

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Kyprolis 10 mg prašek za raztopino za infundiranje  
Kyprolis 30 mg prašek za raztopino za infundiranje  
Kyprolis 60 mg prašek za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Kyprolis 10 mg prašek za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 10 mg karfilzomiba.

#### *Pomožne snovi z znanim učinkom*

Ena viala vsebuje 37 mg natrija.

Ena viala vsebuje 500 mg ciklodekstrina (natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin).

### Kyprolis 30 mg prašek za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 30 mg karfilzomiba.

#### *Pomožne snovi z znanim učinkom*

Ena viala vsebuje 109 mg natrija.

Ena viala vsebuje 1.500 mg ciklodekstrina (natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin).

### Kyprolis 60 mg prašek za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 60 mg karfilzomiba.

#### *Pomožne snovi z znanim učinkom*

Ena viala vsebuje 216 mg natrija.

Ena viala vsebuje 3.000 mg ciklodekstrina (natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin).

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 2 mg karfilzomiba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za infundiranje.

Bel ali skoraj bel liofiliziran prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kyprolis je v kombinaciji ali z lenalidomidom in deksametazonom ali v kombinaciji samo z deksametazonom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli že vsaj eno predhodno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Kyprolis mora nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

### Odmerjanje

Odmerek je treba določiti glede na bolnikovo izhodiščno telesno površino. Bolniki s telesno površino nad 2,2 m<sup>2</sup> morajo dobiti odmerek za telesno površino 2,2 m<sup>2</sup>. Če so spremembe telesne mase ≤ 20 %, odmerka ni treba prilagoditi.

### Zdravilo Kyprolis v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom

Kadar se kombinira z lenalidomidom in deksametazonom, se zdravilo Kyprolis daje intravensko v 10-minutni infuziji dva dni zapored vsak teden 3 tedne zapored (1. in 2., 8. in 9. ter 15. in 16. dan). Temu sledi 12-dnevni premor (od 17. do 28. dne), kot kaže tabela 1. Vsako 28-dnevno obdobje predstavlja en cikel zdravljenja.

Zdravilo Kyprolis je treba 1. in 2. dan 1. ciklusa uporabiti v začetnem odmerku 20 mg/m<sup>2</sup> (največji odmerek 44 mg). Če bolnik ta odmerek ustrezno prenese, je treba 8. dan 1. ciklusa odmerek povečati na 27 mg/m<sup>2</sup> (največji odmerek 60 mg). Od 13. ciklusa dalje se odmerka zdravila Kyprolis 8. in 9. dan ne uporabljata več.

Zdravljenje se lahko nadaljuje do napredovanja bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Za več kot 18 ciklusov trajajoče zdravljenje z zdravilom Kyprolis v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom se je treba odločiti na podlagi individualne ocene koristi in tveganj, ker so podatki o prenosljivosti in toksičnosti karfilzomiba po več kot 18 ciklusih omejeni (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Kyprolis je treba uporabljati v kombinaciji s 25 mg lenalidomida peroralno od 1. do 21. dne ciklusa in 40 mg deksametazona peroralno ali intravensko 1., 8., 15. in 22. dan 28-dnevnega ciklusa. V skladu z veljavnim povzetkom glavnih značilnosti lenalidomida je treba razmisliti o ustreznem zmanjšanju začetnega odmerka lenalidomida, na primer pri bolnikih z izhodiščno okvaro ledvic. Deksametazon je treba uporabiti od 30 minut do 4 ure pred zdravilom Kyprolis.

**Tabela 1: Zdravilo Kyprolis v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom<sup>a</sup>**

	1. cikelus										
	1. teden			2. teden			3. teden			4. teden	
	1. dan	2. dan	3. - 7. dan	8. dan	9. dan	10. - 14. dan	15. dan	16. dan	17. - 21. dan	22. dan	23. - 28. dan
<b>Zdravilo Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)</b>	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
<b>Deksametazon (mg)</b>	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
<b>Lenalidomid</b>	25 mg na dan									-	-
	Od 2. - 12. ciklusa										
	1. teden			2. teden			3. teden			4. teden	
	1. dan	2. dan	3. - 7. dan	8. dan	9. dan	10. - 14. dan	15. dan	16. dan	17. - 21. dan	22. dan	23. - 28. dan
<b>Zdravilo Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)</b>	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
<b>Deksametazon (mg)</b>	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
<b>Lenalidomid</b>	25 mg na dan									-	-

	Od 13. ciklusa naprej											
	1. teden			2. teden			3. teden			4. teden		
	1. dan	2. dan	3. - 7. dan	8. dan	9. dan	10. - 14. dan	15. dan	16. dan	17. - 21. dan	22. dan	23. - 28. dan	
<b>Zdravilo Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)</b>	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-	
<b>Deksametazon (mg)</b>	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
<b>Lenalidomid</b>	25 mg na dan									-	-	

<sup>a</sup>. Čas infundiranja je 10 minut in ostane stalen med celotno shemo.

#### Zdravilo Kyprolis v kombinaciji z deksametazonom

Kadar se kombinira z deksametazonom, se zdravilo Kyprolis daje intravensko v 30 minutni infuziji dva dni zapored vsak teden 3 tedne zapored (1. in 2., 8. in 9. ter 15. in 16. dan). Temu sledi 12-dnevni premor (od 17. do 28. dne), kot kaže tabela 2. Vsako 28-dnevno obdobje predstavlja en cikel zdravljenja.

Zdravilo Kyprolis je treba 1. in 2. dan 1. ciklusa uporabiti v začetnem odmerku 20 mg/m<sup>2</sup> (največji odmerek 44 mg). Če bolnik ta odmerek ustrezno prenese, je treba 8. dan 1. ciklusa odmerek povečati na 56 mg/m<sup>2</sup> (največji odmerek 123 mg).

Zdravljenje se lahko nadaljuje do napredovanja bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Če je zdravilo Kyprolis uporabljeno le z deksametazonom, je treba uporabiti 20 mg deksametazona peroralno ali intravensko 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. in 23. dan 28-dnevnega ciklusa. Deksametazon je treba uporabiti od 30 minut do 4 ure pred zdravilom Kyprolis.

**Tabela 2: Zdravilo Kyprolis v kombinaciji z deksametazonom samim<sup>a</sup>**

	1. cikelus											
	1. teden			2. teden			3. teden			4. teden		
	1. dan	2. dan	3. - 7. dan	8. dan	9. dan	10. - 14. dan	15. dan	16. dan	17. - 21. dan	22. dan	23. dan	24. - 28. dan
<b>Zdravilo Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)</b>	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
<b>Deksametazon (mg)</b>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	2. cikelus in vsi nadaljnji cikelusi											
	1. teden			2. teden			3. teden			4. teden		
	1. dan	2. dan	3. - 7. dan	8. dan	9. dan	10. - 14. dan	15. dan	16. dan	17. - 21. dan	22. dan	23. dan	24. - 28. dan
<b>Zdravilo Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)</b>	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
<b>Deksametazon (mg)</b>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

<sup>a</sup>. Čas infundiranja je 30 minut in ostane stalen med celotno shemo.

#### *Sočasno uporabljana zdravila*

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Kyprolis, je treba razmisliti o protivirusni profilaksi, da bi zmanjšali tveganje za reaktivacijo herpesa zoster (glejte poglavje 4.8).

Za bolnike, ki prejemajo zdravilo Kyprolis v kombinaciji z deksametazonom ali z lenalidomidom in deksametazonom, je priporočljiva tromboprofilaksa, ki mora temeljiti na oceni bolnikovih osnovnih tveganj in kliničnega stanja. Glede drugih sočasno potrebnih zdravil, npr. za profilakso z antacidi, glejte veljavna povzetka glavnih značilnosti lenalidomida in deksametazona.

#### *Hidracija, nadzor tekočine in elektrolitov*

Pred uporabo odmerka v 1. ciklusu je potrebna ustrezna hidracija, zlasti pri bolnikih z velikim tveganjem za sindrom tumorske lize ali za toksične učinke na ledvicah. Pri vseh bolnikih je treba spremljati znake volumske preobremenitve. Količino tekočine je treba prilagoditi potrebam posameznega bolnika. Bolnikom z izhodiščnim srčnim popuščanjem ali tveganjem zanj je mogoče celotno količino tekočine prilagoditi, kot je klinično primerno (glejte poglavje 4.4).

Priporočena hidracija obsega pitje tekočin (30 ml/kg/dan 48 ur pred 1. dnem 1. ciklusa) in intravensko dajanje tekočin (od 250 ml do 500 ml primerne intravenske tekočine pred vsakim odmerkom v 1. ciklusu). Po uporabi zdravila Kyprolis v 1. ciklusu uporabite še dodatnih 250 ml do 500 ml intravenskih tekočin, kot je potrebno. S peroralno in/ali intravensko hidracijo je potrebno v nadaljnjih ciklikih nadaljevati, kot je potrebno.

Med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis je potrebno mesečno ali bolj pogosto, kot je klinično indicirano, spremljati koncentracije kalija v serumu, kar pa bo odvisno od koncentracij kalija, izmerjenih pred začetkom zdravljenja, sočasno uporabljenih zdravil (npr. zdravila, ki povečajo tveganje za hipokaliemijo) in povezanih sočasnih obolenj.

#### *Priporočene prilagoditve odmerka*

Odmerjanje je treba prilagoditi glede na toksičnost zdravila Kyprolis. Priporočeno ukrepanje in prilagoditve odmerka so prikazani v tabeli 3. Ravni zmanjšanja odmerka so predstavljena v tabeli 4.

**Tabela 3: Prilagajanje odmerka med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis**

<b>Hematotoksični učinek</b>	<b>Priporočeno ukrepanje</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Absolutno število nevtrofilcev <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math> (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite uporabo               <ul style="list-style-type: none"> <li>Če se število ponovno poveča na <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>, nadaljujte z isto ravno odmerka</li> </ul> </li> <li>Pri naslednjih znižanjih na <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math> upoštevajte enaka priporočila kot zgoraj, ob ponovnem začetku uporabe zdravila Kyprolis pa razmislite o zmanjšanju odmerka za 1 raven<sup>a</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Febrilna nevtropenija</li> <li>Absolutno število nevtrofilcev <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math> in v ustih izmerjena temperatura <math>&gt; 38,5 \text{ }^\circ\text{C}</math> ali dve zaporedni meritvi <math>&gt; 38,0 \text{ }^\circ\text{C}</math> v 2 urah</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite uporabo</li> <li>Če se absolutno število nevtrofilcev vrne na izhodiščno raven in zvišana telesna temperatura mine, nadaljujte z enako ravno odmerka</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Število trombocitov <math>&lt; 10 \times 10^9/l</math> ali znaki krvavitve s trombocitopenijo (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite uporabo               <ul style="list-style-type: none"> <li>Če se število ponovno poveča na <math>\geq 10 \times 10^9/l</math> in/ali je krvavitev obvladana, nadaljujte z isto ravno odmerka</li> </ul> </li> <li>Pri naslednjih znižanjih na <math>&lt; 10 \times 10^9/l</math> upoštevajte enaka priporočila kot zgoraj, ob ponovnem začetku uporabe zdravila Kyprolis pa razmislite o zmanjšanju odmerka za 1 raven<sup>a</sup></li> </ul>

<b>Nehematološki toksični učinki (ledvice)</b>	<b>Priporočeno ukrepanje</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kreatinin v serumu enak ali večji 2-kratni izhodiščni vrednosti; ali</li> <li>• Očistek kreatinina &lt; 15 ml/min (ali zmanjšanje očistka kreatinina na ≤ 50 % izhodiščnega) ali potreba po dializi (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prekinite odmerek in nadaljujte s spremljanjem delovanja ledvic (kreatinin v serumu ali očistek kreatinina) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Z zdravilom Kyprolis je treba nadaljevati, ko se delovanje ledvic vrne na znotraj 25 % od izhodiščnega; razmislite o ponovni uporabi z zmanjšanjem odmerka za 1 raven<sup>a</sup></li> </ul> </li> <li>• Bolnikom, ki se zdravijo z dializo in prejemajo zdravilo Kyprolis, je treba odmerek dati po dializi</li> </ul>
<b>Drugi nehematološki toksični učinki</b>	<b>Priporočeno ukrepanje</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vsi drugi nehematološki toksični učinki 3. ali 4. stopnje (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prekinite odmerek dokler ne mine ali se ne vrne na izhodiščno vrednost</li> <li>• Razmislite o ponovnem začetku naslednjega predvidenega zdravljenja z zmanjšanim odmerkom za 1 raven<sup>a</sup></li> </ul>

<sup>a</sup>. Za ravni zmanjšanja odmerka glejte tabelo 4.

**Tabela 4: Ravni zmanjšanja odmerka zdravila Kyprolis**

<b>Shema</b>	<b>Odmerek zdravila Kyprolis</b>	<b>Prvo zmanjšanje odmerka zdravila Kyprolis</b>	<b>Drugo zmanjšanje odmerka zdravila Kyprolis</b>	<b>Tretje zmanjšanje odmerka zdravila Kyprolis</b>
Zdravilo Kyprolis, lenalidomid in deksametazon	27 mg/m <sup>2</sup>	20 mg/m <sup>2</sup>	15 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>	—
Zdravilo Kyprolis in deksametazon	56 mg/m <sup>2</sup>	45 mg/m <sup>2</sup>	36 mg/m <sup>2</sup>	27 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>

Opomba: Čas infundiranja zdravila Kyprolis se pri zmanjšanju odmerka ne spremeni.

<sup>a</sup>. Če simptomi ne minejo, prenehajte z zdravljenjem z zdravilom Kyprolis.

### Posebne populacije

#### *Okvara ledvic*

Bolniki z zmerno ali hudo okvaro ledvic so bili vključeni v študije, v katerih so kombinirali zdravilo Kyprolis in deksametazon, vendar pa so bili izključeni iz študij, v katerih so kombinirali zdravilo Kyprolis in lenalidomid. Zato so podatki o uporabi zdravila Kyprolis v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom pri bolnikih z očistkom kreatinina (CrCl < 50 ml/min) omejeni. Pri bolnikih z izhodiščno okvaro ledvic je potrebno upoštevati primerno zmanjšanje začetnega odmerka lenalidomida v skladu s priporočili v povzetku glavnih značilnosti lenalidomida.

Na podlagi razpoložljivih farmakokinetičnih podatkov ni priporočeno prilagajanje začetnega odmerka zdravila Kyprolis pri bolnikih z izhodiščno blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ter pri bolnikih na kronični dializi (glejte poglavje 5.2). Vendar pa je bila v kliničnih študijah 3. faze incidenca neželenih učinkov akutne odpovedi ledvic višja pri bolnikih z nižjim izhodiščnim očistkom kreatinina kot med bolniki z višjim izhodiščnim očistkom kreatinina.

Delovanje ledvic je treba oceniti na začetku zdravljenja in ga nato spremljati vsaj mesečno ali v skladu s sprejetimi kliničnimi smernicami, še posebej pri bolnikih z nižjim izhodiščnim očistkom kreatinina (CrCl < 30 ml/min). Odmerek je treba ustrezno prilagoditi glede na toksičnost (glejte tabelo 3). Podatki o učinkovitosti in varnosti pri bolnikih z izhodiščnim očistkom kreatinina < 30 ml/min so omejeni.

Dializni očistek koncentracij zdravila Kyprolis med dializo ni raziskan, zato je treba to zdravilo uporabiti po koncu dializnega postopka.

## *Okvara jeter*

Bolniki z zmerno ali hudo okvaro jeter niso bili vključeni ne v študije zdravila Kyprolis v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom ali v kombinaciji s samim deksametazonom.

Farmakokinetike zdravila Kyprolis niso ocenili pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Na podlagi razpoložljivih farmakokinetičnih podatkov bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter začetnega odmerka ni priporočljivo prilagoditi. Vendar pa je bila pri bolnikih z izhodiščno blago ali zmerno okvaro jeter incidenca motenj delovanja jeter, neželenih učinkov  $\geq 3$ . stopnje in resnih neželenih učinkov večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Jetrne encime in bilirubin je treba oceniti na začetku zdravljenja in ga nato spremljati vsak mesec med zdravljenjem s karfilzomibom, ne glede na izhodiščne vrednosti, odmerek pa je treba ustrezno prilagoditi glede na toksičnost (glejte tabelo 3). Bolnikom z zmerno in hudo okvaro jeter je treba nameniti posebno pozornost glede na zelo maloštevilne podatke o učinkovitosti in varnosti v tej populaciji.

## *Starejši bolniki*

V celoti je bila incidenca določenih neželenih učinkov (vključno s srčnim popuščanjem) v kliničnih študijah večja pri bolnikih, starih  $\geq 75$  let, kot pri bolnikih, starih  $< 75$  let (glejte poglavje 4.4).

## *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Kyprolis pri pediatričnih bolnikih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

## Način uporabe

Zdravilo Kyprolis je treba uporabiti v intravenski infuziji. Trajanje infuzije za odmerek 20/27 mg/m<sup>2</sup> mora biti 10 minut, za odmerek 20/56 mg/m<sup>2</sup> pa 30 minut.

Zdravilo Kyprolis se ne sme dati z intravenskim vbrizganjem ali kot bolus.

Intravensko linijo je treba tik pred dajanjem zdravila Kyprolis in takoj po njegovem dajanju sprati s fiziološko raztopino natrijevega klorida ali 5 % raztopino glukoze za injiciranje.

Zdravila Kyprolis se ne sme mešati z drugimi zdravili; prav tako se ga ne sme dajati v infuziji skupaj z drugimi zdravili.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Ženske, ki dojijo (glejte poglavje 4.6).

Ker je zdravilo Kyprolis uporabljeno v kombinaciji z drugimi zdravili, glejte njihove povzetke glavnih značilnosti zdravila za dodatne kontraindikacije.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Ker je zdravilo Kyprolis uporabljeno v kombinaciji z drugimi zdravili, je potrebno pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Kyprolis pogledati informacije o teh zdravilih v njihovih povzetkih glavnih značilnosti zdravila. Ker se lenalidomid lahko uporablja v kombinaciji z zdravilom Kyprolis, je treba posebno pozornost nameniti testiranju nosečnosti in zahtevam za preprečevanje nosečnosti, povezanih z lenalidomidom (glejte poglavje 4.6).

## Srčne bolezni

Po uporabi zdravila Kyprolis so se pojavili novonastalo srčno popuščanje ali poslabšanje obstoječega srčnega popuščanja (npr. zastočno srčno popuščanje, pljučni edem, zmanjšan iztisni delež), ishemija miokarda in miokardni infarkt. O smrti zaradi zastoja srca so poročali v dnevu po uporabi zdravila Kyprolis. Poročali so tudi o smrtnih izidih srčnega popuščanja in miokardnega infarkta. Za možne učinke, povezane z odmerkom, glejte poglavje 4.8.

Ker je pred uporabo v 1. ciklusu potrebna ustrezna hidracija, je vse bolnike potrebno spremljati za znake volumske preobremenitve, še posebej bolnike s tveganjem za srčno popuščanje. Bolnikom z izhodišnim srčnim popuščanjem ali tveganjem zanj je mogoče celotno količino tekočine prilagoditi, kot je klinično primerno (glejte poglavje 4.2).

V primeru srčnih neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje prekinite uporabo zdravila Kyprolis do okrevanja. Na podlagi ocene koristi in tveganja razmislite o ponovnem začetku uporabe z zmanjšanjem odmerka za 1 raven (glejte poglavje 4.2).

Tveganje za srčno popuščanje je večje pri starejših bolnikih ( $\geq 75$  let). Tveganje za srčno popuščanje je večje tudi pri azijskih bolnikih.

Pred začetkom zdravljenja je priporočena temeljita ocena dejavnikov tveganja za razvoj bolezni srca in ožilja.

Bolniki, ki so imeli srčno popuščanje v razredih III. ali IV. po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA - New York Heart Association), nedaven miokardni infarkt ali prevodne motnje, neobvladane z zdravili, niso bili primerni za vključitev v klinične študije. Ti bolniki imajo lahko večje tveganje za zaplete. Za bolnike z znaki ali simptomi srčnega popuščanja v razredih III. ali IV. po NYHA, anamnezo nedavnega miokardnega infarkta (v zadnjih 4 mesecih) in bolnike z neobvladano angino pectoris ali motnjami srčnega ritma je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Kyprolis opraviti celovito kardiološko oceno. Ocena mora optimizirati bolnikovo stanje, posebno pozornost pa je treba nameniti ureditvi krvnega tlaka in uravnavanju tekočin. V nadaljevanju je treba bolnike zdraviti previdno in jih natančno spremljati.

## Spremembe na elektrokardiogramu

V kliničnih študijah so poročali o primerih podaljšanja intervala QT. Učinka zdravila Kyprolis na interval QT ne moremo izključiti (glejte poglavje 5.1).

## Toksični učinki na pljučih

Med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis so se pojavili sindrom akutne dihalne stiske (ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome*), akutna dihalna odpoved in akutna infiltrativna pljučna bolezen, na primer pnevmonitis in intersticijska bolezen pljuč. Nekateri od teh dogodkov so bili smrtni. Ocenite in prekinite uporabo zdravila Kyprolis, dokler učinek ne mine, na podlagi ocene koristi in tveganja pa razmislite o ponovnem začetku uporabe zdravila Kyprolis (glejte poglavje 4.2).

## Pljučna hipertenzija

Med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis so poročali o pljučni hipertenziji. V nekaterih primerih je bila smrtna. Ovrednotite, kot je primerno. V primeru pljučne hipertenzije prekinite uporabo zdravila Kyprolis, dokler ne mine ali se ne vrne na izhodiščno raven, na podlagi ocene koristi in tveganja pa razmislite o ponovnem začetku uporabe zdravila Kyprolis (glejte poglavje 4.2).

## Dispneja

Med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis so pogosto poročali o dispneji. Dispnejo diagnostično opredelite, da boste izključili kardio-pulmonalne bolezni in motnje, vključno s srčnim popuščanjem in



pljučnimi sindromi. V primeru dispneje 3. ali 4. stopnje prekinite uporabo zdravila Kyprolis, dokler ne mine ali se ne vrne na izhodiščno raven, na podlagi ocene koristi in tveganja pa razmislite o ponovnem začetku uporabe zdravila Kyprolis (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

### Hipertenzija

Med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis so bili opisani primeri hipertenzije, vključno s hipertenzivno krizo in hipertenzivnim nujnim stanjem. Nekateri od teh dogodkov so bili smrtni. Pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem je priporočljivo nadzorovati hipertenzijo. Vse bolnike je treba med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis redno ocenjevati glede hipertenzije in jih zdraviti, kot je potrebno. Če hipertenzije ni mogoče obvladati, je treba odmerek zdravila Kyprolis zmanjšati. V primeru hipertenzivne krize prenehajte uporabljati zdravilo Kyprolis, dokler ne mine ali se ne vrne na izhodiščno raven, na podlagi ocene koristi in tveganja pa razmislite o ponovnem začetku uporabe zdravila Kyprolis (glejte poglavje 4.2).

### Akutna odpoved ledvic

Med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis so poročali o primerih akutne odpovedi ledvic. Nekateri od teh dogodkov so bili smrtni. Akutna odpoved ledvic je bila pogostejša pri bolnikih z napredovalim recidivnim ali refraktarnim diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli zdravilo Kyprolis v monoterapiji. V kliničnih študijah 3. faze je bila incidenca neželenih učinkov akutne odpovedi ledvic višja pri preiskovancih z nižjim izhodiščnim očistkom kreatinina kot med preiskovanci z višjim izhodiščnim očistkom kreatinina. Pri večini bolnikov je bil očistek kreatinina stabilen skozi čas. Delovanje ledvic je treba spremljati vsaj mesečno ali v skladu s sprejetimi kliničnimi smernicami, še posebej pri bolnikih z nižjim izhodiščnim očistkom kreatinina. Zmanjšajte odmerek ali prekinite uporabo, kot je ustrezno (glejte poglavje 4.2).

### Sindrom tumorske lize

Med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis so poročali o primerih sindroma tumorske lize, vključno s smrtnimi izidi. Tveganje za sindrom tumorske lize je večje pri bolnikih z velikim tumorskim bremenom. Poskrbite, da bo bolnik pred uporabo zdravila Kyprolis v 1. ciklu in nadaljnjih ciklih dobro hidriran, kot je potrebno (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z velikim tveganjem za sindrom tumorske lize je treba razmisliti o uporabi zdravil, ki znižujejo sečno kislino. Med zdravljenjem je treba bolnikom spremljati pokazatelje sindroma tumorske lize (vključno z rednimi meritvami elektrolitov v serumu) in takoj ukrepati. Prekinite uporabo zdravila Kyprolis, dokler sindrom tumorske lize ne mine (glejte poglavje 4.2).

### Infuzijske reakcije

Med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis so poročali o infuzijskih reakcijah, vključno z življenjsko ogrožajočimi. Med simptomi so lahko zvišana telesna temperatura, mrzlica, artralgijska, mialgijska, zardevanje obraza, edem obraza, bruhanje, šibkost, kratka sapa, hipotenzija, sinkopa, tiščanje v prsih ali angina pectoris. Te reakcije se lahko pojavijo takoj po uporabi zdravila Kyprolis ali do 24 ur po njegovi uporabi. Pred zdravilom Kyprolis je treba uporabiti deksametazon za zmanjšanje incidence in izrazitosti reakcij (glejte poglavje 4.2).

### Krvavitev in trombocitopenija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Kyprolis, so poročali o krvavitvah (npr. krvavitvah v prebavila, pljuča in intrakranialni krvavitvi), pogosto v povezavi s trombocitopenijo. Nekateri od teh dogodkov so bili smrtni (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Kyprolis povzroči trombocitopenijo. Najnižje število trombocitov se pojavi na 8. dan ali na 15. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa in se vrne na izhodiščno vrednost do začetka naslednjega ciklusa (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis je treba pogosto spremljati število trombocitov. Zmanjšajte odmerek ali prekinite uporabo, kot je ustrezno (glejte poglavje 4.2).

## Venski tromboembolični dogodki

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Kyprolis, so poročali o primerih venskih tromboemboličnih dogodkov, vključno z globoko vensko trombozo in pljučno embolijo s smrtnimi izidi.

Bolnike z znanimi dejavniki tveganja za tromboembolijo – vključno s predhodno trombozo – je treba natančno spremljati. Ukrepati je treba, da bi čim bolj zmanjšali vse dejavnike tveganja, na katere je mogoče vplivati (npr. kajenje, hipertenzija in hiperlipidemija). Previdnost je potrebna v primeru sočasne uporabe drugih zdravil, ki lahko povečajo tveganje za trombozo (npr. eritropoetičnih zdravil ali hormonskega nadomestnega zdravljenja). Bolnikom in zdravnikom je treba svetovati, naj bodo pozorni na znake in simptome tromboembolije. Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo simptomi, kot so kratka sapa, bolečina v prsih, hemoptiza, otekanje roke ali noge ali bolečina.

Na podlagi individualne ocene koristi in tveganja je treba razmisliti o tromboprolaksi.

## Hepatotoksičnost

Poročali so o primerih odpovedi jeter, vključno s smrtnimi primeri. Zdravilo Kyprolis lahko povzroči zvišanje serumskih transaminaz (glejte poglavje 4.8). Zmanjšajte odmerek ali prekinite uporabo, kot je ustrezno (glejte poglavje 4.2). Jetrne encime in bilirubin je treba spremljati ob uvedbi zdravljenja in nato vsak mesec med zdravljenjem s karfilzomibom, ne glede na izhodiščne vrednosti.

## Trombotična mikroangiopatija

Med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis so poročali o primerih trombotične mikroangiopatije, vključno s trombotično trombocitopenično purpuro in hemolitično-uremičnim sindromom (TTP/HUS - *thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome*). Nekateri od teh dogodkov so bili smrtni. Bolnike je treba spremljati za znake in simptome TTP/HUS. Če obstaja sum na to diagnozo, je treba uporabo zdravila Kyprolis prekiniti in bolnike ovrednotiti glede možnega TTP/HUS. Če je diagnoza TTP/HUS izključena, se lahko zdravilo Kyprolis začne znova uporabljati. Varnost ponovne uvedbe zdravila Kyprolis pri bolnikih, ki so imeli TTP/HUS, ni znana.

## Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis so poročali o primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*). PRES (v preteklosti imenovan sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije – RPLS) je redka nevrološka motnja, ki se lahko pokaže s konvulzijami, glavobolom, letargijo, zmedenostjo, slepoto, spremenjeno zavestjo ter drugimi vizualnimi in nevrološkimi motnjami, skupaj s hipertenzijo. Diagnozo PRES potrди nevroradiološko slikanje. V primeru suma na PRES je treba prenehati uporabljati zdravilo Kyprolis. Varnost ponovne uvedbe zdravila Kyprolis pri bolnikih, ki so imeli PRES, ni znana.

## Ponovna aktivacija virusa hepatitisa B (HBV)

Pri bolnikih, ki so prejeli karfilzomib, so poročali o primerih ponovne aktivacije virusa hepatitisa B (HBV – *Hepatitis B Virus*).

Vse bolnike je treba pred uvedbo zdravljenja s karfilzomibom pregledati za HBV. Pri bolnikih s pozitivno serologijo HBV je treba razmisliti o protivirusni profilaksi. Med zdravljenjem in po končanem zdravljenju je treba spremljati klinične in laboratorijske znake ponovne aktivacije HBV. Po potrebi se je treba posvetovati s strokovnjaki za zdravljenje okužbe s HBV. Varnost ponovne uporabe karfilzomiba, potem ko je ponovna aktivacija HBV ustrezno obvladana, ni znana. Zato se je treba o nadaljevanju zdravljenja posvetovati s strokovnjaki za obvladovanje HBV.

## Progressivna multifokalna levkoencefalopatija

Pri bolnikih, ki so prejeli karfilzomib in so predhodno ali istočasno prejeli imunosupresivno zdravljenje, so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML - *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*).

Pri bolnikih, ki prejema karfilzomib, je treba spremljati novonastale nevrološke, kognitivne ali vedenjske znake in simptome ali njihovo poslabšanje, kar bi lahko nakazovalo, da je PML del diferencialne diagnoze bolezni osrednjega živčnega sistema.

Če obstaja sum na PML, je treba nadaljnjo uporabo začasno prekiniti, dokler strokovnjak ne izključi bolezni PML z ustreznim diagnostičnim testiranjem. Če je bolezen PML potrjena, je treba prenehati uporabljati karfilzomib.

## Kontracepcija

Ženske v rodni dobi (in/ali njihovi partnerji) morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še en mesec po njem. Moški morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 3 mesece po njem, če je njihova partnerica noseča ali je v rodni dobi in ne uporablja učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.6). Karfilzomib lahko zmanjša učinkovitost peroralnih kontraceptivov (glejte poglavje 4.5).

## Natrij

### *Kyprolis 10 mg prašek za raztopino za infundiranje*

To zdravilo vsebuje 37 mg natrija na vialo z 10 mg karfilzomiba, kar je enako 1,9 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

### *Kyprolis 30 mg prašek za raztopino za infundiranje*

To zdravilo vsebuje 109 mg natrija na vialo s 30 mg karfilzomiba, kar je enako 5,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

### *Kyprolis 60 mg prašek za raztopino za infundiranje*

To zdravilo vsebuje 216 mg natrija na vialo s 60 mg karfilzomiba, kar je enako 11 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

## Ciklodekstrin

### *Kyprolis 10 mg prašek za raztopino za infundiranje*

To zdravilo vsebuje 500 mg ciklodekstrina (natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin) na vialo z 10 mg karfilzomiba, kar je enako 88 mg/kg za odraslo osebo, ki tehta 70 kg.

### *Kyprolis 30 mg prašek za raztopino za infundiranje*

To zdravilo vsebuje 1.500 mg ciklodekstrina (natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin) na vialo s 30 mg karfilzomiba, kar je enako 88 mg/kg za odraslo osebo, ki tehta 70 kg.

### *Kyprolis 60 mg prašek za raztopino za infundiranje*

To zdravilo vsebuje 3.000 mg ciklodekstrina (natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin) na vialo s 60 mg karfilzomiba, kar je enako 88 mg/kg za odraslo osebo, ki tehta 70 kg.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Karfilzomib se v prvi vrsti presnavlja s peptidazami in epoksid-hidrolazo. Zato ni verjetno, da bi na njegove farmakokinetične značilnosti vplivala sočasna uporaba zaviralcev ali induktorjev citokroma P450.

Študije *in vitro* kažejo, da karfilzomib v kulturah humanih hepatocitov ne inducira humanega CYP3A4. V klinični študiji karfilzomiba v odmerku 27 mg/m<sup>2</sup> (infundiranim 2-10 minut), v katerem je bil kot sonda za CYP3A uporabljen peroralni midazolam, sočasno uporabljeni karfilzomib ni vplival na farmakokinetiko midazolama. To kaže, da pri človeku ni pričakovati zavrtja substratov CYP3A4/5 s karfilzomibom ter da karfilzomib ne inducira CYP3A4. Z odmerkom 56 mg/m<sup>2</sup> niso izvedli nobene klinične študije. Ni pa znano, ali karfilzomib v terapevtski koncentraciji inducira CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 in 2B6. Previdnost je potrebna, če je karfilzomib uporabljen skupaj z zdravili, ki so substrati teh encimov, npr. s peroralnimi kontraceptivi. Uporabljati je treba učinkovite načine za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje 4.6, prav tako glejte povzetek glavnih značilnosti lenalidomida). Če bolnica uporablja peroralne kontraceptive, mora preiti na neko drugo učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Karfilzomib *in vitro* ne zavira CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 in 2D6, zato ni pričakovati, da bi preko njihovega zavrtja vplival na izpostavljenost zdravilom, ki so substrati teh encimov.

Karfilzomib je substrat P-glikoproteina (P-gp), ne pa tudi substrat BCRP. Ker pa se zdravilo Kyprolis daje intravensko in se izdatno presnovi, ni verjetno, da bi zaviralci ali induktorji P-gp ali BCRP vplivali na farmakokinetične značilnosti karfilzomiba. *In vitro* karfilzomib v koncentraciji (3 μM), ki je nižja od pričakovane ob terapevtskih odmerkih, za 25 % zavre iztočni prenos digoksina, ki je substrat P-gp. Previdnost je potrebna, če je karfilzomib uporabljen skupaj s substrati P-gp (npr. z digoksinom, kolhicinom).

Karfilzomib *in vitro* zavira OATP1B1 z IC<sub>50</sub> = 2,01 μM, medtem ko pa ni znano, ali karfilzomib na sistemskem nivoju lahko ali ne more zavirati drugih prenašalcev OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 in BSEP. Karfilzomib ne zavira humanega UGT2B7, vendar pa zavira humani UGT1A1 z IC<sub>50</sub> 5,5 μM. Vseeno je tveganje za klinično pomembne interakcije s substrati OATP1B1 in UGT1A1 verjetno nizko, če upoštevamo hitro izločanje karfilzomiba, zlasti hitro znižanje sistemske koncentracije 5 minut po koncu infuzije.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi, ki se zdravijo z zdravilom Kyprolis (in/ali njihovi partnerji), morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še en mesec po njem.

Ni mogoče izključiti zmanjšanja učinkovitosti peroralnih kontraceptivov med zdravljenjem s karfilzomibom (glejte poglavje 4.5). Poleg tega ženske zaradi večjega tveganja za venske tromboembolične dogodke, ki so povezani z uporabo karfilzomiba, med zdravljenjem s karfilzomibom ne smejo uporabljati hormonskih kontraceptivov, ki so povezani z večjim tveganjem za trombozo (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če bolnica trenutno uporablja peroralne kontraceptive ali kakšno hormonsko kontracepcijo, povezano z večjim tveganjem za trombozo, mora preiti na nek drug učinkovit način kontracepcije.

Moški morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 3 mesece po njem, če je njihova partnerica noseča ali je v rodni dobi in ne uporablja učinkovite kontracepcije.

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi karfilzomiba pri nosečnicah ni.

Študije na živalih so pokazale reproduktivne toksične učinke (glejte poglavje 5.3).

Glede na mehanizem delovanja in izsledke pri živalih lahko zdravilo Kyprolis škoduje plodu, če je uporabljeno pri nosečnici. Zdravila Kyprolis se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če možna korist odtehta možno tveganje za plod. Če je zdravilo Kyprolis uporabljeno med nosečnostjo, ali če ženska med jemanjem zdravila Kyprolis zanosi, jo je treba seznaniti z možno ogroženostjo ploda.

Lenalidomid je strukturno podoben talidomidu. Talidomid je pri človeku znana teratogena učinkovina, ki povzroča hude življenjsko ogrožajoče napake pri rojstvu. Če je lenalidomid uporabljen med nosečnostjo, je pri človeku pričakovano njegov teratogeni učinek. Pri vseh bolnicah morajo biti izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti v zvezi z lenalidomidom, razen če obstajajo zanesljivi dokazi, da bolnica ne more zanositi. Glejte veljavni povzetek glavnih značilnosti lenalidomida.

### Dojenje

Ni znano, ali se karfilzomib/njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Na podlagi njegovih farmakoloških značilnosti, tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Posledično, kot previdnostni ukrep, je dojenje kontraindicirano med zdravljenjem in še vsaj 2 dneva po zdravljenju z zdravilom Kyprolis.

### Plodnost

Študij plodnosti na živalih niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Kyprolis ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

V kliničnih študijah so opažali utrujenost, omotico, omedlevico, zamegljen vid, zaspanost in/ali padec krvnega tlaka. Bolnikom, zdravljenim z zdravilom Kyprolis, je treba naročiti, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, če se jim pojavi kateri od teh simptomov.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnih značilnosti

Med resnimi neželenimi učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis, so: srčno popuščanje, miokardni infarkt, zastoj srca, ishemija miokarda, intersticijska bolezen pljuč, pnevmonitis, sindrom akutne dihalne stiske, akutna respiratorna insuficienca, pljučna hipertenzija, dispneja, hipertenzija, vključno s hipertenzivnimi krizami, akutna poškodba ledvic, sindrom tumorske lize, z infundiranjem povezana reakcija, gastrointestinalna krvavitev, intrakranialna krvavitev, pljučna krvavitev, trombocitopenija, odpoved jeter, ponovna aktivacija virusa hepatitisa B, PRES, trombotična mikroangiopatija in TTP/HUS. V kliničnih študijah zdravila Kyprolis sta se kardiotoksičnost in dispneja praviloma pojavili zgodaj med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis (glejte poglavje 4.4). Najpogostejši neželeni učinki (pojavili so se pri > 20 % preiskovancev) so bili: anemija, utrujenost, trombocitopenija, navzea, driska, zvišana telesna temperatura, dispneja, okužba dihal, kašelj in nevtropenija.

V študiji PX-171-009 so po začetnih odmerkih karfilzomiba 20 mg/m<sup>2</sup> odmerki povečali na 27 mg/m<sup>2</sup>, v študiji 2011-003 pa na 56 mg/m<sup>2</sup> (glejte poglavje 5.1). Medsebojna primerjava neželenih učinkov, ki so se pojavili v študiji 2011-003 v skupini z zdravilom Kyprolis in deksametazonom (Kd) in v študiji PX-171-009 v skupini z zdravilom Kyprolis, lenalidomidom in deksametazonom (KRd), kaže, da so z odmerkom morda lahko povezani sledeči neželeni učinki: srčno popuščanje (Kd 8,2 %, KRd 6,4 %), dispneja (Kd 30,9 %, KRd 22,7 %), hipertenzija (Kd 25,9 %, KRd 15,8 %) in pljučna hipertenzija (Kd 1,3 %, KRd 0,8 %).

### Seznam neželenih učinkov v tabeli

Neželeni učinki so prikazani spodaj po organskih sistemih in pogostnosti (glejte tabelo 5). Kategorije pogostnosti so določene na podlagi grobe incidenčne stopnje, poročane za vsak neželeni učinek v kumulativnem naboru podatkov kliničnih študij (n = 2.944). Pri vsakem organskem sistemu in v vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni v padajočem zaporedju resnosti.

**Tabela 5: Seznam neželenih učinkov v tabeli**

<b>Organski sistem po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti (≥ 1/10)</b>	<b>Pogosti (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>Občasni (≥ 1/1.000 do &lt; 1/100)</b>	<b>Redki (≥ 1/10.000 do &lt; 1/1.000)</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	pljučnica okužba dihal	sepsa okužba pljuč gripa herpes zoster* okužba sečil bronhitis gastroenteritis virusna okužba nazofaringitis rinitis	kolitis zaradi <i>Clostridium difficile</i> okužba s citomegalo-virusom ponovna aktivacija virusa hepatitisa B	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost na zdravilo	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija nevtropenija anemija limfopenija levkopenija	febrilna nevtropenija	hemolitično-uremični sindrom (HUS)	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) trombotična mikroangiopatija
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija hiperglikemija zmanjšanje apetita	dehidracija hiperkaliemija hipomagneziemija hiponatriemija hiperkalcemija hipokalcemija hipofosfatemija hiperurikemija hipoalbuminemija	sindrom tumorske lize	
Psihiatrične motnje	nespečnost	anksioznost stanje zmedenosti		
Bolezni živčevja	omotica periferna nevropatija glavobol	parestezije hipestezija	intrakranialna krvavitev cerebrovaskularni inzult	sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije (PRES)
Očesne bolezni		katarakta zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		tinitus		
Srčne bolezni		srčno popuščanje miokardni infarkt atrijska fibrilacija tahikardija zmanjšanje iztisnega deleža palpitacije	zastoj srca kardiomiopatija ishemija miokarda perikarditis perikardialni izliv	

<b>Organski sistem po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti (≥ 1/10)</b>	<b>Pogosti (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>Občasni (≥ 1/1.000 do &lt; 1/100)</b>	<b>Redki (≥ 1/10.000 do &lt; 1/1.000)</b>
Žilne bolezni	hipertenzija	globoka venska tromboza hipotenzija zardevanje	hipertenzivna kriza krvavitev	hipertenzivno nujno stanje
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja kašelj	pljučna embolija pljučni edem epistaksa orofaringealna bolečina disfonija piskajoče dihanje pljučna hipertenzija	sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) akutna dihalna odpoved pulmonalna krvavitev intersticijska bolezen pljuč pnevmonitis	
Bolezni prebavil	bruhanje driska zaprtost bolečine v trebuhu navzea	gastrointestinalna krvavitev dispepsija zobobol	gastrointestinalna perforacija	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje alanin-aminotransferaze zvišanje aspartat-aminotransferaze zvišanje gama-glutamilttransferaze hiperbilirubinemija	odpoved jeter holestaza	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj srbenje eritem hiperhidroza		angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v hrbtu artralgija bolečine v okončini spazmi mišic	mišično-skeletna bolečina mišično-skeletna prsna bolečina kostna bolečina mialgija šibkost mišic		
Bolezni sečil	zvišanje kreatinina v krvi	akutna poškodba ledvic odpoved ledvic okvara ledvic zmanjšanje očistka kreatinina		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura periferni edemi astenija utrujenost mrzlica	bolečina v prsih bolečina reakcije na mestu infundiranja gripi podobna bolezen splošno slabo počutje	sindrom motenega delovanja več organov	

<b>Organski sistem po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti (≥ 1/10)</b>	<b>Pogosti (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>Občasni (≥ 1/1.000 do &lt; 1/100)</b>	<b>Redki (≥ 1/10.000 do &lt; 1/1.000)</b>
Preiskave		zvišanje C-reaktivnega proteina zvišanje sečne kisline v krvi		
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		z infundiranjem povezane reakcije		

\* Pogostost je izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih študij, v katerih je večina bolnikov prejela profilakso.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Srčno popuščanje, miokardni infarkt in ishemija miokarda*

V kliničnih študijah z zdravilom Kyprolis so poročali o srčnem popuščanju pri približno 7 % bolnikov (pri 5 % bolnikov je bilo ≥ 3. stopnje), miokardnem infarktu pri približno 2 % bolnikov (pri 1,5 % bolnikov je bil ≥ 3. stopnje) in ishemiji miokarda pri približno 1 % bolnikov (pri < 1 % bolnikov je bila ≥ 3. stopnje). Ti dogodki so se praviloma pojavili zgodaj med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis (< 5 ciklusov). Za klinično obravnavo srčnih bolezni med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis glejte poglavje 4.4.

#### *Dispneja*

V kliničnih študijah z zdravilom Kyprolis so poročali o dispneji pri približno 30 % bolnikov. Večina primerov dispneje kot neželenega učinka ni bila resnih (pri < 5 % bolnikov je bila ≥ 3. stopnje) in so minili. Ti neželeni učinki so redko povzročili prenehanje zdravljenja in so se pojavili zgodaj med študijo (< 3 ciklusi). Za klinično obravnavo dispneje med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis glejte poglavje 4.4.

#### *Hipertenzija vključno s hipertenzivnimi krizami*

Po uporabi zdravila Kyprolis so se pojavile hipertenzivne krize (hipertenzivna nujna stanja). V nekaterih primerih so bile smrtne. V kliničnih študijah se je hipertenzija kot neželen učinek pojavila pri približno 20 % preiskovancev; 7,5 % bolnikov je imelo hipertenzivne dogodke ≥ 3. stopnje, toda hipertenzivne krize so se pojavile pri < 0,5 % preiskovancev. Incidenca hipertenzivnih neželenih učinkov je bila pri bolnikih, ki so imeli v anamnezi hipertenzijo, podobna kot pri tistih, ki je niso imeli. Za klinično obravnavo hipertenzije med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis glejte poglavje 4.4.

#### *Trombocitopenija*

O trombocitopeniji so poročali pri približno 34 % bolnikov v kliničnih študijah z zdravilom Kyprolis in približno 20 % bolnikov je imelo dogodke ≥ 3. stopnje. Zdravilo Kyprolis povzroči trombocitopenijo z zavrtjem razvoja trombocitov iz megakariocitov. Posledica je klasična ciklična trombocitopenija, med katero se najnižje število trombocitov pojavi na 8. ali 15. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa in se po navadi vrne na izhodiščno vrednost do začetka naslednjega ciklusa. Za klinično obravnavo trombocitopenije med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis glejte poglavje 4.4.

#### *Venski tromboembolični dogodki*

Pri bolniki, ki so prejeli zdravilo Kyprolis, so poročali o venskih tromboemboličnih dogodkih, vključno z globoko vensko trombozo in pljučno embolijo s smrtnimi izidi (glejte poglavje 4.4). Celotna incidenca venskih tromboemboličnih dogodkov je bila v dveh študijah 3. faze večja v skupinah z zdravilom Kyprolis. V študiji PX-171-009 je bila incidenca venskih tromboemboličnih



dogodkov v skupini KRd 15,6 % in v skupini Rd 9,0 %. O venskih tromboemboličnih dogodkih  $\geq 3$  stopnje so poročali pri 5,6 % bolnikov v skupini KRd in 3,9 % bolnikov s skupini Rd. V študiji 2011-003 je bila incidenca venskih tromboemboličnih dogodkov 12,5 % v skupini Kd in 3,3 % v skupini z bortezomibom in deksametazonom (Vd). O venskih tromboemboličnih dogodkih  $\geq 3$  stopnje so poročali pri 3,5 % bolnikov v skupini Kd in 1,8 % bolnikov v skupini Vd.

#### *Odpoved jeter*

V kliničnih študijah zdravila Kyprolis so pri  $< 1$  % bolnikov poročali o primerih odpovedi jeter, vključno s smrtnimi primeri. Za klinično obravnavo hepatotoksičnosti med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis glejte poglavje 4.4.

#### *Periferna nevropatija*

Randomizirana odprta multicentrična študija je primerjala uporabo zdravila Kyprolis 20/56 mg/m<sup>2</sup>, infundiranega v 30 minutah, v kombinaciji z deksametazonom (Kd, n = 464) in uporabo kombinacije bortezomiba in deksametazona (Vd, n = 465); v tej študiji so ob času predhodno načrtovane analize celokupnega preživetja primere periferne nevropatije 2. stopnje ali več zabeležili pri 7 % bolnikov z recidivom diseminiranega plazmocitoma v skupini Kd in pri 35 % v skupini Vd.

#### Druge posebne skupine bolnikov

##### *Starejši bolniki ( $\geq 75$ let)*

V celoti je bila incidenca določenih neželenih učinkov (med njimi motenj srčnega ritma, srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4), dispneje, levkopenije in trombocitopenije) v kliničnih študijah z zdravilom Kyprolis večja med bolniki, starimi  $\geq 75$  let, kot med bolniki, starimi  $< 75$  let.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Trenutno ni dovolj podatkov za sklepanje o varnosti odmerkov, večjih od tistih, ocenjenih v kliničnih študijah. Po pomotoma uporabljenem odmerku 200 mg zdravila Kyprolis so poročali o akutnem pojavu mrzlice, hipotenzije, insuficience ledvic, trombocitopenije in limfopenije.

Za preveliko odmerjanje karfilzomiba ni znanega specifičnega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati, še posebej za neželene reakcije na zdravilo Kyprolis, navedene v poglavju 4.8.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX45

#### Mehanizem delovanja

Karfilzomib je tetrapeptiden epoksiketonski zaviralec proteasomov. Selektivno in ireverzibilno se veže na N-terminalna, treonin vsebujoča aktivna mesta proteasoma 20S, ki je proteolitični jedrni delec v

proteasomu 26S, proti drugim skupinam proteaz pa deluje malo ali nič. V predkliničnih modelih hematoloških tumorjev je karfilzomib deloval antiproliferativno in proapoptotično. Pri živalih je karfilzomib zavrl proteasomsko aktivnost v krvi in tkivih ter je zakasnil rast tumorjev v modelih diseminiranega plazmocitoma. *In vitro* je bil karfilzomib minimalno nevrotoksičen in je minimalno vplival na neproteasomske proteaze.

### Farmakodinamični učinki

Intravensko uporabljeni karfilzomib je zavrl proteasomsko himotripsinu podobno (CT-L) aktivnost, merjeno v krvi 1 uro po prvem odmerku. Odmerki  $\geq 15 \text{ mg/m}^2$  so dosledno povzročili ( $\geq 80 \%$ ) zavrtje proteasomske aktivnosti CT-L. Poleg tega je karfilzomib v odmerku  $20 \text{ mg/m}^2$  zavrl imunoproteasomski podenoti, in sicer latentni membranski protein 2 (LMP2) za 26 do 32 % in multikatalitičnemu endopeptidaznemu kompleksu podobno 1 (MECL1) podenoto za 41 do 49 %. Zavrtje proteasomov se je po prvem odmerku karfilzomiba vsak teden odmerjanja ohranilo za  $\geq 48$  ur. Kombinirana uporaba z lenalidomidom in deksametazonom ni vplivala na zavrtje proteasomov.

Z večjim odmerkom  $56 \text{ mg/m}^2$  so poleg večjega zavrtja podenot CT-L ( $\geq 90 \%$ ) v primerjavi z odmerki od  $15$  do  $20 \text{ mg/m}^2$  zabeležili tudi večje zavrtje drugih proteasomskih podenot (LMP7, MECL1 in LMP2). Z odmerkom  $56 \text{ mg/m}^2$  se je v primerjavi z odmerki od  $15$  do  $20 \text{ mg/m}^2$  zavrtje LMP7 povečalo za približno 8 %, zavrtje MECL1 za približno 23 % in zavrtje LMP2 za približno 34 %. Z 2- do 10-minutnim in 30-minutnim infundiranjem 2 različnih odmerkov karfilzomiba ( $20$  in  $36 \text{ mg/m}^2$ ), s katerima je bilo opravljeno testiranje, so dosegli podobno zavrtje proteasomov.

### Klinična učinkovitost in varnost

*Zdravilo Kyprolis v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom za zdravljenje bolnikov z recidivnim diseminiranim plazmocitomom – študija PX-171-009 (ASPIRE)*

Varnost in učinkovitost zdravila Kyprolis so raziskali v randomizirani, odprti multicentrični študiji 792 bolnikov z recidivnim diseminiranim plazmocitomom, v kateri so ocenili kombinacijo zdravila Kyprolis z lenalidomidom in deksametazonom v primerjavi s samima lenalidomidom in deksametazonom; randomizacija je bila v razmerju 1:1.

Ta študija je ocenila zdravilo Kyprolis v začetnem odmerku  $20 \text{ mg/m}^2$ , ki so ga 8. dan 1. ciklusa povečali na  $27 \text{ mg/m}^2$ , zdravilo pa so uporabljali v 10-minutni infuziji dvakrat na teden v 3 do 4 tednov. Zdravilo Kyprolis so za zdravljenje uporabljali največ 18 ciklusov, razen če ni bilo predčasno prekinjeno zaradi napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Uporaba lenalidomida in deksametazona se je lahko nadaljevala do napredovanja ali nesprejemljivih toksičnih učinkov.

V študijo niso bili vključeni bolniki, ki so imeli: očistek kreatinina  $< 50 \text{ ml/min}$ , zastočno srčno popuščenje v III. do IV. razredu po NYHA, ali miokardni infarkt v zadnjih 4 mesecih, napredovanje bolezni med zdravljenjem s shemo, ki je vključevala bortezomib, ali napredovanje v prvih 3 mesecih po začetku zdravljenja z lenalidomidom in deksametazonom, ali napredovanje kadar koli med zdravljenjem z lenalidomidom in deksametazonom, če je le-to predstavljalo zadnjo uporabljeno linijo zdravljenja za preiskovanca. Vključitveni kriteriji študije so dovolili vključitev majhne podskupine bolnikov z desiminiranim plazmocitomom, odpornim proti bortezomibu ( $n = 118$ ) ali lenalidomidu ( $n = 57$ ). Zajete preiskovance so opredelili kot odporne proti zdravljenju, če so izpolnjevali katero od naslednjih 3 meril: neodzivni ( $< \text{minimalni odziv}$ ) na katero koli shemo, napredovanje med katero koli shemo ali napredovanje v 60 dneh po končanju katere koli sheme. Ta študija ni raziskala razmerja koristi in tveganja v širši populaciji odpornih bolnikov.

Stanje bolezni in druge izhodiščne značilnosti so bile med obema skupinama dobro uravnotežene in sicer to velja za starost (64 let, razpon 31 - 91 let), spol (56 % moških), stanje zmogljivosti po ECOG (48 % s stanjem zmogljivosti 1), zelo tvegane mutacije genov, ki so obsegale genske podtipe t(4;14), t(14;16) ali delecijo 17p v  $\geq 60 \%$  plazmatk (13 %), mutacije genov z neznanim tveganjem, vključno z bolniki, pri katerih rezultati niso bili zbrani ali niso bili analizirani (47 %) in izhodiščno III. stadij

bolezni po ISS (20 %). Preiskovanci so predhodno dobivali od 1 do 3 linije zdravljenja (mediano 2), vključno s predhodnim zdravljenjem z bortezomibom (66 %), talidomidom (44 %) in lenalidomidom (20 %).

Rezultati študije PX-171-009 so povzeti v tabeli 6 ter na sliki 1 in sliki 2.

**Tabela 6: Povzetek analize učinkovitosti v študiji PX-171-009 pri recidivnem diseminiranem plazmocitomu**

	Kombinirano zdravljenje KRd	
	Skupina s KRd <sup>a</sup> (n = 396)	Skupina z Rd <sup>a</sup> (n = 396)
Mediana mesecev PFS (95 % IZ)	26,3 (23,3; 30,5)	17,6 (15,0; 20,6)
HR (95 % IZ); 1-stranska p-vrednost <sup>b</sup>	0,69 (0,57; 0,83); < 0,0001	
Mediana mesecev OS (95 % IZ)	48,3 (42,4; 52,8)	40,4 (33,6; 44,4)
HR (95 % IZ); 1-stranska p-vrednost <sup>b</sup>	0,79 (0,67; 0,95); 0,0045	
ORR, n (%)	345 (87,1)	264 (66,7)
sCR	56 (14,1)	17 (4,3)
CR	70 (17,7)	20 (5,1)
VGPR	151 (38,1)	123 (31,1)
PR	68 (17,2)	104 (26,3)
95 % IZ za ORR	83,4; 90,3	61,8; 71,3
1-stranska p-vrednost	< 0,0001	

KRd = zdravilo Kyprolis, lenalidomid in deksametazon, Rd = lenalidomid in deksametazon, PFS = preživetje brez napredovanja, HR = razmerje ogroženosti, IZ = interval zaupanja, OS = celokupno preživetje, ORR = celokupni delež odziva, sCR = strogi popolni odziv, CR = popolni odziv, VGPR = zelo dober delni odziv, PR = delni odziv, IMWG = *International myeloma working group*, EBMT = *European society for blood and marrow transplantation*.

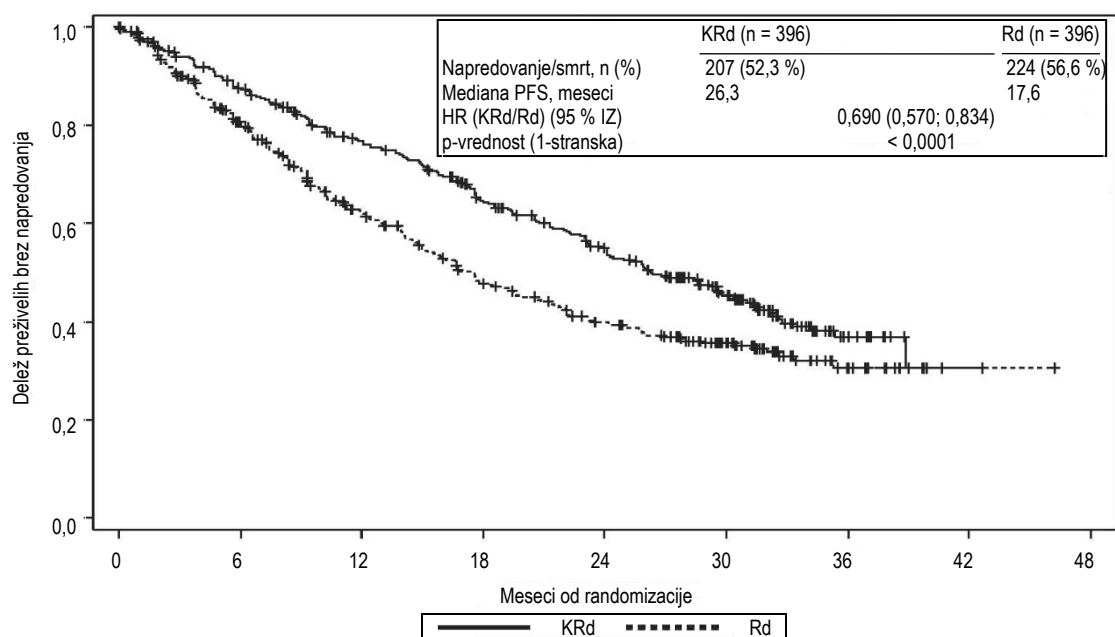
<sup>a</sup>. Po presoji neodvisnega strokovnega odbora na podlagi standardnih objektivnih meril odziva po IMWG/EBMT.

<sup>b</sup>. Statistično značilno.

Bolniki v skupini z zdravilom Kyprolis, lenalidomidom in deksametazonom (KRd) so imeli boljše preživetje brez napredovanja (PFS – *Progression Free Survival*) kot bolniki v skupini z lenalidomidom in deksametazonom (Rd) (HR = 0,69, 1-stranska p-vrednost < 0,0001). To pomeni 45 % izboljšanje PFS ali 31 % manjše tveganje dogodkov na podlagi ocene IRC (neodvisnega strokovnega odbora, *Independent Review Committee*) ob uporabi standardnih objektivnih meril odziva Mednarodne skupine za plazmocitom (IMWG – *International Myeloma Working Group*) in Evropske skupine za presaditve krvotvornih matičnih celic (EBMT – *European society for Blood and Marrow Transplantation*).

Koristni vpliv KRd na PFS je bil dosledno opažen v vseh podskupinah, vključno z bolniki, starimi ≥ 75 let (n = 96), bolniki z velikim tveganjem (n = 100) ali mutacijami genov z neznanim tveganjem (n = 375) ter pri bolnikih z izhodišnim očistkom kreatinina od 30 do < 50 ml/min (n = 56).

**Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezn pri recidivnem diseminiranem plazmocitomu<sup>a</sup>**



Število preiskovancev, izpostavljenih tveganju:

KRd	396	332	279	222	179	112	24	1
Rd	396	287	206	151	117	72	18	1

GRH0216SL v1

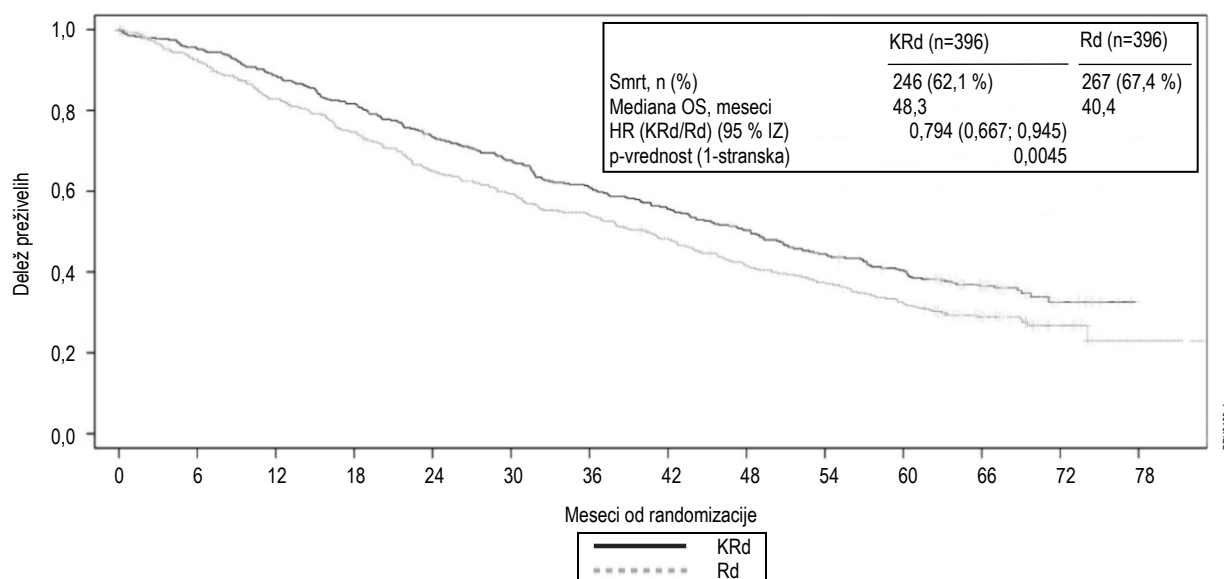
KRd = zdravilo Kyprolis, lenalidomid in deksametazon, Rd = lenalidomid in deksametazon, PFS = preživetje brez napredovanja, HR = razmerje ogroženosti, IZ = interval zaupanja, IMWG = *International Myeloma Working Group*, EBMT = *European blood and marrow transplantation*.

Opomba: Odziv in farmakodinamični izidi so bili ocenjeni po standardnih objektivnih merilih po IMWG/EBMT.

<sup>a</sup>. Študija PX-171-009

Vnaprej načrtovana analiza celokupnega preživetja (OS) je bila opravljena po 246 smrtih v skupini s KRd in po 267 smrtih v skupini z Rd. Mediani čas spremljanja je bil približno 67 mesecev. Pri bolnikih v skupini s KRd so opazili statistično značilno boljše OS kot pri bolnikih v skupini z Rd. Bolniki v skupini s KRd so imeli 21 % manjše tveganje za smrt kot bolniki v skupini z Rd (HR = 0,79; 95 % IZ: 0,67, 0,95; p-vrednost = 0,0045). Mediana OS se je pri bolnikih v skupini s KRd izboljšala za 7,9 meseca v primerjavi z bolniki v skupini z Rd (glejte tabelo 6 in sliko 2).

**Slika 2. Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja pri recidivnem diseminiranem plazmocitomu<sup>a</sup>**



Število preiskovancev, izpostavljenih tveganju:

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 = zdravilo Kyprolis, lenalidomid in deksametazon, Rd = lenalidomid in deksametazon, OS = celokupno preživetje, HR = razmerje ogroženosti, IZ = interval zaupanja.

<sup>a</sup>. Študija PX-171-009

Med 18 cikli zdravjenja so prejemniki KRd dosegli izboljšanje celotnega zdravstvenega stanja in višje ocene celotnega zdravstvenega stanja/kakovosti življenja kot prejemniki Rd merjeno z EORTC QLQ-C30, ki je pri diseminiranem plazmocitomu validiran instrument (za večkratna testiranja nekorrigirana 1-stranska p-vrednost = 0,0001).

#### *Zdravilo Kyprolis v kombinaciji z deksametazonom za zdravljenje bolnikov z recidivnim diseminiranim plazmocitomom – študija 2011-003 (ENDEAVOR)*

Varnost in učinkovitost zdravila Kyprolis so ocenili v randomizirani, odprti multicentrični študiji 3. faze z zdravilom Kyprolis v kombinaciji z deksametazonom (Kd) v primerjavi s kombinacijo bortezomiba in deksametazona (Vd). Zajeli in randomizirali so skupno 929 bolnikov z recidivnim ali refraktarnim diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli od 1 do 3 predhodne linije zdravljenja (464 bolnikov v skupini Kd, 465 v skupini Vd).

Ta študija je ocenila zdravilo Kyprolis v začetnem odmerku 20 mg/m<sup>2</sup>, ki so ga 8. dan 1. ciklusa povečali na 56 mg/m<sup>2</sup>, zdravilo pa so uporabljali v 30-minutni infuziji dvakrat na teden v 3 od 4 tednov do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Bolniki, randomizirani v skupino Vd, so lahko dobivali bortezomib po intravenski (n = 108) ali subkutani (n = 357) poti. V študijo niso bili vključeni bolniki, ki so imeli kaj od naslednjega: hitrost očistka kreatinina < 15 ml/min, kongestivno srčno popuščanje v razredih III. oz. IV. po NYHA, miokardni infarkt v zadnjih 4 mesecih ali bolniki z iztisnim deležem levega prekata (LVEF) < 40 %. Merila primernosti za študijo so dovoljevala vključitev bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni s karfilzomibom (n = 3) ali bortezomibom (n = 502), če so imeli ti bolniki vsaj delen odziv (PR – *partial response*) na predhodno zdravljenje z zaviralcem proteasomov, če jim zdravljenja z zaviralcem proteasomov niso ukinili zaradi toksičnosti in če so imeli od zadnjega odmerka zaviralca proteasomov vsaj 6-mesečen interval, med katerim ga niso prejeli.

Demografske in izhodiščne značilnosti v študiji 2011-003 so bile med obema skupinama dobro uravnotežene, vključno s predhodnim zdravljenjem z bortezomibom (54 %), predhodnim zdravljenjem

z lenalidomidom (38 %), odpornostjo na lenalidomid (25 %), starostjo (65 let, razpon od 30 do 89 let), spolom (51 % moških), stanjem zmogljivosti po ECOG (45 % s stanjem zmogljivosti 1), visoko tveganimi genetskimi mutacijami, ki so obsegale genetske podvrste t(4;14) ali t(14;16) pri 10 % ali več presejalno pregledanih plazmatk, ali delecijo 17p pri  $\geq 20$  % plazmatk (23 %), genetskimi mutacijami z neznanim tveganjem, ki so obsegale bolnike z neodvzetimi ali neanaliziranimi vzorci (9 %) in izhodiščno III. stadijem bolezni po ISS (24 %).

Rezultati študije 2011-003 so povzeti v tabeli 7.

**Tabela 7: Povzetek analize učinkovitosti v študiji 2011-003 pri recidivnem diseminiranem plazmocitomu**

	<b>Skupina Kd (n = 464)</b>	<b>Skupina Vd (n = 465)</b>
Mediana mesecev PFS (95 % IZ) <sup>a</sup>	18,7 (15,6; NO)	9,4 (8,4; 10,4)
HR (95 % IZ); 1-stranska p-vrednost <sup>b</sup>	0,533 (0,44; 0,65); < 0,0001	
Mediana mesecev celokupnega preživetja (95 % IZ)	47,6 (42,5; NO)	40,0 (32,6; 42,3)
HR (95 % IZ); 1-stranska p-vrednost <sup>b</sup>	0,791 (0,65; 0,96); 0,010	
ORR n (%) <sup>a, c</sup>	357 (76,9)	291 (62,6)
$\geq$ CR <sup>d</sup>	58 (12,5)	29 (6,2)
$\geq$ VGPR <sup>e</sup>	252 (54,3)	133 (28,6)
95 % IZ za ORR	72,8; 80,7	58,0; 67,0
1-stranska p-vrednost <sup>b</sup>	< 0,0001	

Kd = zdravilo Kyprolis in deksametazon, Vd = bortezomib in deksametazon, IZ = interval zaupanja, NO = ni ocenljivo, HR = razmerje ogroženosti, ORR = celokupni delež odziva, CR = popolni odziv, VGPR = zelo dober delni odziv

<sup>a</sup>. Te opazovane dogodke je ugotavljal neodvisen strokovni odbor (*Independent Review Committee*).

<sup>b</sup>. Statistično značilno.

<sup>c</sup>. Celokupni odziv je opredeljen kot dosežen najboljši celokupni odziv PR, VGPR, CR ali sCR.

<sup>d</sup>. Statistično značilno, 1-stranska p-vrednost = 0,0005.

<sup>e</sup>. Statistično značilno, 1-stranska p-vrednost = 0,0001.

Študija je pokazala značilno boljše preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) pri bolnikih v skupini Kd kot pri bolnikih v skupini Vd (HR: 0,53, 95 % IZ: 0,44; 0,65 [p-vrednost < 0,0001]) (glejte sliko 3).

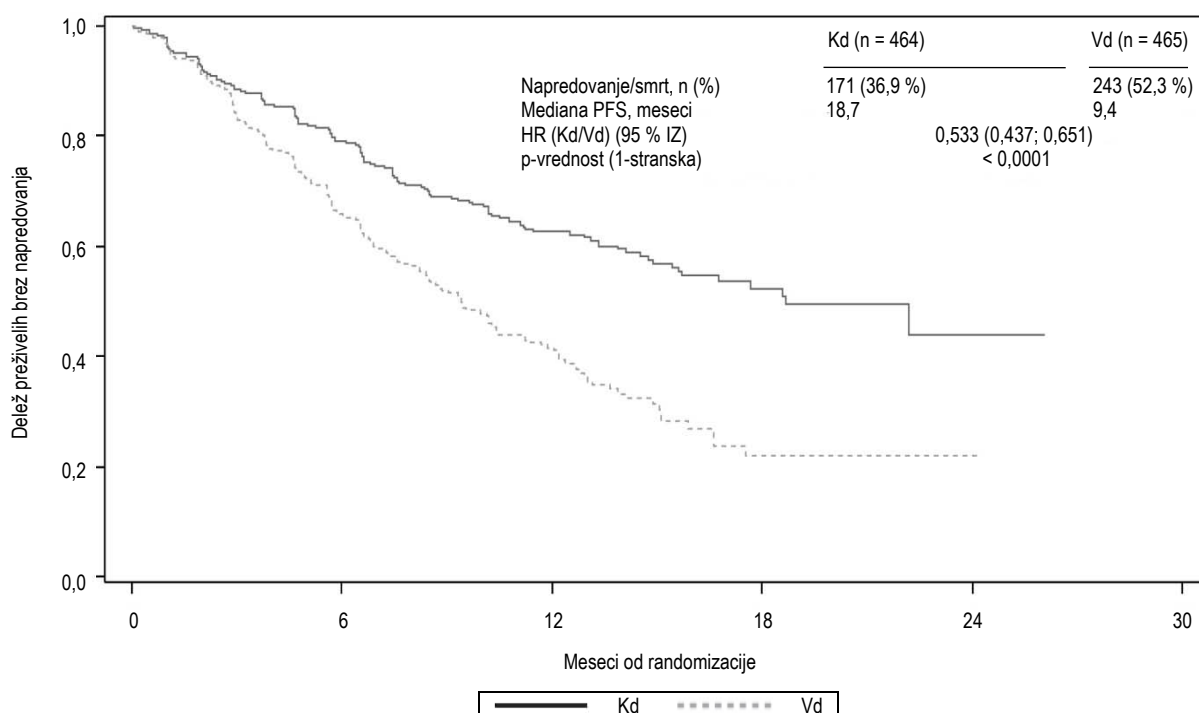
Rezultati PFS so bili podobni pri bolnikih, ki so predhodno prejeli bortezomib (HR 0,56, 95 % IZ: 0,44; 0,73), in tistih, ki ga predhodno niso prejeli (HR 0,48, 95 % IZ: 0,36; 0,66).

Korist Kd za PFS je bila dosledno opazna v vseh podskupinah, vključno z bolniki, starimi  $\geq 75$  let (n = 143), bolniki z genetskimi mutacijami z velikim tveganjem (n = 210) in bolniki z izhodiščnim očistkom kreatinina 30 - < 50 ml/min (n = 128).

Pri bolnikih, ki so predhodno prejeli bortezomib (54 %), je bila mediana PFS 15,6 mesecev v skupini Kd in 8,1 mesecev v skupini Vd (HR = 0,56, 95 % IZ: 0,44; 0,73), ORR je bil 71,2 % v primerjavi s 60,3 %.

Pri bolnikih, ki so predhodno prejeli lenalidomid (38 %), je bila mediana PFS 12,9 mesecev v skupini Kd in 7,3 mesecev v skupini Vd (HR = 0,69, 95 % IZ: 0,52; 0,92), ORR je bil 70,1 % v primerjavi s 59,3 %. Pri bolnikih, odpornih na lenalidomid (25 %), je bila mediana PFS 8,6 meseca v skupini Kd in 6,6 meseca v skupini Vd (HR = 0,80, 95 % IZ: 0,57; 1,11), ORR je bil 61,9 % v primerjavi s 54,9 %.

**Slika 3. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni po presoji neodvisnega strokovnega odbora (populacija z-namenom-zdravljenja) v študiji 2011-003**



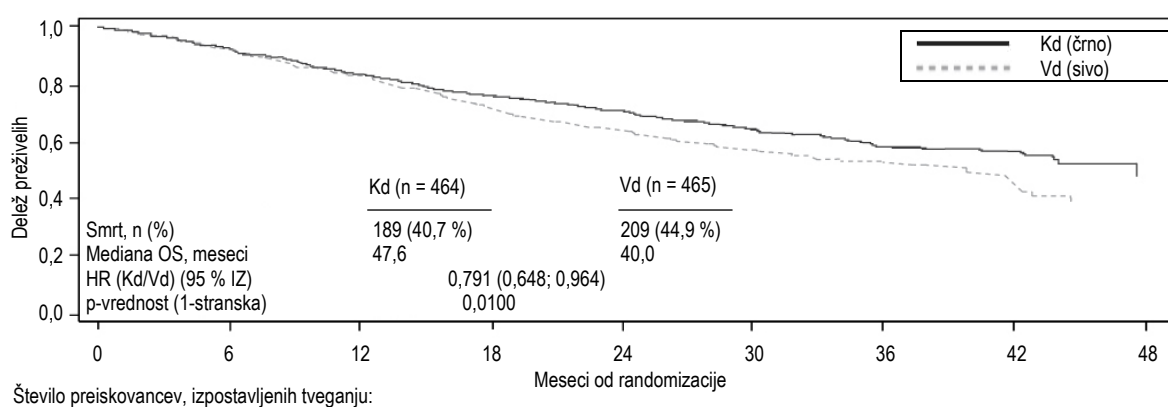
Število preiskovancev, izpostavljenih tveganju:

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

Kd = zdravilo Kyprolis in deksametazon, Vd = bortezomib in deksametazon, PFS = preživetje brez napredovanja, HR = razmerje ogroženosti, IZ = interval zaupanja

Predhodno načrtovana druga vmesna analiza celokupnega preživetja je bila opravljena po 189 smrtih v skupini Kd in 209 smrtih v skupini Vd. Ob času analize je bilo evidentiranih 80 % tarčnih dogodkov. Mediani čas spremljanja je bil približno 37 mesecev. V skupini Kd so ugotovili statistično značilno boljše celokupno preživetje kot v skupini Vd (HR = 0,791, 95 % IZ: 0,65; 0,96, p-vrednost = 0,010). (glejte sliko 4).

**Slika 4. Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja v študiji 2011-003 pri recidivnem diseminiranem plazmocitomu**



Število preiskovancev, izpostavljenih tveganju:

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

Kd = zdravilo Kyprolis in deksametazon, Vd = bortezomib in deksametazon, OS = celokupno preživetje, HR = razmerje ogroženosti, IZ = interval zaupanja

## *Monoterapija z zdravilom Kyprolis pri bolnikih z recidivnim in refraktarnim diseminiranim plazmocitomom*

Dodatne klinične izkušnje je prinesla monoterapija z zdravilom Kyprolis pri bolnikih z recidivnim in refraktarnim diseminiranim plazmocitomom. Študija PX-171-011 je bila odprta randomizirana študija 3. faze (n = 315, zahtevana je bila izpostavljenost  $\geq 3$  predhodnim zdravljenjem). Bolniki v študiji PX-171-011 so bili predhodno intenzivneje zdravljeni in so imeli slabše delovanje organov in kostnega mozga kot bolniki v študiji PX-171-009. Študija PX-171-011 je ocenila monoterapijo z zdravilom Kyprolis v primerjavi s kontrolno skupino (kortikosteroidi in ciklofosamid). Študija ni dosegla svojega primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti – dokaza superiornosti monoterapije z zdravilom Kyprolis pred skupino, kontrolirano z učinkovino, kar zadeva celokupno preživetje (HR = 0,975 [95 % IZ: 0,760; 1,249]). Študija PX-171-003A1 je bila študija 2. faze z eno samo skupino (n = 266, zahtevani sta bili  $\geq 2$  predhodni zdravljenji), ki je dosegla svoj primarni opazovani dogodek učinkovitosti, kar zadeva ORR (22,9 %) po oceni neodvisnega strokovnega odbora.

### *Elektrofiziologija srca*

Oceno možnih učinkov karfilzomiba na srčno funkcijo so naredili z analiziranjem preko centralno slepega odčitavanja trojnih EKG pri 154 bolnikih z napredovanimi malignomi, vključno z diseminiranim plazmocitomom. Učinek karfilzomiba na srčno repolarizacijo z uporabo intervala QT s korekcijo Fridericia (interval QTcF) in analizo ocen koncentracije-QTc ne kaže jasnega signala kakršnega koli učinka, odvisnega od odmerka. Zgornja meja enostranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za predviden učinek na QTcF pri  $C_{max}$  je bila 4,8 milisekund. Zgornja meja enostranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) z Bazett-ovo korekcijo (QTcB interval) za predviden učinek na QTcB pri  $C_{max}$  je bila 5,9 milisekund.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Kyprolis za vse podskupine pediatrične populacije pri diseminiranem plazmocitomu (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po 2 do 10 minutni intravenski infuziji odmerka 27 mg/m<sup>2</sup> je bila  $C_{max}$  4.232 ng/ml in AUC 379 ng•hr/ml. Po večkratnih odmerkih zdravila Kyprolis 15 in 20 mg/m<sup>2</sup> sta bili sistemska izpostavljenost (AUC) in razpolovni čas 1. in 15. ali 16. dan 1. ciklusa podobna; to kaže, da ni sistemskega kopičenja karfilzomiba. V odmerkih od 20 do 56 mg/m<sup>2</sup> je izpostavljenost naraščala odvisno od odmerka.

Po 30-minutnem infundiranju sta bila razpolovni čas in AUC enaka,  $C_{max}$  pa je bila 2- do 3-krat nižja kot po 2 do 10 minutnem infundiranju enakega odmerka. Po 30 minutnem infundiranju odmerka 56 mg/m<sup>2</sup> je bila AUC (948 ng•hr/ml) približno 2,5-krat tolikšna kot po odmerku 27 mg/m<sup>2</sup>,  $C_{max}$  (2.079 ng/ml) pa je bila nižja kot po odmerku 27 mg/m<sup>2</sup> v 2 do 10 minutnem infundiranju.

### Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve odmerka 20 mg/m<sup>2</sup> karfilzomiba v stanju dinamičnega ravnovesja je bil 28 l. Pri testiranju *in vitro* je bila vezava karfilzomiba na beljakovine v humani plazmi v razponu koncentracij od 0,4 do 4 mikromole povprečno 97 %.

### Biotransformacija

Karfilzomib se hitro in v veliki meri presnovi. Glavni presnovki, izmerjeni v humani plazmi in urinu, ki *in vitro* nastajajo v humanih hepatocitih, so bili peptidni fragmenti in diol karfilzomiba. To kaže, da



sta glavni poti presnove razgradnja s peptidazo in epoksidna hidroliza. Mehanizmi, ki potekajo s pomočjo citokroma P450, so imeli pri celotni presnovi karfilzomiba majhno vlogo. Presnovki nimajo znane biološke aktivnosti.

### Izločanje

Po intravenski uporabi odmerkov  $\geq 15 \text{ mg/m}^2$  se je karfilzomib 1. dan 1. ciklusa hitro izločil iz sistemskega obtoka z razpolovnim časom  $\leq 1$  uro. Sistemski očistek je bil od 151 do 263 l/uro in je presegal jetrni pretok krvi, kar kaže, da glavni del izločanja karfilzomiba poteka zunaj jeter. Karfilzomib se izloči predvsem s presnovo in poznejšim izločanjem presnovkov v urinu.

### Posebne populacije

Populacijske farmakokinetične analize kažejo, da starost, spol ali rasa ne vplivajo na farmakokinetiko karfilzomiba.

### Okvara jeter

Izvedena je bila farmakokinetična študija, ki je ocenila 33 bolnikov z recidivnimi ali napredujočimi napredovalimi malignimi boleznimi (solidni tumorji;  $n = 31$  in hematološki malignomi;  $n = 2$ ), ki so imeli ali normalno delovanje jeter (bilirubin  $\leq$  zgornja normalna meja [ZNM] in aspartat-aminotransferaza [AST]  $\leq$  ZNM,  $n = 10$ ) ali blago okvaro jeter (bilirubin  $> 1$ - do 1,5-kratna ZNM ali AST  $>$  ZNM in bilirubin  $\leq$  ZNM,  $n = 14$ ) ali zmerno okvaro jeter (bilirubin  $> 1,5$ - do 3-kratna ZNM in ne glede na AST,  $n = 9$ ). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (bilirubin  $> 3$ -kratna ZNM in ne glede na AST) farmakokinetika karfilzomiba ni raziskana. Zdravilo Kyprolis so kot monoterapijo uporabili intravensko v 30 minutah in v odmerku  $20 \text{ mg/m}^2$  na 1. in 2. dan ter v odmerku  $27 \text{ mg/m}^2$  na 8., 9., 15. in 16. dan 1. ciklusa. V primeru prenašanja so bolniki dobili odmerek  $56 \text{ mg/m}^2$  z začetkom v 2. ciklusu. Izhodiščno stanje delovanja jeter ni izrazilo vplivalo na celotno sistemske izpostavljenost ( $AUC_{\text{last}}$ ) karfilzomibu po enkratnem in po ponavljajočih se odmerkih (geometrična sredina razmerja  $AUC_{\text{last}}$  ob odmerku  $27 \text{ mg/m}^2$  16. dan 1. ciklusa v primerjavi z normalnim delovanjem jeter je bila pri blagi okvari jeter 144,4 % in pri zmerni okvari 126,1 %, ob odmerku  $56 \text{ mg/m}^2$  1. dan 2. ciklusa pa pri blagi okvari 144,7 % in pri zmerni okvari 121,1 %). Vendar pa je bila pri bolnikih z izhodiščno blago ali zmerno okvaro jeter (vsi so imeli solidne tumorje) pojavnost motenj delovanja jeter, neželenih učinkov  $\geq 3$ . stopnje in resnih neželenih učinkov večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.2).

### Okvara ledvic

Farmakokinetiko karfilzomiba so raziskali v dveh namenskih študijah okvare ledvic.

Prvo študijo so izvedli pri 50 bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so imeli ali normalno delovanje ledvic (CrCl  $> 80 \text{ ml/min}$ ,  $n = 12$ ) ali blago (CrCl  $50\text{-}80 \text{ ml/min}$ ,  $n = 12$ ), zmerno (CrCl  $30\text{-}49 \text{ ml/min}$ ,  $n = 10$ ) ali hudo (CrCl  $< 30 \text{ ml/min}$ ,  $n = 8$ ) okvaro ledvic oziroma so bili na kroničnem dializnem zdravljenju ( $n = 8$ ). Zdravilo Kyprolis so kot monoterapijo uporabili intravensko v 2 do 10 minutah v odmerkih do  $20 \text{ mg/m}^2$ . Farmakokinetične podatke so zbrali pri bolnikih po odmerku  $15 \text{ mg/m}^2$  v 1. ciklusu in po odmerku  $20 \text{ mg/m}^2$  v 2. ciklusu. Drugo študijo so izvedli pri 23 bolnikih z recidivom diseminiranega plazmocitoma in očistkom kreatinina  $\geq 75 \text{ ml/min}$  ( $n = 13$ ) in bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki so potrebovali dializno zdravljenje ( $n = 10$ ). Farmakokinetične podatke so zbrali pri bolnikih po uporabi odmerka  $27 \text{ mg/m}^2$  v 30-minutni infuziji 16. dan 1. ciklusa in po uporabi odmerka  $56 \text{ mg/m}^2$  1. dan 2. ciklusa.

Rezultati obeh študij kažejo, da stanje delovanja ledvic ne vpliva izrazito na izpostavljenost karfilzomibu po uporabi enkratnega in ponavljajočih se odmerkov. V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic je bila geometrična sredina razmerij  $AUC_{\text{last}}$  ob odmerku  $15 \text{ mg/m}^2$  1. dan 1. ciklusa v primeru blage okvare ledvic 124,36 %, zmerne 111,07 % in hude 84,73 % ter v primeru kroničnega dializnega zdravljenja 121,72 %. V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic je bila geometrična sredina razmerij  $AUC_{\text{last}}$  pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic ob odmerku  $27 \text{ mg/m}^2$

16. dan 1. ciklusa 139,72 % in ob odmerku 56 mg/m<sup>2</sup> 1. dan 2. ciklusa 132,75 %. V prvi študiji se je presnovek M14, fragment peptida in najbolj obilen presnovek v obtoku, pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic povečal 2-krat, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic 3-krat, ter 7-krat pri bolnikih na dializi (na podlagi AUC<sub>last</sub>). V drugi študiji so bile izpostavljenosti za M14 večje (približno 4-krat) pri osebah s končno ledvično odpovedjo ledvic, kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. Ta presnovek nima znanih bioloških aktivnosti. Resni neželeni učinki, povezani s poslabšanjem delovanja ledvic, so bili pri bolnikih z izhodiščno motenim delovanjem ledvic pogostejši (glejte poglavje 4.2).

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V preizkusu kromosomskih aberacij v limfocitih periferne krvi *in vitro* je bil karfilzomib klastogen. Karfilzomib ni bil mutagen v preizkusu bakterijskih reverzних mutacij (Amesov test) *in vitro*, *in vivo* pa ni bil klastogen v mikrojedrnem preizkusu na kostnem mozgu miši.

Opicam, ki so dobile en intravenski bolusni odmerek 3 mg/kg karfilzomiba (kar ustreza 36 mg/m<sup>2</sup> in je podoben na podlagi telesne površine priporočenemu odmerku 27 mg/m<sup>2</sup> pri človeku), so se pojavili hipotenzija, povečanje srčne frekvence in zvišanje koncentracije troponina T v serumu. Ponavljajoče se intravensko dajanje karfilzomiba  $\geq 2$  mg/kg/odmerek pri podganah in 2 mg/kg/odmerek pri opicah je ob uporabi kliničnim shemam podobnih odmernih shem povzročilo umrljivost zaradi toksičnih učinkov na srce in ožilje (srčno popuščanje, fibroza srca, kopičenje tekočine v perikardu, krvavitev/degeneracija srca), prebavila (nekroza/krvavitev), ledvice (glomerulonefropatija, nekroza tubulov, disfunkcija) in pljuča (krvavitev/vnetje). Odmerek 2 mg/kg/odmerek pri podganah je približno polovica priporočenega odmerka pri človeku 27 mg/m<sup>2</sup> na podlagi telesne površine. Največji odmerek, ki ni hudo toksičen, 0,5 mg/kg, je pri opicah povzročil intersticijsko vnetje v ledvici sočasno z rahlo glomerulopatijo in rahlim vnetjem v srcu. O teh ugotovitvah so poročali pri odmerkih 6 mg/m<sup>2</sup>, ki so pod priporočenim odmerkom pri človeku 27 mg/m<sup>2</sup>.

Študij plodnosti s karfilzomibom niso izvedli. Med 28-dnevnimi študijami toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri podganah in opicah ter med 6 mesečnimi študijami kronične toksičnosti pri podganah in 9 mesečnimi študijami kronične toksičnosti pri opicah niso ugotovili učinkov na reproduktivna tkiva. Karfilzomib je imel embrio-fetalne toksične učinke pri brejih samicah kuncev v odmerkih, manjših od priporočenih odmerkov, ki so jih prejemale bolniki. Karfilzomib, uporabljen pri brejih podganah med obdobjem organogeneze, ni bil teratogen v odmerkih do 2 mg/kg/dan, kar je približno polovica na podlagi telesne površine priporočenega odmerka pri človeku 27 mg/m<sup>2</sup>.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin  
brezvodna citronska kislina (E330)  
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)

### 6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

Zdravila Kyprolis prašek za raztopino za infundiranje se ne sme mešati z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje.

### 6.3 Rok uporabnosti

Viala s praškom (neodprta)

3 leta

## Rekonstituirana raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo rekonstituiranih raztopin v viali, brizgi ali intravenski vrečki je dokazana za 24 ur pri 2 °C - 8 °C ali za 4 ure pri 25 °C. Čas od rekonstitucije do uporabe ne sme preseči 24 ur.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika in čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi 2 °C - 8 °C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### Kyprolis 10 mg prašek za raztopino za infundiranje

10 ml prozorna viala iz stekla tipa I, zaprta s fluoropolimerno laminiranim elastomernim zamaškom in aluminijasto zaporo s svetlo modro plastično snemno zaporko.

#### Kyprolis 30 mg prašek za raztopino za infundiranje

30 ml prozorna viala iz stekla tipa I, zaprta s fluoropolimerno laminiranim elastomernim zamaškom in aluminijasto zaporo z oranžno plastično snemno zaporko.

#### Kyprolis 60 mg prašek za raztopino za infundiranje

50 ml prozorna viala iz stekla tipa I, zaprta s fluoropolimerno laminiranim elastomernim zamaškom in aluminijasto zaporo z vijolično plastično snemno zaporko.

Velikost pakiranja z eno vialo.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

#### Splošni varnostni ukrepi

Karfilzomib je citotoksično zdravilo, zato je pri ravnanju z zdravilom Kyprolis in njegovi pripravi potrebna previdnost. Priporočena je uporaba rokavic in druge zaščitne opreme.

#### Rekonstitucija in priprava za intravensko uporabo

Viale zdravila Kyprolis ne vsebujejo antimikrobnih konzervansov in so namenjene samo za enkratno uporabo. Upoštevati morate pravilno aseptično tehniko.

Rekonstituirana raztopina vsebuje karfilzomib v koncentraciji 2 mg/ml. Pred rekonstituiranjem preberite celotna navodila za pripravo:

1. Glede na bolnikovo izhodiščno telesno površino izračunajte odmerek (mg/m<sup>2</sup>) in število potrebnih vial zdravila Kyprolis. Bolniki s telesno površino nad 2,2 m<sup>2</sup> morajo dobiti odmerek za telesno površino 2,2 m<sup>2</sup>. Če so spremembe telesne mase ≤ 20 %, odmerka ni treba prilagoditi.
2. Vialo vzemite iz hladilnika tik pred uporabo.

3. Uporabite le iglo številka 21 ali večjo (0,8 mm ali manjši zunanji premer igle), da aseptično rekonstituirate vsako vialo, in sicer s počasnim injiciranjem 5 ml (za 10 mg vialo), 15 ml (za 30 mg vialo) ali 29 ml (za 60 mg vialo) sterilne vode za injekcije skozi zamašek; raztopino usmerite V NOTRANJO STENO VIALE, da zmanjšate penjenje.
4. Vialo previdno vrtite in/ali obračajte približno 1 minuto oziroma dokler se prašek povsem ne raztopi. NE PRETRESAJTE. Če se pojavi penjenje, pustite raztopino, da se v viali umiri, dokler penjenje ne izgine (približno 5 minut) in je raztopina bistra.
5. Pred uporabo raztopino preglejte in se prepričajte, da ne vsebuje delcev in ni obarvana. Rekonstituirano zdravilo mora biti bistra, brezbarvna do rumenkasta raztopina. Če je raztopina spremenjene barve ali so v njej opazni delci, je ne smete uporabiti.
6. Morebitni neporabljeni ostanek v viali zavržite.
7. Zdravilo Kyprolis je mogoče uporabiti neposredno v intravenski infuziji, lahko pa se ga uporabi tudi v intravenski vrečki. Zdravila se ne sme injicirati z intravenskim vbrizganjem ali v bolusu.
8. V primeru uporabe v intravenski vrečki uporabite le iglo številka 21 ali večjo (0,8 mm ali manjši zunanji premer igle), da izvlečete izračunani odmerek iz vialo in ga razredčite v 50 ali 100 ml intravenski vrečki, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze za injiciranje.

#### Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. november 2015  
Datum zadnjega podaljšanja:

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Irška

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Kyprolis 10 mg prašek za raztopino za infundiranje  
karfilzomib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 10 mg karfilzomiba.  
Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 2 mg karfilzomiba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin, brezvodna citronska kislina (E330), natrijev hidroksid. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za raztopino za infundiranje.  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za intravensko uporabo.  
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Citotoksično

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1060/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Kyprolis 10 mg prašek za raztopino za infundiranje  
karfilzomib  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

10 mg

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Kyprolis 30 mg prašek za raztopino za infundiranje  
karfilzomib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 30 mg karfilzomiba.  
Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 2 mg karfilzomiba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin, brezvodna citronska kislina (E330), natrijev hidroksid. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za raztopino za infundiranje.  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za intravensko uporabo.  
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Citotoksično

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1060/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA NA VIALI****1. IME ZDRAVILA**

Kyprolis 30 mg prašek za raztopino za infundiranje  
karfilzomib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 30 mg karfilzomiba.  
Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 2 mg karfilzomiba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin, brezvodna citronska kislina (E330), natrijev hidroksid.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za raztopino za infundiranje.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za intravensko uporabo.  
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Citotoksično

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1060/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Kyprolis 60 mg prašek za raztopino za infundiranje  
karfilzomib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 60 mg karfilzomiba.  
Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 2 mg karfilzomiba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin, brezvodna citronska kislina (E330), natrijev hidroksid. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za raztopino za infundiranje.  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za intravensko uporabo.  
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Citotoksično

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1060/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA**

Kyprolis 60 mg prašek za raztopino za infundiranje  
karfilzomib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 60 mg karfilzomiba.  
Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 2 mg karfilzomiba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin, brezvodna citronska kislina (E330), natrijev hidroksid.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za raztopino za infundiranje.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za intravensko uporabo.  
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Citotoksično

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1060/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Kyprolis 10 mg prašek za raztopino za infundiranje Kyprolis 30 mg prašek za raztopino za infundiranje Kyprolis 60 mg prašek za raztopino za infundiranje karfilzomib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Kyprolis in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Kyprolis
3. Kako uporabljati zdravilo Kyprolis
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kyprolis
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Kyprolis in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Kyprolis vsebuje učinkovino karfilzomib.

Karfilzomib deluje tako, da zavira proteasom. Proteasom je sistem znotraj celic, ki razgrajuje beljakovine, kadar so le-te poškodovane ali niso več potrebne. Zdravilo Kyprolis povzroči odmrtnje rakavih celic, tako da prepreči razgradnjo beljakovin v rakavih celicah, ki bolj verjetno vsebujejo več neobičajnih beljakovin.

Zdravilo Kyprolis je namenjeno za zdravljenje odraslih bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki so imeli vsaj eno predhodno zdravljenje te bolezni. Diseminirani plazmocitom je rak celic plazmatk (plazmatke so vrsta belih krvnih celic).

Zdravilo Kyprolis boste dobili ali skupaj z lenalidomidom in deksametazonom ali samo z deksametazonom. Lenalidomid in deksametazon sta dve drugi zdravili, ki se uporabljata za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Kyprolis**

Zdravnik vas bo pregledal in se seznanil z vašo celotno zdravstveno zgodovino. Med zdravljenjem vas bo skrbno nadzoroval. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Kyprolis in med zdravljenjem vam bodo opravljali preiskave krvi. Tako bodo preverili, da imate dovolj krvnih celic ter ali vam jetra in ledvice ustrezno delujejo. Zdravnik ali medicinska sestra bosta preverila, da boste dobivali dovolj tekočine.

Prebrati morate navodila za uporabo vseh zdravil, ki jih prejimate v kombinaciji z zdravilom Kyprolis, da boste razumeli z njimi povezane informacije.

**Ne uporabljajte zdravila Kyprolis, če ste alergični** na karfilzomib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

**Če imate katero od spodaj navedenih bolezní ali stanj, se pred začetkom uporabe zdravila Kyprolis posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.** Morda boste morali opraviti dodatne preiskave za preverjanje pravilnega delovanja srca, ledvic in jeter.

- Težave s srcem – če ste kdaj imeli bolečine v prsnem košu (angino pectoris), srčni infarkt, neredno bitje srca, visok krvni tlak ali ste jemali zdravila za srce.
- Težave s pljuči – če ste kdaj imeli kratko sapo v mirovanju ali med telesno dejavnostjo (dispnejo).
- Težave z ledvicami – če ste kdaj imeli odpoved ledvic ali ste se zdravili z dializo.
- Težave z jetri – če ste kdaj imeli hepatitis, zamaščena jetra ali so vam kdaj rekli, da vam jetra ne delujejo pravilno.
- Neobičajne krvavitve, vključno z nagnjenostjo k podplutbam, krvavitvam zaradi poškodbe, kot je vrezna rana, pri kateri ustavitev krvavitve traja dlje kot pričakovano; ali notranje krvavitve, kot je izkašljevanje krvi, kri v izbruhani vsebini, temno, smolasto blato ali svetlo rdeča kri v blatu; ali krvavitev v možgane, ki povzroči nenadno omrtvičenost ali ohromelost na eni strani obraza, eni roki ali eni nogi, nenaden hud glavobol ali težave z vidom ali težave z govorjenjem ali požiranjem. To lahko pomeni, da imate nizko število krvnih ploščic (celic, ki pomagajo, da se kri strdi).
- Krvni strdek v kateri od ven v preteklosti.
- Bolečina ali oteklost noge ali roke (ki je lahko simptom krvnega strdka v globokih venah noge ali roke), bolečina v prsih ali kratka sapa (ki sta lahko simptoma krvnih strdkov v pljučih).
- Kakršno koli drugo pomembno bolezen, zaradi katere ste se zdravili v bolnišnici ali ste zaradi nje dobivali kakršna koli zdravila.

### Stanja, na katera morate biti pozorni

Da boste zmanjšali tveganje za težave, morate biti med uporabo zdravila Kyprolis pozorni na določene simptome. Zdravilo Kyprolis lahko poslabša nekatera stanja ali povzroči resne neželene učinke, ki so lahko smrtni, kot so težave s srcem, pljuči ali ledvicami, sindrom tumorske lize (življenjsko ogrožujoče stanje, ki se pojavi, ko rakave celice odmrejo in sprostijo svojo vsebino v krvni obtok), reakcije na infundiranje zdravila Kyprolis, nenavadne podplutbe ali krvavitve (vključno z notranjimi krvavitvami), krvnimi strdki v venah, težave z jetri, določene krvne motnje ali nevrološka motnja, imenovana PRES (sindrom posterorne reverzibilne encefalopatije). Glejte "Stanja, na katera morate biti pozorni" v poglavju 4.

Zdravniku morate povedati, če ste kdaj imeli ali pa imate morda trenutno okužbo s hepatitisom B. Razlog za to je, da lahko to zdravilo povzroči ponovno aktivacijo virusa hepatitisa B. Zdravnik vas bo pregledoval za znake te okužbe pred in med zdravljenjem ter še nekaj časa po zdravljenju s tem zdravilom. Zdravniku morate takoj povedati, če opazite poslabšanje utrujenosti ali porumenelost kože ali belih delov oči.

Kadar koli med zdravljenjem ali po njem morate takoj povedati zdravniku ali medicinski sestri, če se vam pojavijo zamegljen vid, izguba vida ali dvojni vid, težave pri govoru, šibkost v roki ali nogi, sprememba načina hoje ali težave z ravnotežjem, trdovratna omrtvičenost, zmanjšano zaznavanje ali izguba zaznavanja, izguba spomina ali zmedenost. Vse to so lahko simptomi hude, smrtno nevarne možganske bolezni, imenovane progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Če ste navedene simptome imeli že pred zdravljenjem s karfilzomibom, povejte zdravniku o vsaki morebitni spremembi teh simptomov.

## **Druga zdravila in zdravilo Kyprolis**

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za vsa zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, na primer za vitamine in zeliščne pripravke.

Zdravniku ali medicinski sestri morate povedati, če uporabljate zdravila za preprečevanje nosečnosti, kot so kontracepcijske tablete ali drugi hormonski kontraceptivi, ker morda niso primerni za uporabo skupaj z zdravilom Kyprolis.

## **Nosečnost in dojenje**

### Za ženske, ki jemljejo zdravilo Kyprolis

Ne jemljite zdravila Kyprolis, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev. Zdravljenje z zdravilom Kyprolis pri nosečnicah ni raziskano. Med jemanjem zdravila Kyprolis in 30 dni po koncu zdravljenja z njim morate uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito in tako poskrbeti, da ne zanosite. O ustreznem načinu kontracepcije se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če med jemanjem zdravila Kyprolis zanosite, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Ne jemljite zdravila Kyprolis, če dojite. Ni znano, ali zdravilo Kyprolis pri človeku prehaja v materino mleko.

Pričakovati je, da lenalidomid škoduje nerojenemu otroku. Zdravilo Kyprolis se uporablja v kombinaciji z lenalidomidom, zato morate ravnati v skladu s programom za preprečevanje nosečnosti (glejte navodilo za uporabo lenalidomida za informacije o preprečevanju nosečnosti ter se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro).

### Za moške, ki jemljejo zdravilo Kyprolis

Med zdravljenjem z zdravilom Kyprolis in še 90 dni po koncu zdravljenja morate uporabljati kondom, tudi če je vaša partnerka noseča.

Če vaša partnerka med vašim zdravljenjem z zdravilom Kyprolis ali v 90 dneh po koncu zdravljenja zanosi, morate takoj obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Medtem, ko se zdravite z zdravilom Kyprolis, se vam lahko pojavi utrujenost, omotica, omedlevica in/ali padec krvnega tlaka. To lahko poslabša vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če imate te simptome, ne upravljajte vozil in strojev.

## **Zdravilo Kyprolis vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje 37 mg natrija na vialo z 10 mg karfilzomiba. To je enako 1,9 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 109 mg natrija na vialo s 30 mg karfilzomiba. To je enako 5,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 216 mg natrija na vialo s 60 mg karfilzomiba. To je enako 11 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

### **Zdravilo Kyprolis vsebuje ciklodekstrin**

To zdravilo vsebuje 500 mg ciklodekstrina (natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin) na vialo z 10 mg karfilzomiba, kar je enako 88 mg/kg za odraslo osebo, ki tehta 70 kg.

To zdravilo vsebuje 1.500 mg ciklodekstrina (natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin) na vialo s 30 mg karfilzomiba, kar je enako 88 mg/kg za odraslo osebo, ki tehta 70 kg.

To zdravilo vsebuje 3.000 mg ciklodekstrina (natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin) na vialo s 60 mg karfilzomiba, kar je enako 88 mg/kg za odraslo osebo, ki tehta 70 kg.

### **3. Kako uporabljati zdravilo Kyprolis**

Zdravilo Kyprolis vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra. Odmerek vam bodo izračunali na podlagi vaše telesne višine in teže (tj. na podlagi telesne površine). Zdravnik ali medicinska sestra bo določil(a) odmerek zdravila Kyprolis, ki ga boste dobili.

Zdravilo Kyprolis boste dobili v obliki infuzije v veno. Infuzija lahko traja do 30 minut. Zdravilo Kyprolis boste dobili 2 dni zapored vsak teden 3 tedne zapored; temu bo sledil en teden brez zdravljenja.

Vsako 28-dnevno obdobje predstavlja en cikel zdravljenja. To pomeni, da boste zdravilo Kyprolis dobili 1. in 2., 8. in 9. ter 15. in 16. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa. Če zdravilo Kyprolis prejimate skupaj z lenalidomidom in deksametazonom, od 13. ciklusa naprej ne boste več dobili odmerkov 8. in 9. dan vsakega ciklusa.

Večina bolnikov bo prejemale zdravljenje tako dolgo, dokler se njihova bolezen ne izboljša ali postane stabilna. Zdravljenje z zdravilom Kyprolis pa je mogoče tudi končati, če se pojavijo neobvladljivi neželeni učinki.

Skupaj z zdravilom Kyprolis boste prejemale tudi bodisi lenalidomid in deksametazon bodisi le deksametazon. Morda boste dobivali še druga zdravila.

### **Če ste dobili preveč zdravila Kyprolis**

Zdravilo vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra, zato ni zelo verjetno, da bi ga dobili preveč. Če bi vseeno dobili preveč zdravila Kyprolis, vas bo zdravnik spremljal glede neželenih učinkov.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### **Stanja, na katera morate biti pozorni**

**Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Zdravniku morate takoj povedati, če opazite katerega od naslednjih simptomov:**

- Bolečina v prsnem košu, kratka sapa ali otekanje stopal; to so lahko simptomi težav s srcem.
- Težko dihanje, vključno s kratko sapo v mirovanju ali med naporom ali kašelj (dispneja), hitro dihanje, občutek, da ne morete vdihniti dovolj zraka, piskajoče dihanje ali kašelj; to so lahko znaki toksičnega delovanja na pljuča.



- Zelo visok krvni tlak, huda bolečina v prsnem košu, hud glavobol, zmedenost, zamegljen vid, slabost v želodcu in bruhanje ali huda tesnoba; to so lahko znaki motnje, imenovane hipertenzivna kriza.
- Kratka sapa pri vsakdanjih dejavnostih ali v mirovanju, neredno bitje srca, hitro bitje srca, utrujenost, omotica in napadi omedlevice; to so lahko znaki motnje, imenovane pljučna hipertenzija.
- Oteklost gležnjev, stopal ali dlani, izguba teka, izločanje manj urina ali nenormalni izvidi preiskav krvi; to so lahko simptomi težav z ledvicami ali odpovedi ledvic.
- Neželen učinek, imenovan sindrom tumorske lize; povzroči ga lahko hitra razgradnja tumorskih celic in njegova posledica so lahko neredno bitje srca, odpoved ledvic ali nenormalni izvidi preiskav krvi.
- Zvišana telesna temperatura, mrzlica ali tresenje, bolečine v sklepih, mišične bolečine, zardevanje obraza, oteklost obraza, ustnic, jezika in/ali grla, ki lahko povzroči težko dihanje ali požiranje (angioedem), šibkost, kratka sapa, nizek krvni tlak, omedlevica, tiščanje v prsnem košu ali bolečina v prsnem košu se lahko pojavijo kot reakcija na infuzijo.
- Neobičajne podplutbe ali krvavitve, kot je vrezna rana, pri kateri ustavitev krvavitve traja dlje kot pričakovano; ali notranje krvavitve, kot je izkašljevanje krvi, kri v izbruhani vsebini, temno, smolasto blato ali svetlo rdeča kri v blatu; ali krvavitev v možgane, ki povzroči nenadno omrtvičenost ali ohromelost na eni strani obraza, eni roki ali eni nogi, nenaden hud glavobol ali težave z vidom ali težave z govorjenjem ali požiranjem.
- Bolečina ali oteklost noge ali roke (ki je lahko simptom krvnega strdka v globokih venah noge ali roke), bolečina v prsih ali kratka sapa (ki sta lahko simptoma krvnih strdkov v pljučih).
- Porumenelost kože in očesnih beločnic (zlatenica), bolečine v trebuhu ali oteklost trebuha, slabost v želodcu ali bruhanje, ki so lahko simptomi težav z jetri, vključno z odpovedjo jeter. Če ste kdaj imeli okužbo s hepatitisom B, lahko zdravljenje s tem zdravilom povzroči ponovno aktivacijo okužbe s hepatitisom B.
- Krvavitve, podplutbe, šibkost, zmedenost, zvišana telesna temperatura, slabost v želodcu (siljenje na bruhanje), bruhanje in driska ter akutna odpoved ledvic; to so lahko znaki krvne motnje, imenovane trombotična mikroangiopatija.
- Glavoboli, zmedenost, epileptični krči (konvulzije), izguba vida in visok krvni tlak (hipertenzija); to so lahko simptomi nevrološke motnje, imenovane sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES).

### **Drugi možni neželeni učinki**

#### **Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- resna okužba pljuč (pljučnica)
- okužba dihal (okužba dihalnih poti)
- nizko število trombocitov, ki lahko povzroči nagnjenost k podplutbam ali krvavitvam (trombocitopenija)
- nizko število belih krvnih celic, ki lahko zmanjša sposobnost za premagovanje okužb in ga lahko spremlja zvišana telesna temperatura
- nizko število rdečih krvnih celic (anemija), ki lahko povzroči utrujenost in izčrpanost
- spremembe preiskave krvi (znižanje koncentracij kalija v krvi, zvišanje koncentracij sladkorja in/ali kreatinina v krvi)
- zmanjšan apetit
- težave s spanjem (nespečnost)
- glavobol
- omrtvičenost, mravljinčenje ali zmanjšano zaznavanje v dlaneh in/ali stopalih
- omotica
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kratka sapa
- kašelj
- driska
- občutek siljenja na bruhanje (navzea)

- zaprtost
- bruhanje
- bolečine v trebuhu
- bolečine v hrbtu
- bolečine v sklepih
- bolečine v okončinah, dlaneh ali stopalih
- spazmi mišic
- zvišana telesna temperatura
- mrzlica
- oteklost dlani, stopal ali gležnjev
- občutek šibkosti
- utrujenost

**Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)**

- infuzijska reakcija
- srčno popuščanje in težave s srcem, vključno s hitrim, močnim ali nerednim bitjem srca
- srčni infarkt
- težave z ledvicami, vključno z odpovedjo ledvic
- krvni strdki v venah (globoka venska tromboza)
- občutek pretirane vročine
- krvni strdek v pljučih
- tekočina v pljučih
- piskajoče dihanje
- resne okužbe, vključno z okužbo krvi (sepsa)
- okužba pljuč
- težave z jetri, vključno z zvišanjem jetrnih encimov v krvi
- gripi podobni simptomi (gripa)
- ponovna aktivacija virusa norice (norice), ki lahko povzroči kožni izpuščaj in bolečino (herpes zoster)
- okužba sečil (okužba organov, ki proizvajajo in odvajajo urin)
- kašelj, ki ga lahko spremlja tiščanje v prsnem košu ali bolečina, zamašenost nosu (bronhitis)
- vnetje žrela
- vnetje nosu in žrela
- izcedek iz nosu, zamašen nos ali kihanje
- virusna okužba
- okužba želodca in črevesa (gastroenteritis)
- krvavitev v želodcu in črevesu
- spremembe preiskav krvi (znižanje koncentracij natrija, magnezija, beljakovin, kalcija ali fosfata v krvi, zvišanje koncentracij kalcija, sečne kisline, kalija, bilirubina ali C-reaktivnega proteina v krvi)
- dehidracija
- anksioznost
- zmedenost
- zamegljen vid
- katarakta
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- krvavitev iz nosu
- sprememba glasu ali hripavost
- težave z želodcem
- zobobol
- izpuščaj
- bolečine v kosteh, bolečine v mišicah, bolečine v prsnem košu
- šibkost mišic
- boleče mišice

- srbenje kože
- pordelost kože
- močnejše znojenje
- bolečina
- bolečina, otekanje, draženje ali neudobje na mestu, kjer ste dobili injekcijo v veno
- zvenenje v ušesih (tinitus)
- splošen občutek obolevnosti ali nelagodja

#### **Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)**

- krvavitev v pljučih
- vnetje debelega črevesa, ki ga povzroči bakterija *Clostridium difficile*
- alergijska reakcija na zdravilo Kyprolis
- odpoved več organov
- zmanjšan dotok krvi v srce
- krvavitev v možganih
- možganska kap
- težko dihanje, hitro dihanje in/ali rahlo modro obarvane konice prstov in ustnice (sindrom akutne dihalne stiske)
- otekanje ovojnice, ki obdaja srčno votlino (perikarditis), simptomi so bolečine za prsnico, ki se včasih širi po vratu in ramenih, včasih z zvišano telesno temperaturo
- nabiranje tekočine v ovojnici srca (perikardialni izliv), simptomi vključujejo bolečine ali pritisk v prsni in kratko sapo
- zapora iztekanja žolča iz jeter (holestaza), ki lahko povzroči srbenje kože, porumenelost kože, zelo temen urin in zelo svetlo blato
- predrtje (peforacija) prebavil
- okužba s citomegalovirusom
- ponovno aktivirana okužba s hepatitisom B (virusno vnetje jeter)

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Kyprolis**

Zdravilo Kyprolis bodo shranjevali v lekarni.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je natisnjen na viali in škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirano zdravilo mora biti bistra, brezbarvna do rumenkasta raztopina. Če je raztopina spremenjene barve ali so v njej opazni delci, je ne smete uporabiti.

Zdravilo Kyprolis je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Kyprolis

- Učinkovina je karfilzomib. Ena viala vsebuje 10 mg, 30 mg ali 60 mg karfilzomiba. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 2 mg karfilzomiba.
- Druge sestavine zdravila so natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin, brezvodna citronska kislina (E330) in natrijev hidroksid (glejte poglavje 2 'Zdravilo Kyprolis vsebuje natrij').

### Izgled zdravila Kyprolis in vsebina pakiranja

Zdravilo Kyprolis je na voljo v steklenih vialah kot bel ali skoraj bel prašek za raztopino za infundiranje, ki ga je treba pred uporabo rekonstituirati (raztopiti). Rekonstituirana raztopina je bistra, brezbarvna ali rumenkasta raztopina.

Vsako pakiranje vsebuje 1 vialo.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Proizvajalec

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

### Proizvajalec

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

---

**Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

**Navodila za rekonstitucijo in pripravo zdravila Kyprolis prašek za raztopino za infundiranje za intravensko uporabo**

Karfilzomib je citotoksično zdravilo, zato je pri ravnanju z zdravilom Kyprolis in njegovi pripravi potrebna previdnost. Priporočena je uporaba rokavic in druge zaščitne opreme.

Viale zdravila Kyprolis ne vsebujejo antimikrobnih konzervansov in so namenjene samo za enkratno uporabo. Upoštevati morate pravilno aseptično tehniko.

Rekonstituirana raztopina vsebuje karfilzomib v koncentraciji 2 mg/ml. Pred rekonstituiranjem preberite celotna navodila za pripravo:

1. Glede na bolnikovo izhodiščno telesno površino izračunajte odmerek (mg/m<sup>2</sup>) in število potrebnih vial zdravila Kyprolis. Bolniki s telesno površino nad 2,2 m<sup>2</sup> morajo dobiti odmerek za telesno površino 2,2 m<sup>2</sup>. Če so spremembe telesne mase ≤ 20 %, odmerka ni treba prilagoditi.
2. Vialo vzemite iz hladilnika tik pred uporabo.
3. Uporabite le iglo številka 21 ali večjo (0,8 mm ali manjši zunanji premer igle), da aseptično rekonstituirate vsako vialo, in sicer s počasnim injiciranjem 5 ml (za 10 mg vialo), 15 ml (za 30 mg vialo) ali 29 ml (za 60 mg vialo) sterilne vode za injekcije skozi zamašek; raztopino usmerite V NOTRANJO STENO VIALE, da zmanjšate penjenje.
4. Vialo previdno vrtite in/ali obračajte približno 1 minuto oziroma dokler se prašek povsem ne raztopi. NE PRETRESAJTE. Če se pojavi penjenje, pustite raztopino, da se v viali umiri, dokler penjenje ne izgine (približno 5 minut) in je raztopina bistra.
5. Pred uporabo raztopino pregledajte in se prepričajte, da ne vsebuje delcev in ni obarvana. Rekonstituirano zdravilo mora biti bistra, brezbarvna do rumenkasta raztopina. Če je raztopina spremenjene barve ali so v njej opazni delci, je ne smete uporabiti.
6. Morebitni neporabljeni ostanek v viali zavržite.
7. Zdravilo Kyprolis je mogoče uporabiti neposredno v intravenski infuziji, lahko pa se ga uporabi tudi v intravenski vrečki. Zdravila se ne sme injicirati z intravenskim vbrizganjem ali v bolusu.
8. V primeru uporabe v intravenski vrečki uporabite le iglo številka 21 ali večjo (0,8 mm ali manjši zunanji premer igle), da izvlečete izračunani odmerek iz vialo in ga razredčite v 50 ali 100 ml intravenski vrečki, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze za injiciranje.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika in čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi 2 °C - 8 °C.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.