzomib bovendien het gebruik te vermijden van hormonale anticonceptiva die in verband worden gebracht met een risico op trombose (zie rubriek 4.4 en 4.8). Als een patiënt momenteel orale anticonceptiva gebruikt, of een hormonale anticonceptiemethode toepast, die in verband wordt gebracht met een risico op trombose, dient de patiënt over te stappen naar een alternatieve effectieve anticonceptiemethode.

Mannelijke patiënten moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling als hun partner zwanger is, of zwanger kan worden en geen effectieve anticonceptie toepast.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van carfilzomib bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Afgaande op het werkingsmechanisme van Kyprolis en de bevindingen bij dieren, kan Kyprolis schade aan de foetus veroorzaken bij toediening aan een zwangere vrouw. Kyprolis mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus. Als Kyprolis tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of als de patiënt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel zwanger wordt, moet de patiënt op de hoogte worden gesteld van het mogelijke risico voor de foetus.

Lenalidomide is structureel verwant aan thalidomide. Thalidomide is een bekende, voor de mens teratogene werkzame stof, die ernstige, levensbedreigende aangeboren afwijkingen veroorzaakt. Als lenalidomide tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, is een teratogeen effect van lenalidomide bij de mens te verwachten. Alle patiënten moeten voldoen aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma voor lenalidomide, tenzij er betrouwbaar bewijs is dat de patiënt niet zwanger kan worden. Raadpleeg de huidige samenvatting van de productkenmerken van lenalidomide.

Borstvoeding

Het is niet bekend of carfilzomib of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Op grond van de farmacologische eigenschappen, kan een risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Als voorzorgsmaatregel is borstvoeding daarom gecontra-indiceerd tijdens en gedurende ten minste 2 dagen na de behandeling met Kyprolis.

Vruchtbaarheid

Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek uitgevoerd in dieren (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Kyprolis heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

In klinische onderzoeken zijn vermoeidheid, duizeligheid, flauwvallen, wazig zien, slaperigheid en/of een daling van de bloeddruk waargenomen. Patiënten die met Kyprolis worden behandeld, moeten het advies krijgen om niet te rijden en geen machines te bedienen als ze een van deze symptomen ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstige bijwerkingen die tijdens behandeling met Kyprolis kunnen optreden, zijn onder meer: hartfalen, myocardinfarct, hartstilstand, myocardischemie, interstitiële longziekte, pneumonitis, ‘acute respiratory distress syndrome’, acute respiratoire insufficiëntie, pulmonale hypertensie, dyspneu, hypertensie waaronder hypertensieve crisis, acute nierschade, tumorlyssyndroom, infusiegerelateerde reactie, gastro-intestinale hemorragie, intracraniale hemorragie, pulmonaire hemorragie, trombocytopenie, leverfalen, reactivatie van het hepatitis B-virus, PRES, trombotische microangiopathie en TTP/HUS. In klinisch onderzoek met Kyprolis deden cardiale toxiciteit en dyspneu zich doorgaans vroeg in de behandeling met Kyprolis voor (zie rubriek 4.4). De meest

voorkomende bijwerkingen (bij > 20% van de proefpersonen) waren: anemie, vermoeidheid, trombocytopenie, misselijkheid, diarree, pyrexie, dyspneu, luchtweginfectie, hoesten en neutropenie.

Na de initiële doses carfilzomib van 20 mg/m², werd de dosis verhoogd tot 27 mg/m² in klinisch onderzoek PX-171-009 en tot 56 mg/m² in onderzoek 2011-003 (zie rubriek 5.1). Een vergelijking tussen deze onderzoeken van de bijwerkingen die zich voordeden in de Kyprolis en dexamethason (Kd)-arm van onderzoek 2011-003 versus de Kyprolis, lenalidomide en dexamethason (KRd)-arm van onderzoek PX-171-009 suggereert dat er mogelijk een verband bestaat met de dosis voor de volgende bijwerkingen: hartfalen (Kd 8,2%, KRd 6,4%), dyspneu (Kd 30,9%, KRd 22,7%), hypertensie (Kd 25,9%, KRd 15,8%), en pulmonale hypertensie (Kd 1,3%, KRd 0,8%).

In onderzoek 20160275 (zie rubriek 5.1), waarin de toediening van Kyprolis in combinatie met daratumumab en dexamethason (KdD) werd vergeleken met Kyprolis in combinatie met dexamethason (Kd), trad overlijden ten gevolge van bijwerkingen binnen 30 dagen na de laatste dosis van enige onderzoeksbehandeling op bij 10% van de patiënten in de KdD-arm vergeleken met 5% van de patiënten in de Kd-arm. De vaakst voorkomende doodsoorzaak bij patiënten in de twee armen (KdD versus Kd) was infecties (5% versus 3%). Het risico op fatale, tijdens de behandeling optredende bijwerkingen was hoger bij proefpersonen ≥ 65 jaar. Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 56% van de patiënten in de KdD-arm en 46% van de patiënten in de Kd-arm. De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen die werden gemeld in de KdD-arm in vergelijking met de Kd-arm waren anemie (2% versus 1%), diarree (2% versus 0%), pyrexie (4% versus 2%), pneumonie (12% versus 9%), griep (4% versus 1%), sepsis (4% versus 1%) en bronchitis (2% versus 0%).

Lijst met de bijwerkingen in tabelvorm

Hieronder worden de bijwerkingen vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie (zie tabel 6). De frequentiecategorieën zijn vastgesteld aan de hand van de ruwe incidentie gemeld voor elke bijwerking in een dataset van gepoolde klinische onderzoeken (n = 3.878). Binnen elke systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 6. Lijst met de bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie Luchtweg- infectie	Sepsis Longinfectie Influenza Herpes zoster* Urineweginfectie Bronchitis Gastro-enteritis Virusinfectie Nasofaryngitis Rhinitis	Clostridium difficile colitis Cytomegalo- virusinfectie Reactivatie van het hepatitis B-virus	
Immuunsysteemaan- doeningen			Overgevoeligheid voor het geneesmiddel	
Bloed- en lymfestelselaan- doeningen	Trombo- cytopenie Neutropenie Anemie Lymfopenie Leukopenie	Febriele neutropenie	HUS TTP	Trombotische microangio- pathie

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie Verminderde eetlust	Dehydratie Hyperkaliëmie Hypomagnesiëmie Hyponatriëmie Hypercalciëmie Hypocalciëmie Hypofosfatemie Hyperurikemie Hypoalbuminemie Hyperglykemie	Tumorlysis-syndroom	
Psychische stoornissen	Insomnia	Angst Toestand van verwardheid		
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Perifere neuropathie Hoofdpijn	Paresthesie Hypo-esthesie	Intracraniale hemorragie Cerebrovasculair accident PRES	
Oogaandoeningen		Cataract Wazig zien		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Tinnitus		
Hartaandoeningen		Hartfalen Myocardinfarct Atriumfibrillatie Tachycardie Verminderde ejectiefractie Hartkloppingen	Hartstilstand Cardiomyopathie Myocardischemie Pericarditis Pericardeffusie	
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Diep-veneuze trombose Hypotensie Overmatig blozen	Hypertensieve crisis Hemorragie	Hypertensief noodgeval
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu Hoesten	Longembolie Longoedeem Epistaxis Orofaryngeale pijn Dysfonie Piepende ademhaling Pulmonale hypertensie	ARDS Acute respiratoire insufficiëntie Pulmonaire hemorragie Interstitiële longziekte Pneumonitis	
Maagdarmstelselaandoeningen	Braken Diarree Obstipatie Buikpijn Misselijkheid	Gastro-intestinale hemorragie Dyspepsie Tandpijn	Maagdarm-perforatie	

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde alanineamino-transferase Verhoogde aspartaatamino-transferase Verhoogde gammaglutamyl-transferase Hyperbilirubinemie	Leverfalen Cholestase	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash Pruritus Erytheem Hyperhidrose		Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn Artralgie Pijn in extremiteit Spierspasmen	Skeletspierpijn Skeletspierpijn op de borst Botpijn Myalgie Spierzwakte		
Nier- en urinewegaandoeningen	Verhoogde creatinine-spiegel in het bloed	Acute nierschade Nierfalen Nierinsufficiëntie Verlaagde renale creatinineklaring		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie Perifeer oedeem Asthenie Vermoeidheid Koude rillingen	Pijn op de borst Pijn Infusieplaatsreacties Griepachtige ziekte Malaise	<i>'Multi-organ dysfunction syndrome'</i>	
Onderzoeken		Verhoogd c-reactieve proteïne Verhoogde urinezuurspiegel in het bloed		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Infusiegerelateerde reactie		

* De frequentie werd berekend op basis van gegevens uit klinische studies waarin de meeste patiënten profylaxe gebruikten

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hartfalen, myocardinfarct en myocardischemie

In klinische onderzoeken met Kyprolis werd hartfalen gemeld bij ongeveer 5% van de proefpersonen (ongeveer 3% van de proefpersonen had graad ≥ 3 voorvallen), myocardinfarct werd gemeld bij ongeveer 1% van de proefpersonen (ongeveer 1% van de proefpersonen had graad ≥ 3 voorvallen) en myocardischemie werd gemeld bij < 1% van de proefpersonen (< 1% van de proefpersonen had graad ≥ 3 voorvallen). Deze voorvallen deden zich doorgaans vroeg in de behandeling met Kyprolis voor (< 5 cycli).

In onderzoek 20160275 was de totale incidentie van hartaandoeningen (alle voorvallen van alle graden) in de subgroep met patiënten met bloedvataandoeningen bij baseline of hypertensie bij baseline respectievelijk 29,9% versus 19,8% (KdD versus Kd) en 30,6% versus 18,1%. De incidentie

van fatale cardiale gebeurtenissen was respectievelijk 1,9% versus 0,0% (KdD versus Kd) en 1,5% versus 0,0%. Er was niet één soort cardiale gebeurtenis die verantwoordelijk was voor het verschil tussen de KdD-arm versus de Kd-arm in de subgroep van patiënten met bloedvataandoeningen bij baseline of hypertensie bij baseline.

Voor klinische behandeling van hartaandoeningen tijdens behandeling met Kyprolis, zie rubriek 4.4.

Dyspneu

Dyspneu werd gemeld bij ongeveer 24% van de proefpersonen in klinische onderzoeken met Kyprolis. Deze bijwerking was in de meeste gevallen niet ernstig (< 5% van de proefpersonen had graad ≥ 3 voorvallen), herstelde, leidde zelden tot stopzetting van de behandeling en begon vroeg in het onderzoek (< 3 cycli). Voor klinische behandeling van dyspneu tijdens behandeling met Kyprolis, zie rubriek 4.4.

Hypertensie waaronder hypertensieve crises

Hypertensieve crises (hypertensieve urgentie of hypertensief noodgeval) hebben zich voorgedaan na behandeling met Kyprolis. Enkele van deze voorvallen hadden een fatale afloop. In klinisch onderzoek deden zich bij ongeveer 21% van de proefpersonen voorvallen van hypertensie voor en 8% van de proefpersonen had graad ≥ 3 hypertensievoorvallen, maar hypertensieve crises deden zich bij slechts < 0,5% van de proefpersonen voor. De incidentie van voorvallen van hypertensie was vergelijkbaar bij proefpersonen met of zonder een medische voorgeschiedenis van hypertensie. Voor klinische behandeling van hypertensie tijdens behandeling met Kyprolis, zie rubriek 4.4.

Trombocytopenie

Trombocytopenie werd gemeld bij ongeveer 33% van de proefpersonen in klinische onderzoeken met Kyprolis en ongeveer 20% van de proefpersonen had graad ≥ 3 voorvallen. In onderzoek 20160275 was de incidentie van graad ≥ 3 trombocytopenie 24,4% in de KdD-arm en 16,3% in de Kd-arm. Kyprolis veroorzaakt trombocytopenie door remming van de vorming van bloedplaatjes uit megakaryocyten, met als gevolg een klassieke cyclische trombocytopenie waarbij de laagste bloedplaatjeswaarden optreden op dag 8 of 15 van elke 28 dagen durende cyclus en het aantal bloedplaatjes doorgaans naar de uitgangswaarde is teruggekeerd bij aanvang van de volgende cyclus. Voor klinische behandeling van trombocytopenie tijdens behandeling met Kyprolis, zie rubriek 4.4.

Veneuze trombo-embolische voorvallen

Er zijn gevallen gemeld van veneuze trombo-embolische voorvallen, waaronder diep-veneuze trombose en pulmonale embolie met fatale afloop bij patiënten die Kyprolis kregen (zie rubriek 4.4). De totale incidentie van veneuze trombo-embolische voorvallen was hoger in de Kyprolis-armen van drie fase 3-onderzoeken. In klinisch onderzoek PX-171-009 was de incidentie van veneuze trombo-embolische voorvallen 15,6% in de KRd-arm en 9,0% in de Rd-arm. Graad ≥ 3 veneuze trombo-embolische voorvallen werden gemeld bij 5,6% van de patiënten in de KRd-arm en 3,9% van de patiënten in de Rd-arm. In klinisch onderzoek 2011-003 was de incidentie van veneuze trombo-embolische voorvallen 12,5% in de Kd-arm en 3,3% in de bortezomib plus dexamethason (Vd)-arm. Graad ≥ 3 veneuze trombo-embolische voorvallen werden gemeld bij 3,5% van de patiënten in de Kd-arm en 1,8% van de patiënten in de Vd-arm. In onderzoek 20160275 was de incidentie van veneuze trombo-embolische voorvallen 6,2% in de KdD-arm en 11,1% in de Kd-arm. Graad ≥ 3 veneuze trombo-embolische voorvallen werden gemeld bij 1,9% van de patiënten in de KdD-arm en 6,5% van de patiënten in de Kd-arm.

Leverfalen

Gevalen van leverfalen, waaronder gevallen met fatale afloop, zijn gemeld bij < 1% van de proefpersonen in klinische onderzoeken met Kyprolis. Voor klinische behandeling van levertoxiciteit tijdens behandeling met Kyprolis, zie rubriek 4.4.

Perifere neuropathie

In een gerandomiseerd, open-label, multicenter onderzoek bij patiënten die Kyprolis 20/56 mg/m² geïnfundeerd kregen gedurende 30 minuten in combinatie met dexamethason (Kd, n = 464) versus bortezomib plus dexamethason (Vd, n = 465), werden gevallen gemeld van perifere neuropathie graad 2 en hoger bij 7% van de patiënten met gerecidiveerd multipel myeloom in de Kd-arm, vergeleken met 35% in de Vd-arm ten tijde van de vooraf geplande OS-analyse. In onderzoek 20160275 werden gevallen van perifere neuropathie graad 2 en hoger gemeld bij 10,1% van de patiënten met gerecidiveerd multipel myeloom in de KdD-arm vergeleken met 3,9% in de Kd-arm.

Infusiereactie

In onderzoek 20160275 was het risico op infusiereactie hoger wanneer carfilzomib samen met daratumumab werd toegediend.

Luchtweginfectie

In onderzoek 20160275 traden luchtweginfecties die werden gemeld als ernstige bijwerking op in elke behandelgroep (27,6% in de KdD-arm en 15,0% in de Kd-arm). In onderzoek 20160275 trad pneumonie die werd gemeld als ernstige bijwerking op in elke behandelgroep (15,3% in de KdD-arm en 9,8% in de Kd-arm). In de KdD-arm en Kd-arm waren respectievelijk 1,3% en 0% van de gebeurtenissen fataal.

Secundaire primaire maligniteiten

In onderzoek 20160275 werden secundaire primaire maligniteiten in elke behandelgroep gemeld (1,9% in de KdD-arm en 1,3% in de Kd-arm).

Opportunistische infecties

In onderzoek 20160275 werden opportunistische infecties in elke behandelgroep gemeld (9,4% in de KdD-arm en 3,9% in de Kd-arm). Opportunistische infecties die optraden bij $\geq 1\%$ van de proefpersonen in de KdD-arm waren onder andere herpes zoster, orale candidiasis, orale herpes en herpes simplex.

Reactivatie van het hepatitis B-virus

In onderzoek 20160275 was de incidentie van hepatitis B-reactivatie 0,6% in de KdD-arm en 0% in de Kd-arm.

Andere speciale populaties

Ouderen

In totaal was de incidentie van bepaalde bijwerkingen (zoals hartaritmieën, hartfalen [zie rubriek 4.4], dyspneu, leukopenie en trombocytopenie) bij proefpersonen in klinische onderzoeken met Kyprolis hoger bij patiënten die ≥ 75 jaar oud waren vergeleken met patiënten die < 75 jaar oud waren.

In onderzoek 20160275 was 47% van de 308 patiënten die twee keer per week KdD 20/56 mg/m² kregen ≥ 65 jaar oud. In de KdD-arm van het onderzoek kwamen fatale, tijdens de behandeling optredende bijwerkingen voor bij 6% van de patiënten < 65 jaar en 14% van de patiënten ≥ 65 jaar. In de Kd-arm kwamen deze voorvallen voor bij 8% van de patiënten < 65 jaar en 3% van de patiënten ≥ 65 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is momenteel onvoldoende informatie om conclusies te trekken over de veiligheid van doses hoger dan de doses die in klinisch onderzoek zijn geëvalueerd. Acut ontstaan van koude rillingen, hypotensie, nierinsufficiëntie, trombocytopenie en lymfopenie is gemeld na abusievelijke toediening van een dosis Kyprolis van 200 mg.

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering van carfilzomib bekend. In geval van een overdosis moet de patiënt worden gecontroleerd, vooral op de ongewenste reacties op Kyprolis die in rubriek 4.8 worden vermeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oncolytica, overige oncolytica, ATC-code: L01XX45

Werkingsmechanisme

Carfilzomib is een tetrapeptide-epoxyketon dat als proteasoomremmer werkt en selectief en irreversibel bindt aan de N-terminale threoninebevattende actieve domeinen van het 20S-proteasoom, het proteolytische kerndeeltje in het 26S-proteasoom, en weinig tot geen activiteit tegen andere klassen van proteasen vertoont. In preklinische modellen vertoonde carfilzomib antiproliferatieve en proapoptotische activiteit in hematologische tumoren. Bij dieren remde carfilzomib de proteasoomactiviteit in bloed en weefsel en vertraagde het de tumorgroei in modellen van multipel myeloom. *In vitro* bleek carfilzomib een minimale neurotoxiciteit en minimale reactie op niet-proteasomale proteasen te vertonen.

Farmacodynamische effecten

Intraveneuze toediening van carfilzomib leidde tot suppressie van de chymotrypsine-achtige activiteit van het proteasoom bij meting in bloed 1 uur na de eerste dosis. Doses van ≥ 15 mg/m² zorgden consequent voor een remming ($\geq 80\%$) van de chymotrypsine-achtige activiteit van het proteasoom. Daarnaast leidde toediening van carfilzomib tot remming van de latente membraanproteïne 2- (LMP2-) en multi-katalytische endopeptidase complex-achtige 1- (MECL1-)subunits van het immunoproteasoom, variërend van respectievelijk 26% tot 32% en 41% tot 49%, bij 20 mg/m². De proteasoomremming werd na de eerste dosis carfilzomib voor elke week van toediening gedurende ≥ 48 uur gehandhaafd. Toediening in combinatie met lenalidomide en dexamethason had geen invloed op de proteasoomremming.

Bij de hogere dosis van 56 mg/m² was er niet alleen een grotere remming van de CT-L-subunits ($\geq 90\%$) vergeleken met de remming bij 15 tot 20 mg/m², maar ook een grotere remming van andere proteasoomsubunits (LMP7, MECL1, en LMP2). Er was een toename van ongeveer 8%, 23% en 34% in de remming van respectievelijk de LMP7-, MECL1-, en LMP2-subunits bij de dosis van 56 mg/m² vergeleken met de remming bij 15 tot 20 mg/m². Vergelijkbare proteasoomremming door carfilzomib werd bereikt met 2 tot 10 minuten en 30 minuten durende infusies bij de 2 dosisniveaus (20 en 36 mg/m²) waarop het werd getest.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Kyprolis in combinatie met lenalidomide en dexamethason voor de behandeling van patiënten met gerecidiveerd multipel myeloom – onderzoek PX-171-009 (ASPIRE)

De veiligheid en werkzaamheid van Kyprolis werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, open-label, multicenter onderzoek onder 792 patiënten met gerecidiveerd multipel myeloom. In dit onderzoek werd de combinatie van Kyprolis met lenalidomide en dexamethason geëvalueerd ten opzichte van lenalidomide en dexamethason alleen, 1:1 gerandomiseerd.

In dit onderzoek werd Kyprolis geëvalueerd bij een initiële dosis van 20 mg/m², verhoogd tot 27 mg/m² in cyclus 1 op dag 8, twee keer per week toegediend in 3 van de 4 weken als een 10 minuten durende infusie. De Kyprolis-behandeling werd gedurende maximaal 18 cycli toegediend tenzij de behandeling vroegtijdig werd stopgezet vanwege ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Toediening van lenalidomide en dexamethason kon worden voortgezet tot progressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Patiënten die aan de volgende criteria voldeden, werden van het onderzoek uitgesloten: creatinineklaring < 50 ml/min, congestief hartfalen van NYHA-klasse III tot IV of myocardinfarct in de voorgaande 4 maanden, ziekteprogressie tijdens de behandeling met een bortezomib-bevattend regime, ziekteprogressie tijdens de eerste 3 maanden na aanvang van behandeling met lenalidomide en dexamethason, of progressie op enig moment tijdens behandeling met lenalidomide en dexamethason als dit de meest recente therapie van de proefpersoon was. De inclusiecriteria stonden een kleine subgroep van patiënten met myeloom refractair voor bortezomib (n = 118) of lenalidomide (n = 57) toe om deel te nemen aan dit onderzoek. Deelnemende proefpersonen werden gedefinieerd als refractair voor therapie als ze aan een van de volgende 3 criteria voldeden: niet reagerend (< minimale respons) op welk regime dan ook, progressie tijdens een regime of progressie binnen 60 dagen na voltooiing van een regime. In dit onderzoek werd niet de baten-risico-verhouding in de bredere refractaire populatie geëvalueerd.

De ziekte-toestand en andere baselinekenmerken waren evenwichtig verdeeld over de twee armen, onder andere leeftijd (64 jaar, spreiding 31-91 jaar), geslacht (56% man), ECOG-performancestatus (48% met performancestatus 1), genetische mutaties met hoog risico, bestaande uit de genetische subtypen t(4;14), t(14;16) of deletie van 17p in ≥ 60% van de plasmacellen (13%), genetische mutaties met onbekend risico, waaronder proefpersonen voor wie geen resultaten waren verzameld of geanalyseerd (47%), en ISS-stadium III van de ziekte bij baseline (20%). De proefpersonen hadden 1 tot 3 voorafgaande therapieën ontvangen (mediaan 2), waaronder eerdere behandeling met bortezomib (66%), thalidomide (44%) en lenalidomide (20%).

De resultaten van onderzoek PX-171-009 zijn samengevat in tabel 7 en in afbeelding 1 en afbeelding 2.

Tabel 7. Samenvatting van de werkzaamheidsanalyse in onderzoek PX-171-009 naar gerecidiveerd multipel myeloom

	KRd-combinatietherapie	
	KRd-arm^a (N = 396)	Rd-arm^a (N = 396)
PFS in maanden, mediaan (95% CI)	26,3 (23,3; 30,5)	17,6 (15,0; 20,6)
HR (95% CI); eenzijdige p-waarde ^b	0,69 (0,57; 0,83); < 0,0001	
OS in maanden, mediaan (95% CI)	48,3 (42,4; 52,8)	40,4 (33,6; 44,4)
HR (95% CI); eenzijdige p-waarde ^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 van ORR	83,4; 90,3	61,8; 71,3
Eenzijdige p-waarde	< 0,0001	

KRd = Kyprolis, lenalidomide en dexamethason; Rd = lenalidomide en dexamethason; PFS = *progression-free survival* (progressievrije overleving); HR = hazardratio; CI = *confidence interval* (betrouwbaarheidsinterval); OS = *overall survival* (totale overleving); ORR = *overall response rate* (totale responspercentage); sCR = stringente complete respons; CR = complete respons; VGPR = *very good partial response* (zeer goede partiële respons); PR = partiële respons; IMWG = *international myeloma working group*; EBMT = *European society for blood and marrow transplantation*

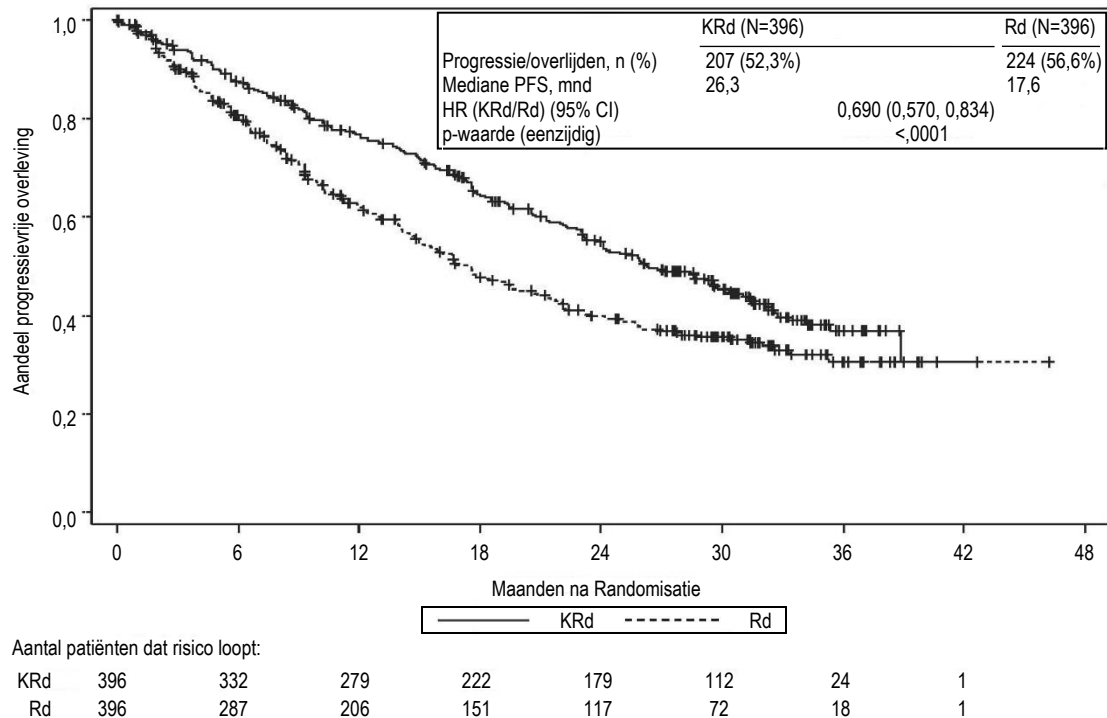
^a. Zoals vastgesteld door een onafhankelijke beoordelingscommissie aan de hand van objectieve standaardresponscriteria van de IMWG/EBMT

^b. Statistisch significant

Patiënten in de KRd-arm (Kyprolis, lenalidomide en dexamethason) lieten een verbetering van de progressievrije overleving (PFS) zien in vergelijking met patiënten in de Rd-arm (lenalidomide en dexamethason) (HR = 0,69, met eenzijdige p-waarde < 0,0001), wat overeenkomt met een verbetering van de PFS met 45% of een verlaging van het risico op een gebeurtenis met 31% zoals door een onafhankelijke beoordelingscommissie vastgesteld aan de hand van de objectieve standaardresponscriteria van de *International Myeloma Working Group (IMWG)/European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*.

Het PFS-voordeel van KRd werd consistent waargenomen in alle subgroepen, inclusief patiënten \geq 75 jaar oud (n = 96), patiënten met genetische mutaties met een hoog risico (n = 100) of onbekend risico (n = 375) en patiënten met een creatinineklaring van 30 tot < 50 ml/min bij baseline (n = 56).

Afbeelding 1. Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving bij gerecidiveerd multipel myeloom^a



GRH0219NL.v1

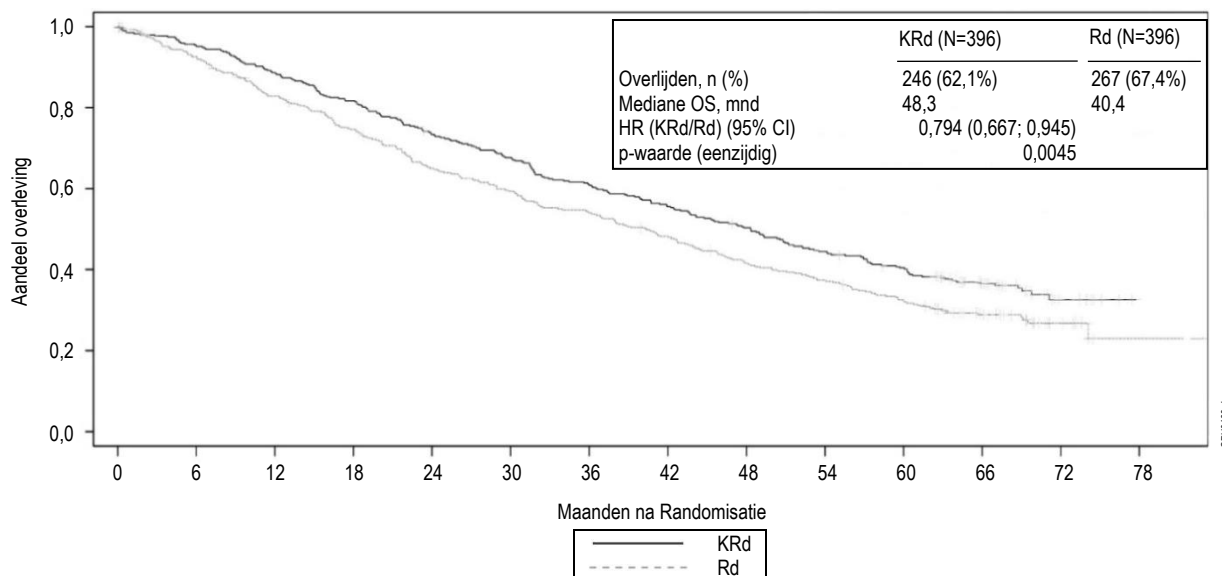
KRd = Kyprolis, lenalidomide en dexamethason; Rd = lenalidomide, dexamethason; PFS = *progression-free survival* (progressievrije overleving); HR = hazardratio; CI = *confidence interval* (betrouwbaarheidsinterval); IMWG = *international myeloma working group*; EBMT = *European society for blood and marrow transplantation*; mnd = maanden

NB: De uitkomsten voor respons en PD werden vastgesteld aan de hand van objectieve standaardresponscriteria van de IMWG/EBMT.

^a. Onderzoek PX-171-009

Een vooraf geplande analyse van de totale overleving werd uitgevoerd na 246 doden in de KRd-arm en 267 doden in de Rd-arm. De mediane follow-up was ongeveer 67 maanden. Een statistisch significant voordeel in totale overleving werd waargenomen bij patiënten in de KRd-arm in vergelijking met patiënten in de Rd-arm. Patiënten in de KRd-arm hadden een lager risico op overlijden van 21% in vergelijking met de patiënten in de Rd-arm (HR = 0,79; 95% CI: 0,67; 0,95; p-waarde = 0,0045). De mediane totale overleving verbeterde met 7,9 maanden bij patiënten in de KRd-arm in vergelijking met deze in de Rd-arm (zie tabel 7 en afbeelding 2).

Afbeelding 2 Kaplan-Meier-curve van totale overleving bij gerecidiveerd multipel myeloom^a



Aantal patiënten dat risico loopt:

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, lenalidomide en dexamethason; Rd = lenalidomide en dexamethason; OS = *overall survival* (totale overleving); HR = hazardratio; CI = *confidence interval* (betrouwbaarheidsinterval); mnd = maanden
^a. Onderzoek PX-171-009

Met KRd behandelde patiënten meldden een verbeterde algemene gezondheidstoestand, met hogere scores voor algemene gezondheidstoestand/kwaliteit van leven vergeleken met Rd over 18 behandelcycli (niet voor multipliciteit gecorrigeerde eenzijdige p-waarde = 0,0001) gemeten met de EORTC QLQ-C30, een voor multipel myeloom gevalideerd instrument.

Kyprolis in combinatie met dexamethason voor de behandeling van patiënten met gerecidiveerd multipel myeloom – onderzoek 2011-003 (ENDEAVOR)

De veiligheid en werkzaamheid van Kyprolis werden geëvalueerd in een fase 3, gerandomiseerd, open-label, multicenter onderzoek van Kyprolis plus dexamethason (Kd) versus bortezomib plus dexamethason (Vd). In totaal werden 929 patiënten met gerecidiveerd of refractair multipel myeloom, die 1 tot 3 voorafgaande behandelingslijnen hadden gehad, geïncludeerd en gerandomiseerd (464 in de Kd-arm; 465 in de Vd-arm).

In dit onderzoek werd Kyprolis geëvalueerd bij een initiële dosis van 20 mg/m², die werd verhoogd tot 56 mg/m² op dag 8 van cyclus 1, en twee keer per week toegediend in 3 van de 4 weken als een 30 minuten durende infusie tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Patiënten gerandomiseerd in de Vd-arm konden bortezomib toegediend krijgen via de intraveneuze (n = 108) of subcutane (n = 357) weg. Patiënten met de volgende condities werden uitgesloten van deelname aan dit onderzoek: creatinineklaring < 15 ml/min, NYHA-classificatie graad III tot IV congestief hartfalen, myocardinfarct in de voorafgaande 4 maanden of patiënten met een linker ventrikel ejectionfracctie (LVEF) < 40%. De inclusiecriteria van dit onderzoek stonden deelname toe van patiënten die al eerder behandeld waren met carfilzomib (n = 3) of bortezomib (n = 502) als deze patiënten ten minste een partiële respons (PR) hadden op eerdere therapie met een proteasoomremmer, niet waren gestopt met de therapie met een proteasoomremmer vanwege toxiciteit, en ten minste een proteasoomremmervrije periode hadden gehad van 6 maanden na de laatste dosis.

De demografische en baselinekenmerken voor onderzoek 2011-003 waren evenwichtig verdeeld over de twee armen, onder andere eerdere behandeling met bortezomib (54%), eerdere behandeling met lenalidomide (38%), lenalidomide-refractaire patiënten (25%), leeftijd (65 jaar, spreiding 30-89 jaar),

geslacht (51% man), ECOG-performancestatus (45% met performancestatus 1), genetische mutaties met hoog risico, bestaande uit de genetische subtypen t(4;14) of t(14;16) in 10% of meer van de gescreende plasmacellen, of deletie 17p in $\geq 20\%$ van de plasmacellen (23%), genetische mutaties met onbekend risico, waaronder proefpersonen voor wie geen resultaten waren verzameld of geanalyseerd (9%) en ISS-stadium III van de ziekte bij baseline (24%).

De resultaten van onderzoek 2011-003 zijn samengevat in tabel 8.

Tabel 8. Samenvatting van de werkzaamheidsanalyse in onderzoek 2011-003 naar gerecidiveerd multipel myeloom

	Kd-Arm (N = 464)	Vd-Arm (N = 465)
PFS in maanden, mediaan (95% CI) ^a	18,7 (15,6; NE)	9,4 (8,4; 10,4)
HR (95% CI); eenzijdige p-waarde ^b	0,533 (0,44; 0,65); < 0,0001	
Totale overleving in maanden, mediaan (95% CI)	47,6 (42,5; NE)	40,0 (32,6; 42,3)
HR (95% CI); eenzijdige p-waarde ^b	0,791 (0,65; 0,96); 0,010	
ORR n (%) ^{a, c}	357 (76,9)	291 (62,6)
≥ CR ^d	58 (12,5)	29 (6,2)
≥ VGPR ^e	252 (54,3)	133 (28,6)
95% CI van ORR	72,8; 80,7	58,0; 67,0
eenzijdige p-waarde ^b	< 0,0001	

Kd = Kyprolis plus dexamethason; Vd = bortezomib en dexamethason; CI = *confidence interval* (betrouwbaarheidsinterval); NE = *not estimable* (niet in te schatten); HR = hazardratio; ORR = *overall response rate* (totale responspercentage); CR = complete respons; VGPR = *very good partial response* (zeer goede partiële respons)

^a. Deze eindpunten zijn vastgesteld door een onafhankelijke beoordelingscommissie

^b. Statistisch significant

^c. Totale respons is gedefinieerd als het bereiken van de beste totale respons in PR, VGPR, CR, of sCR

^d. Statistisch significant, eenzijdige p-waarde = 0,0005

^e. Statistisch significant, eenzijdige p-waarde = 0,0001

Het onderzoek toonde een significante verbetering aan in PFS voor patiënten in de Kd-arm vergeleken met patiënten in de Vd-arm (HR: 0,53, 95% CI: 0,44; 0,65 [p-waarde < 0,0001]) (zie afbeelding 3).

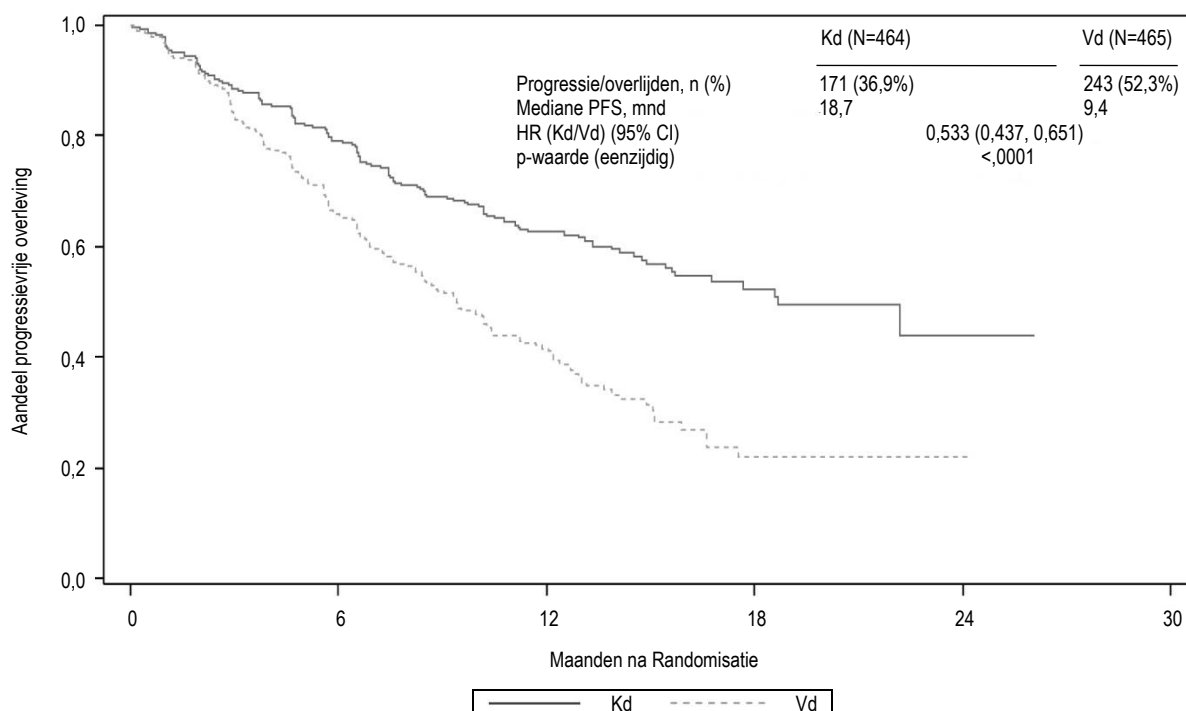
Vergelijkbare PFS-resultaten werden gezien bij patiënten die eerder behandeld waren met bortezomib (HR 0,56, 95% CI: 0,44; 0,73) en bij patiënten die niet eerder behandeld waren met bortezomib (HR 0,48, 95% CI: 0,36; 0,66).

Het PFS-voordeel van Kd werd consistent gezien in alle subgroepen, waaronder patiënten ≥ 75 jaar (n = 143), patiënten met genetische mutaties met hoog risico (n = 210) en patiënten met een creatinineklaring bij baseline tussen 30 - < 50 ml/min (n = 128).

Bij patiënten die eerder behandeld waren met bortezomib (54%) was de mediane PFS 15,6 maanden in de Kd-arm versus 8,1 maanden in de Vd-arm (HR = 0,56, 95% CI: 0,44; 0,73), ORR was 71,2% versus 60,3%.

Bij patiënten die eerder behandeld waren met lenalidomide (38%) was de mediane PFS 12,9 maanden in de Kd-arm versus 7,3 maanden in de Vd-arm (HR = 0,69, 95% CI: 0,52; 0,92), ORR was 70,1% versus 59,3%. Bij patiënten refractair aan lenalidomide (25%) was de mediane PFS 8,6 maanden in de Kd-arm versus 6,6 maanden in de Vd-arm (HR = 0,80, 95% CI: 0,57; 1,11), ORR was 61,9% versus 54,9%.

Afbeelding 3. Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving zoals bepaald door de onafhankelijke beoordelingscommissie ('intent-to-treat'-populatie) voor onderzoek 2011-003



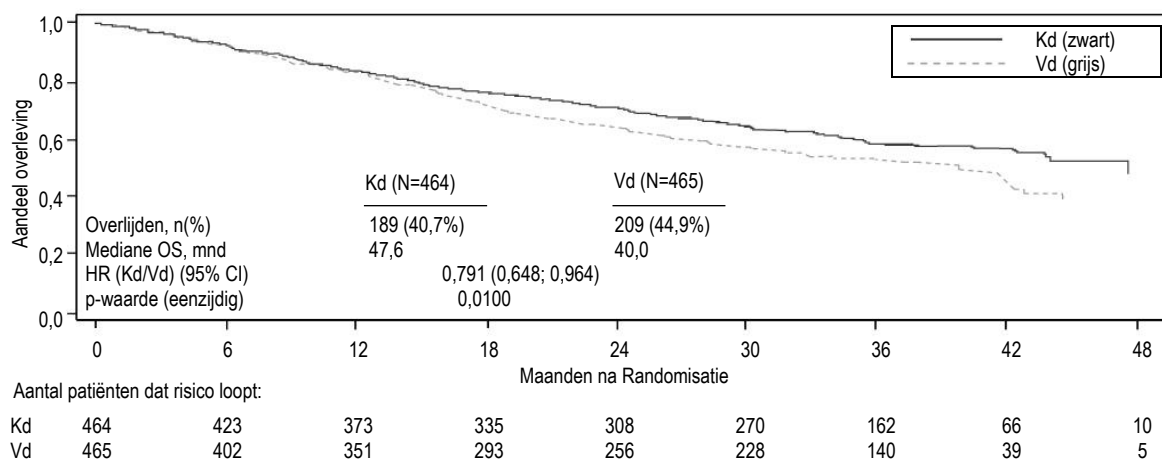
Aantal patiënten dat risico loopt:

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

Kd = Kyprolis plus dexamethason; Vd = bortezomib plus dexamethason; PFS = *progression-free survival* (progressievrije overleving); mnd = maanden; HR = hazardratio; CI = *confidence interval* (betrouwbaarheidsinterval)

Een vooraf geplande secundaire OS-interimanalyse werd uitgevoerd na 189 doden in de Kd-arm en 209 doden in de Vd-arm. Ten tijde van de analyse waren 80% van de beoogde voorvallen geregistreerd. De mediane follow-up was ongeveer 37 maanden. Een statistisch significant voordeel in OS werd waargenomen bij patiënten in de Kd-arm in vergelijking met patiënten in de Vd-arm (HR = 0,791; 95% CI: 0,65; 0,96; p-waarde = 0,010) (zie afbeelding 4).

Afbeelding 4. Kaplan-Meier-curve van de totale overleving in gerecidiveerd multipel myeloomonderzoek 2011-003



GRH0131 v4

Kd = Kyprolis plus dexamethason; Vd = bortezomib plus dexamethason; OS = *overall survival* (totale overleving); mnd = maanden; HR = hazardratio; CI = *confidence interval* (betrouwbaarheidsinterval)

Kyprolis in combinatie met daratumumab en dexamethason voor de behandeling van patiënten met gerecidiveerd of refractair multipel myeloom – onderzoek 20160275 (CANDOR)

De veiligheid en werkzaamheid van Kyprolis werden geëvalueerd in een fase 3, gerandomiseerd, open-label, multicenter superioriteitsonderzoek van Kyprolis met daratumumab plus dexamethason (KdD) versus Kyprolis plus dexamethason (Kd). In totaal werden 466 patiënten met gerecidiveerd of refractair multipel myeloom, die 1 tot 3 voorafgaande behandelingslijnen hadden gehad, geïncludeerd en gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 (312 in de KdD-arm; 154 in de Kd-arm).

In de KdD-arm en Kd-arm werd Kyprolis geëvalueerd bij een aanvangsdosis van 20 mg/m², die werd verhoogd tot 56 mg/m² op dag 8 van cyclus 1, en twee keer per week toegediend in 3 van de 4 weken als een 30 minuten durende infusie.

Patiënten met de volgende aandoeningen werden uitgesloten van het onderzoek: bekende matige of ernstige aanhoudende astma in de voorgaande 2 jaar, bekende chronische obstructieve luchtwegaandoening (COPD) met een FEV1 < 50% van voorspelde waarde, actief congestief hartfalen.

Demografische kenmerken en baselinekenmerken waren over het algemeen consistent tussen de twee armen, waaronder geslacht (57,5% man), ras (78,5% blanke proefpersonen), leeftijd (64 jaar, spreiding 29-84 jaar), eerdere behandeling met bortezomib (90%), refractair voor bortezomib (29%), genetische mutaties met hoog risico, bestaande uit de genetische subtypen t(4; 14), t(14; 16) of deletie 17p (16%) en genetische mutaties met onbekend risico, waaronder proefpersonen voor wie geen resultaten waren, waarvan de resultaten waren mislukt, of waarvan de kwantiteit onvoldoende was (51%). Het aandeel proefpersonen ≥ 75 jaar was kleiner in de KdD-arm (9,0%) dan in de Kd-arm (14,3%). Proefpersonen hadden een mediaan (spreiding) van 2,0 (1 tot 4) voorafgaande behandelingslijnen. Het percentage proefpersonen met een eerdere transplantatie was hoger in de KdD-arm (62,5%) dan in de Kd-arm (48,7%). Slechts 1 patiënt in de KdD-groep kreeg eerder anti-CD38 monoklonale antilichaamtherapie.

De resultaten van onderzoek 20160275 zijn samengevat in tabel 9 en in afbeelding 5 en afbeelding 6.

Tabel 9. Samenvatting van de werkzaamheidsanalyse in onderzoek 20160275

	KdD-arm (N = 312)	Kd-arm (N = 154)
PFS in maanden, mediaan (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	15,8 (12,1; NE)
HR (95% CI); eenzijdige p-waarde ^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)
Responscategorie, n (%)		
N met respons	263	115
CR	89 (28,5)	16 (10,4)
MRD [-] CR	43 (13,8)	5 (3,2)
VGPR	127 (40,7)	59 (38,3)
PR	47 (15,1)	40 (26,0)
Odds ratio	1,925 (1,184; 3,129)	
eenzijdige p-waarde ^b	0,0040	
MRD[-]CR na 12 maanden	12,5 (9,0; 16,7)	1,3 (0,2; 4,6)
Odds ratio	11,329 (2,703; 47,476)	
eenzijdige p-waarde ^b	< 0,0001	

KdD = Kyprolis plus dexamethason en daratumumab; Kd = Kyprolis plus dexamethason; CI = *confidence interval* (betrouwbaarheidsinterval); NE = *not estimable* (niet in te schatten); HR = hazardratio; ORR = *overall response rate* (totale responspercentage); CR = complete respons; VGPR = *very good partial response* (zeer goede partiële respons); MRD[-]CR = complete respons met negatieve (of geen) minimale residuele ziekte

^a. Deze eindpunten zijn vastgesteld door een onafhankelijke beoordelingscommissie met behulp van IMWG-responscriteria.

^b. Statistisch significant

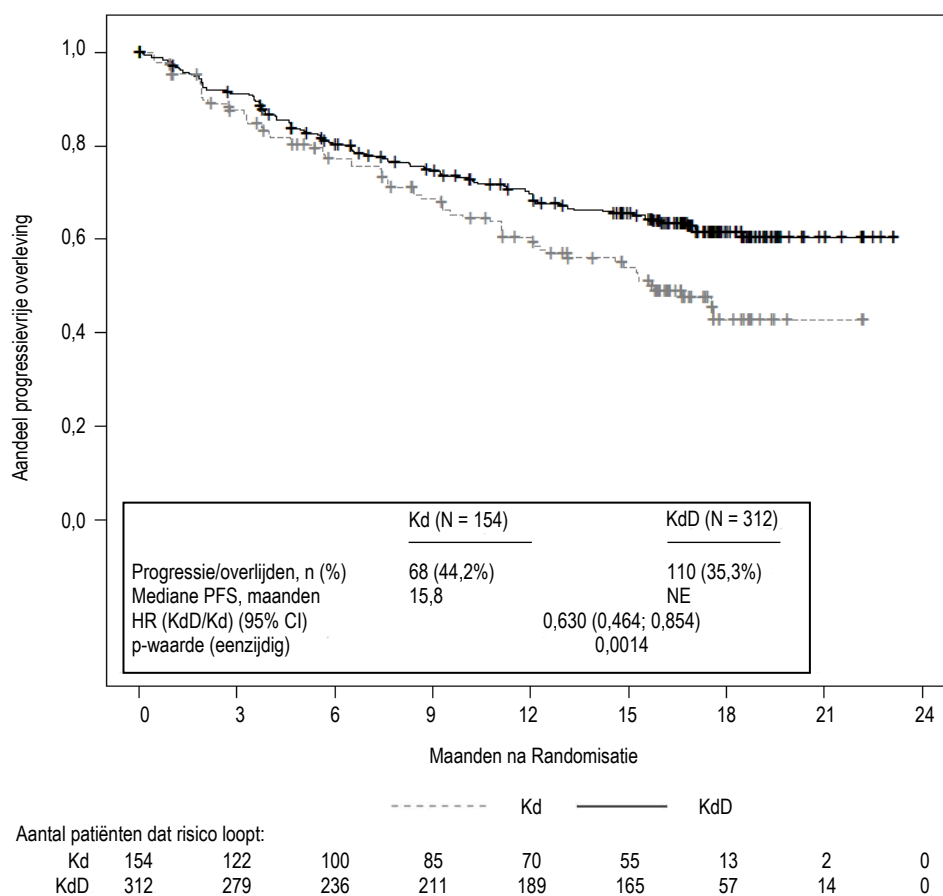
^c. Totale respons is gedefinieerd als het bereiken van een beste totale respons in PR, VGPR, CR of beter.

Het onderzoek toonde een verbetering in PFS aan in de KdD-arm vergeleken met de Kd-arm (hazardratio [HR] = 0,630; 95% CI: 0,464; 0,854; p = 0,0014) wat overeenkomt met een verlaging in het risico op ziekteprogressie of overlijden van 37% bij patiënten die behandeld worden met KdD. Ten tijde van de primaire PFS-analyse kon de mediane PFS niet worden geschat voor de KdD-arm en was deze 15,8 maanden in de Kd-arm.

Bij patiënten die eerder behandeld waren met lenalidomide (42,3%), was de mediane PFS NE in de KdD-arm versus 12,1 maanden in de Kd-arm (HR = 0,52, 95% CI: 0,34; 0,80), ORR was 78,9% versus 74,3% (OR=1,29, 95% CI: 0,65; 2,54), en MRD[-]CR na 12 maanden was 11,4% versus 0,0% (OR = NE, 95% CI: NE, NE). Bij patiënten refractair aan lenalidomide (33%) was de mediane PFS NE in de KdD-arm versus 11,1 maanden in de Kd-arm (HR = 0,45, 95% CI: 0,28; 0,74), ORR was 79,8% versus 72,7% (OR=1,48, 95% CI: 0,69; 3,20) en MRD[-]CR na 12 maanden 13,1% versus 0,0% (OR = NE, 95% CI: NE, NE).

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over oudere patiënten (≥ 75 jaar). In totaal waren er 43 patiënten ouder dan 75 jaar geïncludeerd in onderzoek 20160275 (25 patiënten in de KdD-arm en 18 patiënten in de Kd-arm). Er werd een HR van 1,459 (95% CI: 0,504; 4,223) in PFS waargenomen. Het risico op fatale, tijdens de behandeling optredende bijwerkingen was hoger bij proefpersonen ≥ 65 jaar (zie rubriek 4.8). KdD moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten ≥ 75 jaar na een goede afweging van de mogelijke voordelen en risico's in individuele gevallen.

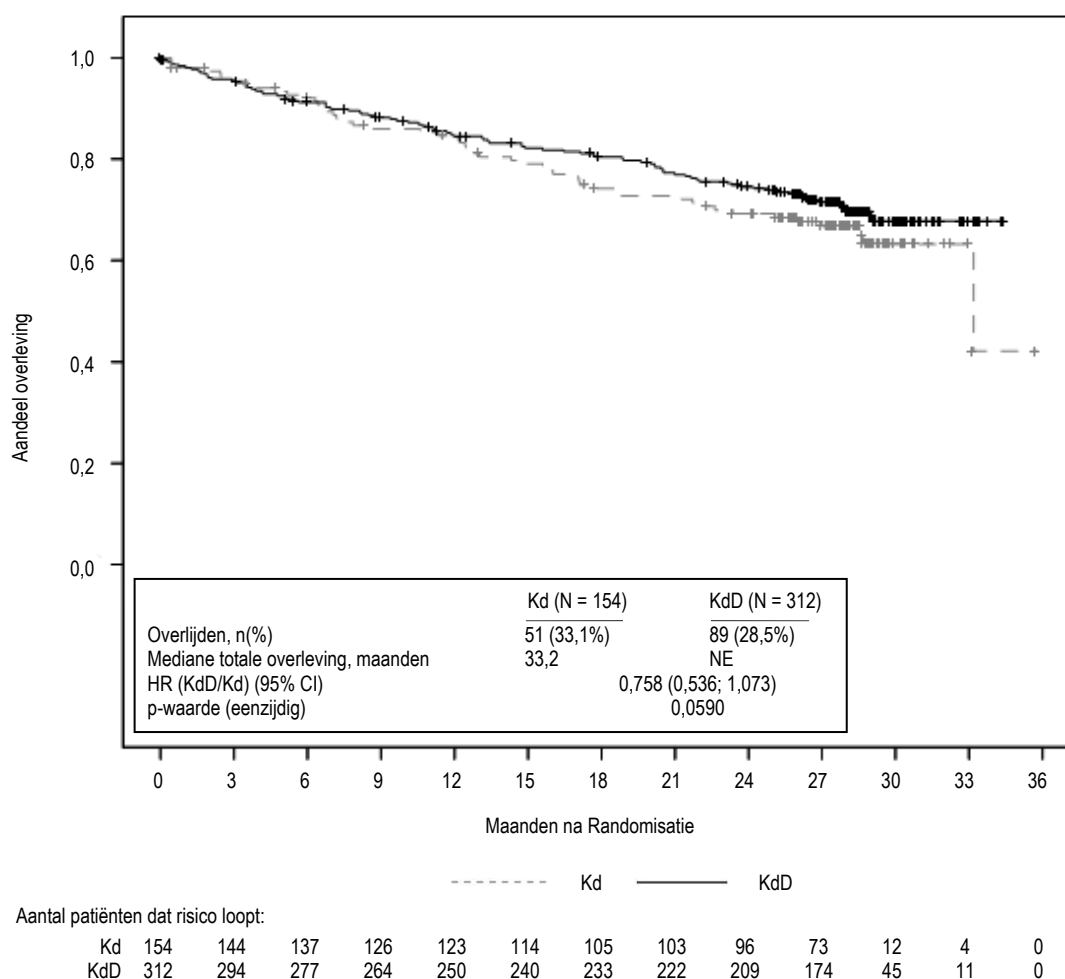
Afbeelding 5. Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving ('intent-to-treat'-populatie) zoals bepaald door de onafhankelijke beoordelingscommissie van onderzoek 20160275



ORR was 84,3% voor patiënten in de KdD-arm en 74,7% in de Kd-arm (zie tabel 9). De mediane duur van de respons kon niet worden geschat voor de KdD-arm en was 16,6 maanden (13,9; NE) in de Kd-arm. De mediane tijd tot respons was 1,0 (1; 14) maanden voor de KdD-arm en 1,0 (1; 10) maanden voor de Kd-arm.

Een vooraf geplande OS-interimanalyse werd ongeveer 36 maanden na inclusie van de eerste proefpersoon uitgevoerd. De mediane follow-up was ongeveer 28 maanden. Op het moment van de analyse waren er nog niet voldoende gegevens over totale overleving (zie afbeelding 6), maar er was wel een trend zichtbaar van een langere OS in de KdD-arm vergeleken met de Kd-arm.

Afbeelding 6. Kaplan-Meier-curve van algehele overleving in onderzoek 20160275



Kyprolis als monotherapie bij patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom

Er is aanvullende klinische ervaring opgedaan met Kyprolis als monotherapie bij patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom. Onderzoek PX-171-011 was een open-label gerandomiseerd fase 3-onderzoek (N = 315; blootstelling aan ≥ 3 eerdere therapieën vereist). Patiënten die aan onderzoek PX-171-011 deelnamen, waren vooraf zwaarder behandeld en hadden een slechtere orgaan- en beenmergfunctie dan patiënten die aan onderzoek PX-171-009 deelnamen. In PX-171-011 werd Kyprolis als monotherapie geëvalueerd in vergelijking met een controlearm (corticosteroiden en cyclofosfamide). Het onderzoek bereikte niet het primaire werkzaamheidseindpunt van aantoonbare superioriteit van Kyprolis als monotherapie ten opzichte van de actieve controlearm wat betreft totale overleving (HR = 0,975 [95% CI: 0,760; 1,249]). PX-171-003A1 was een fase 2-onderzoek met één arm (N = 266; blootstelling aan ≥ 2 eerdere therapieën vereist), dat het primaire werkzaamheidseindpunt van het door een onafhankelijke beoordelingscommissie beoordeelde ORR (22,9%) heeft bereikt.

Cardiale elektrofysiologie

Een evaluatie van de mogelijke effecten van carfilzomib op de hartfunctie werd uitgevoerd door het analyseren, via centraal blind lezen, van een drievoudig ECG in 154 patiënten met gevorderde maligniteiten, waaronder multipel myeloom. Het effect van carfilzomib op hartpolarisatie gebruikmakend van het QT-interval met Fridericia's correctie (QTcF-interval) en de analyse van concentratie-QTc-relaties, tonen geen duidelijk signaal van enig dosis gerelateerd effect. De bovengrens van een eenzijdig 95% betrouwbaarheidsinterval (CI) voorspeld effect op QTcF bij C_{max}

was 4,8 msec. Met Bazett's correctie (QTcB-interval) was de bovengrens van een eenzijdig 95% betrouwbaarheidsinterval (CI) voorspeld effect op QTcB bij C_{max} 5,9 msec.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Kyprolis in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multipel myeloom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De C_{max} en AUC na een 2 tot 10 minuten durende intraveneuze infusie van 27 mg/m² bedroegen respectievelijk 4.232 ng/ml en 379 ng•u/ml. Na herhaalde doses van Kyprolis van 15 en 20 mg/m² waren de systemische blootstelling (AUC) en halfwaardetijd op dag 1 en 15 of 16 van cyclus 1 vergelijkbaar, wat suggereert dat er geen sprake was van systemische accumulatie van carfilzomib. Bij doses tussen 20 en 56 mg/m² was sprake van een dosisafhankelijke toename van de blootstelling.

Een 30 minuten durende infusie resulteerde in een vergelijkbare halfwaardetijd en AUC, maar in een 2 tot 3 keer lagere C_{max} vergeleken met de waarden die werden gezien na een 2 tot 10 minuten durende infusie van dezelfde dosis. Na een 30 minuten durende infusie van de 56 mg/m² dosis, was de AUC (948 ng•u/ml) ongeveer 2,5 keer zo groot als de AUC die gezien werd bij de 27 mg/m² dosis, en de C_{max} (2.079 ng/ml) was lager vergeleken met de C_{max} bij 27 mg/m² na de 2 tot 10 minuten durende infusie.

Distributie

Het gemiddelde verdelingsvolume bij *steady-state* van een dosis carfilzomib van 20 mg/m² was 28 l. Bij *in-vitro*-testen was de binding van carfilzomib aan humane plasma-eiwitten gemiddeld 97% over het concentratiebereik van 0,4 tot 4 micromolair.

Biotransformatie

Carfilzomib werd snel en in hoge mate gemetaboliseerd. De belangrijkste metabolieten gemeten in humaan plasma en urine, en *in vitro* gegenereerd door humane hepatocyten, waren peptidefragmenten en het diol van carfilzomib, wat suggereert dat peptidasesplitting en epoxidehydrolyse de voornaamste metabole routes waren. Door cytochroom-P450-gemedieerde mechanismen speelden een kleine rol in het totale carfilzomibmetabolisme. De metabolieten hebben geen bekende biologische activiteit.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening van doses ≥ 15 mg/m² werd carfilzomib snel uit de systemische circulatie geklaard met een halfwaardetijd van ≤ 1 uur op dag 1 van cyclus 1. De systemische klaring varieerde van 151 tot 263 l/uur en overschreed de bloedstroom door de lever, wat suggereert dat carfilzomib grotendeels buiten de lever werd geklaard. Carfilzomib wordt voornamelijk via het metabolisme geklaard met daaropvolgende uitscheiding van de metabolieten in de urine.

Speciale populaties

Farmacokinetische populatie-analyses duiden erop dat leeftijd, geslacht of ras geen effect hebben op de farmacokinetiek van carfilzomib.

Leverfunctiestoornis

In een farmacokinetisch onderzoek werden 33 patiënten met recidief of progressief gevorderde maligniteiten (solide tumoren; n = 31 of hematologische maligniteiten; n = 2) en een normale leverfunctie (bilirubine \leq ULN [ULN = upper limit of normal, bovengrens van de normaalwaarde]; aspartaataminotransferase [ASAT] \leq ULN, n = 10), lichte leverfunctiestoornis (bilirubine $> 1-1,5 \times$ ULN of ASAT $>$ ULN, maar bilirubine \leq ULN, n = 14) of matige leverfunctiestoornis (bilirubine $> 1,5-3 \times$ ULN; enige ASAT-waarde, n = 9). De farmacokinetiek van carfilzomib is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (bilirubine $> 3 \times$ ULN en enige ASAT-waarde). Kyprolis werd, als monotherapie, intraveneus toegediend gedurende 30 minuten in een dosis van 20 mg/m² op dag 1 en 2 en in een dosis van 27 mg/m² op dag 8, 9, 15 en 16 van cyclus 1. Indien het goed werd verdragen, kregen patiënten 56 mg/m² vanaf cyclus 2. De leverfunctiestatus bij baseline had geen duidelijk effect op de totale systemische blootstelling (AUC_{last}) aan carfilzomib na een eenmalige of herhaalde dosistoediening (de geometrisch gemiddelde ratio in AUC_{last} na de dosis van 27 mg/m² op dag 16 van cyclus 1 voor lichte en matige stoornis versus normale leverfunctie was respectievelijk 144,4% en 126,1%, en na de dosis van 56 mg/m² op dag 1 van cyclus 2 144,7% en 121,1%). Echter, bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis bij baseline, die allen een solide tumor hadden, was er een hogere incidentie van afwijkingen in de leverfunctie, \geq graad 3 bijwerkingen en ernstige bijwerkingen, vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van carfilzomib is onderzocht in twee onderzoeken gewijd aan nierfunctiestoornis.

Het eerste onderzoek is uitgevoerd bij 50 multipel myeloompatiënten met een normale nierfunctie (CrCL > 80 ml/min, n = 12), lichte (CrCL 50-80 ml/min, n = 12), matige (CrCL 30-49 ml/min, n = 10) en ernstige (CrCL < 30 ml/min, n = 8) nierfunctiestoornis en bij patiënten die chronische dialysebehandeling ondergaan (n = 8). Kyprolis werd, als monotherapie, intraveneus toegediend gedurende 2 tot 10 minuten in een dosis tot maximaal 20 mg/m². Farmacokinetische gegevens werden verzameld van patiënten na de dosis van 15 mg/m² in cyclus 1 en de dosis van 20 mg/m² in cyclus 2. Het tweede onderzoek is uitgevoerd bij 23 recidief multipel myeloompatiënten met een creatinineklaring ≥ 75 ml/min (n = 13) en bij patiënten met eindstadium nierfalen (*End-Stage Renal Disease*, ESRD) die dialyse nodig hebben (n = 10). Farmacokinetische gegevens werden verzameld van patiënten na toediening van een dosis van 27 mg/m² als een 30 minuten durende infusie op dag 16 van cyclus 1 en na de dosis van 56 mg/m² op dag 1 van cyclus 2.

De resultaten van beide onderzoeken tonen aan dat de nierfunctiestatus geen duidelijk effect had op de blootstelling aan carfilzomib na eenmalige of herhaalde dosistoediening. De geometrisch gemiddelde ratio in AUC_{last} na de dosis van 15 mg/m² op dag 1 van cyclus 1 voor lichte, matige, en ernstige nierfunctiestoornis en chronische dialyse versus normale nierfunctie waren respectievelijk 124,36%, 111,07%, 84,73% en 121,72%. De geometrisch gemiddelde ratio's in AUC_{last} na de dosis van 27 mg/m² op dag 16 van cyclus 1 en na de dosis van 56 mg/m² op dag 1 van cyclus 2 voor ESRD versus normale nierfunctie waren respectievelijk 139,72% en 132,75%. In het eerste onderzoek werd de hoeveelheid M14-metabooliet, een peptidefragment en de meest voorkomende circulerende metabooliet, respectievelijk 2 en 3 keer zo hoog bij patiënten met een matige en ernstige nierfunctiestoornis en 7 keer zo hoog bij patiënten die dialyse nodig hebben (gebaseerd op de AUC_{last}). In het tweede onderzoek was de blootstelling aan M14 hoger (ongeveer 4 keer zo hoog) bij proefpersonen met ESRD dan bij proefpersonen met een normale nierfunctie. Deze metabooliet heeft geen bekende biologische activiteiten. Ernstige bijwerkingen gerelateerd aan verslechterende nierfunctie kwamen vaker voor bij proefpersonen met een slechte nierfunctie bij baseline (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carfilzomib was clastogeen in de *in-vitro*-test op chromosomale aberraties in lymfocyten uit perifere bloed. Carfilzomib was niet mutageen in de *in-vitro*-test op bacteriële omgekeerde mutatie (*Ames-test*) en was niet clastogeen in de *in-vivo*-beenmergmicronucleustest bij muizen.

Apen die intraveneus één bolusdosis carfilzomib toegediend kregen van 3 mg/kg (hetgeen overeenkomt met 36 mg/m² en vergelijkbaar is met de aanbevolen dosis bij de mens van 27 mg/m² op basis van het lichaamsoppervlak), kregen last van hypotensie, verhoogde hartslag en gestegen serumconcentraties van troponine T. De herhaalde intraveneuze bolustoedieningen van carfilzomib van ≥ 2 mg/kg/dosis aan ratten en 2 mg/kg/dosis aan apen met vergelijkbare toedieningsschema's als de klinisch gebruikte toedieningsschema's, leidden tot sterfgevallen die het gevolg waren van intoxicaties in het cardiovasculaire systeem (hartfalen, hartfibrose, vochtophoping in het pericard, hartbloeding/-degeneratie), het maag-darmkanaal (necrose/bloeding), het niersysteem (glomerulaire nierziekte, tubulusnecrose, disfunctie) en het longstelsel (bloeding/ontsteking). De dosis van 2 mg/kg/dosis bij ratten is ongeveer de helft van de aanbevolen dosis bij de mens van 27 mg/m² op basis van het lichaamsoppervlak. De hoogste niet-zeer-toxische dosis van 0,5 mg/kg bij apen resulteerde in interstitiële ontsteking in de nier met lichte glomerulopathie en lichte ontsteking van het hart. Deze bevindingen werden gerapporteerd bij 6 mg/m², hetgeen lager is dan de aanbevolen dosis bij de mens van 27 mg/m².

Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek met carfilzomib uitgevoerd. Er zijn geen effecten op de geslachtsorganen waargenomen tijdens toxiciteitsonderzoeken van 28 dagen met herhaalde doses bij ratten en apen of tijdens onderzoeken naar chronische toxiciteit bij ratten en bij apen van respectievelijk 6 maanden en 9 maanden. Carfilzomib veroorzaakte embryofetale toxiciteit bij drachtige konijnen bij doses die lager waren dan bij patiënten die de aanbevolen dosis krijgen. Carfilzomib toegediend aan drachtige ratten tijdens de periode van organogenese was niet teratogeen bij doses tot 2 mg/kg/dag, hetgeen ongeveer de helft is van de aanbevolen dosis bij de mens van 27 mg/m² op basis van het lichaamsoppervlak.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumsulfobutylether als betadex
Citroenzuur watervrij (E330)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Kyprolis poeder voor oplossing voor infusie mag niet worden gemengd met 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon met poeder (ong geopend)

3 jaar.

Gereconstitueerde oplossing

Chemische en fysische stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon, spuit of infuuszak is aangetoond voor een periode van 24 uur bij 2 °C - 8 °C of 4 uur bij 25 °C. Tussen reconstitutie en toediening mag niet meer dan 24 uur zitten.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en de bewaarcondities tussen bereiding en gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C – 8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kyprolis 10 mg poeder voor oplossing voor infusie

Injectieflacon van 10 ml van helder glas type I, afgesloten met een met fluorpolymeer gelamineerde stop van elastomeer en aluminium verzegeling met een licht blauwe plastic *flip-off*-dop.

Kyprolis 30 mg poeder voor oplossing voor infusie

Injectieflacon van 30 ml van helder glas type I, afgesloten met een met fluorpolymeer gelamineerde stop van elastomeer en aluminium verzegeling met een oranje plastic *flip-off*-dop.

Kyprolis 60 mg poeder voor oplossing voor infusie

Injectieflacon van 50 ml van helder glas type I, afgesloten met een met fluorpolymeer gelamineerde stop van elastomeer en aluminium verzegeling met een paarse plastic *flip-off*-dop.

Verpakking met één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene voorzorgsmaatregelen

Carfilzomib is een cytotoxisch middel. Daarom is voorzichtigheid geboden tijdens het hanteren en bereiden van Kyprolis. Het gebruik van handschoenen en andere beschermingsmiddelen wordt aanbevolen.

Reconstitutie en bereiding voor intraveneuze toediening

Injectieflacons met Kyprolis bevatten geen antimicrobiële conserveermiddelen en zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. De juiste aseptische techniek dient te worden toegepast.

De gereconstitueerde oplossing bevat carfilzomib in een concentratie van 2 mg/ml. Lees vóór reconstitutie de volledige bereidingsinstructies:

1. Bereken de dosis (mg/m²) en het benodigde aantal injectieflacons met Kyprolis aan de hand van het lichaamsoppervlak van de patiënt bij baseline. Patiënten met een lichaamsoppervlak groter dan 2,2 m² dienen een dosis te krijgen die is gebaseerd op een lichaamsoppervlak van 2,2 m². Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij gewichtsveranderingen van ≤ 20%.

2. Neem de injectieflacon vlak voor gebruik uit de koelkast.
3. Gebruik alleen een naald van minimaal 21 gauge (naald met externe diameter van 0,8 mm of kleiner) om op aseptische wijze elke injectieflacon te reconstitueren door langzaam 5 ml (voor de 10 mg injectieflacon), 15 ml (voor de 30 mg injectieflacon) of 29 ml (voor de 60 mg injectieflacon) steriel water voor injecties door de stop te injecteren en daarbij de oplossing naar de BINNENWAND VAN DE INJECTIEFLACON te richten om schuimvorming tot een minimum te beperken.
4. Draai de injectieflacon voorzichtig rond en/of ondersteboven gedurende ongeveer 1 minuut, of totdat het geneesmiddel volledig is opgelost. NIET SCHUDDEN. Als schuimvorming optreedt, laat de oplossing in de injectieflacon rusten totdat het schuim afneemt (ongeveer 5 minuten) en de oplossing helder is.
5. Inspecteer de oplossing voorafgaand aan de toediening visueel op de aanwezigheid van deeltjes en op verkleuring. Het gereconstitueerde product moet een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing zijn en mag niet worden toegediend als er verkleuringen of deeltjes worden waargenomen.
6. Voer de resterende oplossing in de injectieflacon af.
7. Kyprolis kan rechtstreeks via intraveneuze infusie worden toegediend of desgewenst kan Kyprolis via een infuuszak worden toegediend. Dien Kyprolis niet toe als een snelle intraveneuze injectie of bolus.
8. Trek bij toediening via een infuuszak de berekende dosis op uit de injectieflacon en verdun deze in een infuuszak van 50 of 100 ml die 5% glucoseoplossing voor injectie bevat. Gebruik alleen een naald van minimaal 21 gauge (naald met externe diameter van 0,8 mm of kleiner).

Afvalverwerking

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2015
Datum van laatste verlenging: 25 juni 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederland

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Ierland

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

België

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kyprolis 10 mg poeder voor oplossing voor infusie
carfilzomib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 10 mg carfilzomib.
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 2 mg carfilzomib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Natriumsulfobutylether als betadex, citroenzuur watervrij (E330), natriumhydroxide.
Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie.
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Ongebruikte geneesmiddelen dienen te worden verwijderd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1060/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

LABEL INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kyprolis 10 mg poeder voor oplossing voor infusie
carfilzomib
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kyprolis 30 mg poeder voor oplossing voor infusie
carfilzomib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 30 mg carfilzomib.
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 2 mg carfilzomib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Natriumsulfobutylether als betadex, citroenzuur watervrij (E330), natriumhydroxide.
Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie.
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Ongebruikte geneesmiddelen dienen te worden verwijderd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1060/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

LABEL INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kyprolis 30 mg poeder voor oplossing voor infusie
carfilzomib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 30 mg carfilzomib.
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 2 mg carfilzomib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumsulfobutylether als betadex, citroenzuur watervrij (E330), natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Ongebruikte geneesmiddelen dienen te worden verwijderd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1060/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kyprolis 60 mg poeder voor oplossing voor infusie
carfilzomib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 60 mg carfilzomib.
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 2 mg carfilzomib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Natriumsulfobutylether als betadex, citroenzuur watervrij (E330), natriumhydroxide.
Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie.
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Ongebruikte geneesmiddelen dienen te worden verwijderd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1060/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

LABEL INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kyprolis 60 mg poeder voor oplossing voor infusie
carfilzomib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 60 mg carfilzomib.
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 2 mg carfilzomib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumsulfobutylether als betadex, citroenzuur watervrij (E330), natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Ongebruikte geneesmiddelen dienen te worden verwijderd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1060/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Kyprolis 10 mg poeder voor oplossing voor infusie
Kyprolis 30 mg poeder voor oplossing voor infusie
Kyprolis 60 mg poeder voor oplossing voor infusie
carfilzomib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Kyprolis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Kyprolis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Kyprolis is een geneesmiddel dat de werkzame stof carfilzomib bevat.

Carfilzomib werkt door het blokkeren van het proteasoom. Het proteasoom is een systeem in de cellen, dat eiwitten afbreekt wanneer ze beschadigd of niet langer nodig zijn. Door het verhinderen van de afbraak van eiwitten in kankercellen, die vaker meer afwijkende eiwitten bevatten, veroorzaakt Kyprolis de dood van kankercellen.

Kyprolis wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die ten minste één eerdere behandeling voor deze ziekte hebben gehad. Multipel myeloom is een vorm van plasmacelkanker (plasmacellen zijn een soort witte bloedcellen).

U krijgt Kyprolis toegediend samen met daratumumab en dexamethason, samen met lenalidomide en dexamethason, of alleen samen met dexamethason. Daratumumab, lenalidomide en dexamethason zijn andere geneesmiddelen die voor de behandeling van multipel myeloom worden gebruikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Uw arts zal u onderzoeken en uw volledige medische voorgeschiedenis doornemen. Tijdens de behandeling wordt u nauwlettend gecontroleerd. Voordat u met Kyprolis begint en tijdens de behandeling wordt er bloedonderzoek uitgevoerd. Dit is om te controleren of u genoeg bloedcellen heeft en of uw lever en nieren goed werken. Uw arts of verpleegkundige zal controleren of u genoeg vocht binnenkrijgt.

U moet de bijsluiter lezen van alle geneesmiddelen die u in combinatie met Kyprolis gebruikt, zodat u de informatie met betrekking tot deze geneesmiddelen begrijpt.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken? U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u een van de hieronder vermelde aandoeningen heeft. Mogelijk moeten er bij u extra testen worden uitgevoerd om te controleren of uw hart, nieren en lever goed werken.

- Hartklachten, waaronder een voorgeschiedenis van pijn op de borst (angina pectoris), hartinfarct, onregelmatige hartslag, hoge bloeddruk of indien u ooit een geneesmiddel voor uw hart heeft gebruikt
- Longproblemen, waaronder een voorgeschiedenis van kortademigheid in rust of bij activiteit (dyspneu)
- Nierproblemen, waaronder nierfalen, of indien u ooit dialyse heeft ondergaan
- Leverproblemen, waaronder een voorgeschiedenis van hepatitis, leververvetting, of indien u ooit te horen heeft gekregen dat uw lever niet goed werkt
- Ongebruikelijke bloedingen, bijvoorbeeld indien u gemakkelijk blauwe plekken of bloedingen krijgt als gevolg van letsel, zoals een snee die onverwacht lang blijft bloeden, of interne bloedingen zoals het ophoesten van bloed of het braken van bloed, donkere teerachtige stoelgang of helderrood bloed in uw stoelgang, of bloedingen in de hersenen die leiden tot een plotseling verdoofd gevoel of verlamming van een kant van het gezicht, armen of benen, of plotselinge ernstige hoofdpijn of moeite met zien, praten of slikken. Dit kan erop wijzen dat u een laag aantal bloedplaatjes heeft (bloedplaatjes zijn cellen die het bloed helpen om te stollen)
- Een voorgeschiedenis van bloedklonters in uw aderen
- Pijn of zwelling van een arm of been (dit kan een symptoom zijn van bloedklonters in een diepe ader van een arm of been), pijn op de borst of kortademigheid (dit kan een symptoom zijn van bloedklonters in de longen)
- Een andere ernstige aandoening waarvoor u in het ziekenhuis heeft gelegen of waarvoor u medicijnen heeft gekregen.

Aandoeningen waarop u moet letten

Om de kans op problemen te verkleinen moet u tijdens het gebruik van Kyprolis letten op bepaalde klachten. Kyprolis kan bepaalde aandoeningen verergeren of ernstige bijwerkingen veroorzaken, die fataal kunnen zijn, zoals hartklachten, longproblemen, nierproblemen, tumorlyssyndroom (een levensbedreigende aandoening, die ontstaat als kankercellen kapot breken en hun inhoud in de bloedstroom loslaten), reacties op de Kyprolis-infusie, ongebruikelijke blauwe plekken of bloedingen (waaronder interne bloedingen), bloedklonters in uw aderen, leverproblemen, bepaalde bloedaandoeningen of een neurologische aandoening die PRES wordt genoemd. Zie: ‘Aandoeningen waarop u moet letten’ in rubriek 4.

Heeft u in het verleden een hepatitis B-infectie gehad of bestaat de mogelijkheid dat u nu een hepatitis B-infectie heeft? Vertel dit dan aan uw arts. Dit geneesmiddel kan er namelijk voor zorgen dat het hepatitis B-virus opnieuw actief wordt. Voor, tijdens en enige tijd na de behandeling met dit geneesmiddel controleert uw arts u op klachten van deze infectie. Laat het uw arts direct weten als u last krijgt van vermoeidheid die steeds erger wordt of als uw huid of het wit van uw ogen geel kleurt.

Neem tijdens of na uw behandeling direct contact op met uw arts of verpleegkundige als u last krijgt van: wazig zien, verlies van het zicht of dubbelzicht, problemen met praten, zwakte in een arm of been, een verandering in de manier van lopen of evenwichtsproblemen, een aanhoudend doof gevoel, verminderd gevoel of gevoelsverlies, geheugenverlies of verwardheid. Dit kunnen allemaal klachten zijn van een ernstige en mogelijk dodelijke hersenaandoening die bekendstaat als progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Als u al last had van deze klachten voordat uw behandeling met carfilzomib werd gestart, vertel het uw arts dan als deze klachten veranderen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Kyprolis nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, zoals vitaminen of kruidensupplementen.

Gebruikt u geneesmiddelen om zwangerschap te voorkomen, zoals orale anticonceptiemiddelen of andere hormonale anticonceptiemiddelen? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Deze middelen zijn mogelijk niet geschikt voor gebruik in combinatie met Kyprolis.

Zwangerschap en borstvoeding

Voor vrouwen die Kyprolis gebruiken

Gebruik Kyprolis niet als u zwanger bent, denkt dat u zwanger bent of zwanger wilt worden. Behandeling met Kyprolis is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Tijdens het gebruik van Kyprolis en tot 30 dagen nadat u met de behandeling bent gestopt, dient u een geschikte anticonceptiemethode te gebruiken om te voorkomen dat u zwanger wordt. Overleg met uw arts of verpleegkundige welke anticonceptiemethoden geschikt zijn.

Als u zwanger wordt terwijl u Kyprolis gebruikt, stelt u uw arts of verpleegkundige hiervan onmiddellijk op de hoogte.

Gebruik Kyprolis niet als u borstvoeding geeft. Het is niet bekend of Kyprolis bij de mens in de moedermelk terecht komt.

Lenalidomide is naar verwachting schadelijk voor het ongeboren kind. Omdat Kyprolis in combinatie met lenalidomide wordt toegediend, moet u het programma ter voorkoming van zwangerschap volgen (zie de bijsluiter van lenalidomide voor informatie over het voorkomen van zwangerschap en bespreek het programma met uw arts, apotheker of verpleegkundige).

Voor mannen die Kyprolis gebruiken

Tijdens het gebruik van Kyprolis en tot 90 dagen nadat u met de behandeling bent gestopt, dient u een condoom te gebruiken, zelfs als uw partner zwanger is.

Als uw partner zwanger wordt terwijl u Kyprolis gebruikt of binnen 90 dagen nadat u met de behandeling bent gestopt, moet u uw arts of verpleegkundige onmiddellijk op de hoogte stellen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Tijdens de behandeling met Kyprolis kunt u last krijgen van vermoeidheid, duizeligheid, flauwvallen en/of een daling van de bloeddruk. Dit kan een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Bestuur geen auto en bedien geen machines als u deze klachten heeft.

Kyprolis bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 37 mg natrium per injectieflacon van 10 mg, overeenkomend met 1,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 109 mg natrium per injectieflacon van 30 mg, overeenkomend met 5,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 216 mg natrium per injectieflacon van 60 mg, overeenkomend met 11% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Kyprolis bevat cyclodextrine

Dit geneesmiddel bevat 500 mg cyclodextrine (natriumsulfobutylether als betadex) per injectieflacon van 10 mg, overeenkomend met 88 mg/kg voor een volwassene van 70 kg.

Dit geneesmiddel bevat 1.500 mg cyclodextrine (natriumsulfobutylether als betadex) per injectieflacon van 30 mg, overeenkomend met 88 mg/kg voor een volwassene van 70 kg.

Dit geneesmiddel bevat 3.000 mg cyclodextrine (natriumsulfobutylether als betadex) per injectieflacon van 60 mg, overeenkomend met 88 mg/kg voor een volwassene van 70 kg.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Kyprolis wordt door een arts of verpleegkundige aan u toegediend. De dosis wordt berekend aan de hand van uw lengte en gewicht (lichaamsoppervlak). Uw arts of verpleegkundige bepaalt welke dosis Kyprolis u krijgt.

Kyprolis wordt via een infuus in een ader toegediend. De infusie kan tot 30 minuten duren. Kyprolis wordt drie weken lang telkens op twee achtereenvolgende dagen per week toegediend, gevolgd door één week zonder behandeling.

Elke periode van 28 dagen is één behandelcyclus. Dit houdt in dat Kyprolis aan u wordt toegediend op dag 1, 2, 8, 9, 15 en 16 van elke 28-daagse cyclus. De doses op dag 8 en 9 van elke cyclus worden vanaf cyclus 13 niet meer gegeven als u behandeld wordt met Kyprolis in combinatie met lenalidomide en dexamethason.

De meeste patiënten worden behandeld zolang als hun ziekte verbetert of stabiel blijft. De behandeling met Kyprolis kan echter ook worden gestopt als u last krijgt van bijwerkingen die niet onder controle kunnen worden gebracht.

Samen met Kyprolis krijgt u ook lenalidomide en dexamethason, daratumumab en dexamethason of alleen dexamethason. Mogelijk krijgt u ook andere geneesmiddelen.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Omdat dit geneesmiddel door een arts of verpleegkundige wordt toegediend, is het onwaarschijnlijk dat u te veel toegediend krijgt. Heeft u echter toch te veel Kyprolis toegediend gekregen, dan zal uw arts u controleren op bijwerkingen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Aandoeningen waarop u moet letten

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een of meer van de volgende klachten ervaart:

- Pijn op de borst, kortademigheid of opgezette voeten – kunnen wijzen op hartklachten

- Moeite met ademen, waaronder kortademigheid in rust of bij activiteit, of hoesten (dyspneu), snelle ademhaling, het gevoel dat u niet genoeg lucht kunt inademen, een piepende ademhaling of hoesten – kunnen aanwijzingen voor een schadelijk effect op de longen zijn
- Zeer hoge bloeddruk, ernstige pijn op de borst, hevige hoofdpijn, verwardheid, wazig zien, misselijkheid en braken, of ernstige angstgevoelens – kunnen wijzen op een aandoening die ‘hypertensieve crisis’ wordt genoemd
- Kortademigheid bij dagelijkse activiteiten of in rust, onregelmatige hartslag, versnelde hartslag, vermoeidheid, duizeligheid en flauwvallen – kunnen wijzen op een aandoening die ‘pulmonale hypertensie’ wordt genoemd
- Opgezette enkels, voeten of handen, verlies van eetlust, minder plassen of afwijkende bloedwaarden – kunnen wijzen op nierproblemen of nierfalen
- Een bijwerking, genaamd ‘tumorlyssyndroom’, die door de snelle afbraak van tumorcellen kan worden veroorzaakt en een onregelmatige hartslag, nierfalen of afwijkende bloedwaarden tot gevolg kan hebben
- Koorts, koude rillingen of beven, gewrichtspijn, spierpijn, blozen, opzwellen van het gezicht, de lippen, de tong en/of de keel, wat kan leiden tot moeilijk kunnen ademen of slikken (angio-oedeem), zwakte, kortademigheid, lage bloeddruk, flauwvallen, druk op de borst of pijn op de borst – kunnen optreden als reactie op de infusie
- Ongebruikelijke blauwe plekken of bloedingen, zoals een snee die onverwacht lang blijft bloeden, of interne bloedingen zoals het ophoesten van bloed of het braken van bloed, donkere teerachtige stoelgang of helderrood bloed in uw stoelgang, of bloedingen in de hersenen die leiden tot een plotseling verdoofd gevoel of verlamming van een kant van het gezicht, armen of benen, of plotselinge ernstige hoofdpijn of moeite met zien, praten of slikken
- Pijn of zwellen van een arm of been (dit kan een symptoom zijn van bloedklonters in een diepe ader van een arm of been), pijn op de borst of kortademigheid (dit kan een symptoom zijn van bloedklonters in de longen)
- Een gele verkleuring van uw huid en ogen (geelzucht), buikpijn, een opgezette buik, misselijkheid of braken – kunnen klachten zijn van leverproblemen, waaronder leverfalen. Als u al eens eerder een hepatitis B-infectie heeft gehad, kan de behandeling met dit geneesmiddel ervoor zorgen dat de hepatitis B-infectie opnieuw actief wordt
- Bloedingen, blauwe plekken, zwakte, verwardheid, koorts, misselijkheid, braken en diarree, en acuut nierfalen – kunnen wijzen op een bloedaandoening die ‘trombotische microangiopathie’ wordt genoemd
- Hoofdpijn, verwardheid, epileptische aanvallen (insulten), verlies van gezichtsvermogen en hoge bloeddruk (hypertensie) – kunnen wijzen op een neurologische aandoening die ‘posterieur reversibel encefalopathiesyndroom’ (PRES) wordt genoemd.

Andere mogelijke bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 10 personen)

- Ernstige longontsteking (pneumonie)
- Luchtweginfectie
- Laag aantal bloedplaatjes, waardoor gemakkelijk blauwe plekken of bloedingen kunnen ontstaan (trombocytopenie)
- Laag aantal witte bloedcellen, wat uw vermogen om infecties te bestrijden kan verminderen en gepaard kan gaan met koorts
- Laag aantal rode bloedcellen (anemie), wat vermoeidheid kan veroorzaken
- Veranderde bloedwaarden (gedaalde concentraties van kalium in het bloed, verhoogde concentraties van creatinine in het bloed)
- Verminderde eetlust
- Slapeloosheid (insomnia)
- Hoofdpijn
- Gevoelloosheid, tintelingen of minder gevoel in de handen en/of voeten
- Duizeligheid
- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Kortademigheid

- Hoesten
- Diarree
- Misselijkheid
- Obstipatie
- Braken
- Maagpijn
- Rugpijn
- Gewrichtspijn
- Pijn in de ledematen, handen of voeten
- Spierkrampen
- Koorts
- Koude rillingen
- Opgezette handen, voeten of enkels
- Gevoel van zwakte
- Vermoeidheid

Vaak voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10 personen)

- Infusiereactie
- Hartfalen en hartproblemen, waaronder snelle, krachtige of onregelmatige hartslag
- Hartinfarct
- Nierproblemen, waaronder nierfalen
- Bloedstolsels in de aderen (diep-veneuze trombose)
- Het te warm hebben
- Bloedstolsels in de longen
- Vocht in de longen
- Piepende ademhaling
- Ernstige infectie, waaronder infectie in het bloed (sepsis)
- Longinfectie
- Leverproblemen, waaronder een verhoging van de leverenzymen in het bloed
- Griepachtige klachten (influenza)
- Reactivatie van waterpokken (gordelroos) dat huiduitslag en pijn kan veroorzaken (herpes zoster)
- Urineweginfectie
- Hoesten, waaronder druk of pijn op de borst, verstopte neus (bronchitis)
- Keelpijn
- Ontsteking van de neus en keel
- Loopneus, verstopte neus of niezen
- Virusinfectie
- Maag-darmontsteking (gastro-enteritis)
- Maag-darmbloeding
- Veranderde bloedwaarden (gedaalde concentraties van natrium, magnesium, eiwit, calcium of fosfaat in het bloed, verhoogde concentraties van calcium, urinezuur, kalium, bilirubine, c-reactieve proteïne of suiker in het bloed)
- Uitdroging
- Angst
- Zich verward voelen
- Wazig zien
- Grijs staar (cataract)
- Lage bloeddruk (hypotensie)
- Bloedneus
- Verandering van stem of heesheid
- Indigestie
- Tandpijn
- Huiduitslag

- Botpijn, spierpijn, pijn op de borst
- Spierzwakte
- Pijnlijke spieren
- Jeukende huid
- Roodheid van de huid
- Verhoogde zweetproductie
- Pijn
- Pijn, zwelling, irritatie of ongemak op de plaats waar u de injectie in uw ader heeft gekregen
- Oorsuizen (tinnitus)
- Algemeen onwel of ziek voelen

Soms voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 100 personen)

- Bloeding in de longen
- Dikkedarmontsteking veroorzaakt door een bacterie die Clostridium difficile genoemd wordt
- Allergische reactie op Kyprolis
- Multi-orgaanfalen
- Verminderde bloedtoevoer naar het hart
- Bloeding in de hersenen
- Beroerte
- Moeite met ademen, snelle ademhaling en/of vingertoppen en lippen die lichtjes blauw verkleuren ('*acute respiratory distress syndrome*')
- Zwelling van het hartzakje (pericarditis), met klachten als pijn achter het borstbeen, die zich soms uitstrekt over de nek en schouders en soms met koorts gepaard gaat
- Vochtophoping in het hartzakje (pericardiale effusie), met klachten als pijn op de borst of druk op de borst en kortademigheid
- Een blokkade in de afvoer van gal uit de lever (galstuwings of cholestase), wat een jeukende huid, gele huid, zeer donkere urine en zeer bleke ontlasting kan veroorzaken
- Perforatie van het spijsverteringskanaal
- Cytomegalovirusinfectie
- Reactivatie van hepatitis B-infectie (virale ontsteking van de lever)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Kyprolis wordt bewaard in de apotheek.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het gereconstitueerde product moet een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing zijn en mag niet worden toegediend als er verkleuringen of deeltjes worden waargenomen.

Kyprolis is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is carfilzomib. Elke injectieflacon bevat 10 mg, 30 mg of 60 mg carfilzomib. Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 2 mg carfilzomib.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumsulfobutylether als betadex, citroenzuur watervrij (E330) en natriumhydroxide (zie rubriek 2 'Kyprolis bevat natrium').

Hoe ziet Kyprolis eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Kyprolis wordt geleverd in een injectieflacon als een wit tot gebroken wit poeder voor oplossing voor infusie, dat voor gebruik wordt gereconstitueerd (opgelost). De gereconstitueerde oplossing is een heldere, kleurloze of lichtgele oplossing.

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Houder van de vergunning

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

Fabrikant

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

Fabrikant

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor reconstitutie en bereiding van Kyprolis poeder voor oplossing voor infusie voor intraveneuze toediening

Carfilzomib is een cytotoxisch middel. Daarom is voorzichtigheid geboden tijdens het hanteren en bereiden van Kyprolis. Het gebruik van handschoenen en andere beschermingsmiddelen wordt aanbevolen.

Injectieflacons met Kyprolis bevatten geen antimicrobiële conserveermiddelen en zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. De juiste aseptische techniek dient te worden toegepast.

De gereconstitueerde oplossing bevat carfilzomib in een concentratie van 2 mg/ml. Lees vóór reconstitutie de volledige bereidingsinstructies:

1. Bereken de dosis (mg/m²) en het benodigde aantal injectieflacons met Kyprolis aan de hand van het lichaamsoppervlak van de patiënt bij baseline. Patiënten met een lichaamsoppervlak groter dan 2,2 m² dienen een dosis te krijgen die is gebaseerd op een lichaamsoppervlak van 2,2 m². Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij gewichtsveranderingen van ≤ 20%.
2. Neem de injectieflacon vlak voor gebruik uit de koelkast.
3. Gebruik alleen een naald van minimaal 21 gauge (naald met externe diameter van 0,8 mm of kleiner) om op aseptische wijze elke injectieflacon te reconstitueren door langzaam 5 ml (voor de 10 mg injectieflacon), 15 ml (voor de 30 mg injectieflacon) of 29 ml (voor de 60 mg injectieflacon) steriel water voor injecties door de stop te injecteren en daarbij de oplossing naar de **BINNENWAND VAN DE INJECTIEFLACON** te richten om schuimvorming tot een minimum te beperken.
4. Draai de injectieflacon voorzichtig rond en/of ondersteboven gedurende ongeveer 1 minuut, of totdat het geneesmiddel volledig is opgelost. **NIET SCHUDDEN**. Als schuimvorming optreedt, laat de oplossing in de injectieflacon rusten totdat het schuim afneemt (ongeveer 5 minuten) en de oplossing helder is.
5. Inspecteer de oplossing voorafgaand aan de toediening visueel op de aanwezigheid van deeltjes en op verkleuring. Het gereconstitueerde product moet een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing zijn en mag niet worden toegediend als er verkleuringen of deeltjes worden waargenomen.
6. Voer de resterende oplossing in de injectieflacon af.
7. Kyprolis kan rechtstreeks via intraveneuze infusie worden toegediend of desgewenst kan Kyprolis via een infuuszak worden toegediend. Dien Kyprolis niet toe als een snelle intraveneuze injectie of bolus.
8. Trek bij toediening via een infuuszak de berekende dosis op uit de injectieflacon en verdun deze in een infuuszak van 50 ml of 100 ml die 5% glucoseoplossing voor injectie bevat. Gebruik alleen een naald van minimaal 21 gauge (naald met externe diameter van 0,8 mm of kleiner).

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en de bewaarcondities tussen bereiding en gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C – 8 °C.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.