

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kyprolis 10 mg pulver till infusionsvätska, lösning
Kyprolis 30 mg pulver till infusionsvätska, lösning
Kyprolis 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Kyprolis 10 mg pulver till infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller 10 mg carfilzomib.

Hjälpämne med känd effekt

En injektionsflaska innehåller 37 mg natrium.

En injektionsflaska innehåller 500 mg cyklodextrin (sulfobutylbetadexnatrium).

Kyprolis 30 mg pulver till infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller 30 mg carfilzomib.

Hjälpämne med känd effekt

En injektionsflaska innehåller 109 mg natrium.

En injektionsflaska innehåller 1 500 mg cyklodextrin (sulfobutylbetadexnatrium).

Kyprolis 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller 60 mg carfilzomib.

Hjälpämne med känd effekt

En injektionsflaska innehåller 216 mg natrium.

En injektionsflaska innehåller 3 000 mg cyklodextrin (sulfobutylbetadexnatrium).

Efter rekonstituering innehåller 1 ml lösning 2 mg carfilzomib.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kyprolis i kombination med daratumumab och dexametason, med lenalidomid och dexametason eller med enbart dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Kyprolis ska ske under övervakning av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Dosen beräknas utifrån patientens kroppsytta vid behandlingsstart. Patienter som har en större kroppsytta än 2,2 m² ska få en dos som baseras på en kroppsytta på 2,2 m². Det krävs inga dosjusteringar för viktförändringar som är mindre än eller lika med 20 %.

Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason

När Kyprolis ges i kombination med lenalidomid och dexametason administreras det intravenöst som en 10 minuter lång infusion, under två på varandra följande dagar, varje vecka i tre veckor (dag 1, 2, 8, 9, 15 och 16), vilket följs av en 12 dagars återhämtningsperiod (dag 17 till 28) såsom visas i tabell 1. Varje 28-dagarsperiod betraktas som en behandlingscykel.

Kyprolis administreras med en startdos på 20 mg/m² (maxdos 44 mg) dag 1 och 2 i cykel 1. Om denna dos tolereras ökas dosen från och med dag 8 i cykel 1 till 27 mg/m² (maxdos 60 mg). Från och med cykel 13 ska Kyprolis-doserna på dag 8 och 9 uteslutas.

Behandlingen kan fortgå tills sjukdomen progredierar eller tills patienten drabbas av oacceptabel toxicitet.

Behandling med Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason i mer än 18 cykler ska grundas på en individuell bedömning av nyttan mot den eventuella risken med fortsatt behandling, eftersom data avseende carfilzomibs tolerabilitet och toxicitet efter 18 cykler är begränsad (se avsnitt 5.1).

I kombination med Kyprolis administreras lenalidomid 25 mg peroralt på dag 1-21 och dexametason 40 mg peroralt eller intravenöst på dag 1, 8, 15 och 22 i 28-dagarscyklerna. Lämpliga dosminskningar av startdosen lenalidomid ska göras i enlighet med rekommendationerna i den aktuella produktresumén för lenalidomid, till exempel för patienter med nedsatt njurfunktion vid behandlingsstart. Dexametason ska administreras 30 minuter till 4 timmar före Kyprolis.

Tabell 1. Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason

	Cykel 1										
	Vecka 1			Vecka 2			Vecka 3			Vecka 4	
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23-28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg dagligen									-	-
	Cykel 2-12										
	Vecka 1			Vecka 2			Vecka 3			Vecka 4	
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23-28
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg dagligen									-	-

	Cykel 13 och därefter										
	Vecka 1			Vecka 2			Vecka 3			Vecka 4	
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23-28
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg dagligen									-	-

^a. Infusionstiden är 10 minuter och förblir densamma under behandlingsregimen

Kyprolis i kombination med dexametason

När Kyprolis ges i kombination med dexametason administreras det intravenöst som en 30 minuter lång infusion, under två på varandra följande dagar, varje vecka i tre veckor (dag 1, 2, 8, 9, 15 och 16), vilket följs av en 12 dagars återhämtningsperiod (dag 17 till 28) såsom visas i tabell 2. Varje 28-dagarsperiod betraktas som en behandlingscykel.

Kyprolis administreras med en startdos på 20 mg/m² (maxdos 44 mg) dag 1 och 2 i cykel 1. Om denna dos tolereras ökas dosen från och med dag 8 i cykel 1 till 56 mg/m² (maxdos 123 mg).

Behandlingen kan fortgå tills sjukdomen progredierar eller tills patienten drabbas av oacceptabel toxicitet.

När Kyprolis administreras i kombination med dexametason, administreras dexametason 20 mg peroralt eller intravenöst på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 och 23 i 28-dagarscyklerna. Dexametason ska administreras 30 minuter till 4 timmar före Kyprolis.

Tabell 2. Kyprolis i kombination med enbart dexametason

	Cykel 1											
	Vecka 1			Vecka 2			Vecka 3			Vecka 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23	Dag 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametason (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Cykel 2 och alla efterföljande cykler											
	Vecka 1			Vecka 2			Vecka 3			Vecka 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23	Dag 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametason (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a. Infusionstiden är 30 minuter och förblir densamma under behandlingsregimen

Kyprolis i kombination med daratumumab och dexametason

När Kyprolis ges i kombination med daratumumab och dexametason administreras det intravenöst som en 30 minuter lång infusion, under två på varandra följande dagar, varje vecka i tre veckor (dag 1, 2, 8, 9, 15 och 16), vilket följs av en 12-dagars återhämtningsperiod (dag 17 till 28) såsom visas i tabell 3. Varje 28-dagarsperiod betraktas som en behandlingscykel.

Kyprolis administreras med en startdos på 20 mg/m² (maxdos 44 mg) dag 1 och 2 i cykel 1. Om denna dos tolereras ökas dosen från och med dag 8 i cykel 1 till 56 mg/m² (maxdos 123 mg).

Behandlingen kan fortgå tills sjukdomen progredierar eller tills patienten drabbas av oacceptabel toxicitet.

En dos på 20 mg dexametason administreras peroralt eller intravenöst på dagarna 1, 2, 8, 9, 15 och 16, följt av 40 mg peroralt eller intravenöst på dag 22 i varje 28-dagarscykel. För patienter > 75 år administreras 20 mg dexametason peroralt eller intravenöst en gång i veckan efter den första veckan. Dexametason ska administreras 30 minuter till 4 timmar före Kyprolis.

Daratumumab kan administreras intravenöst eller subkutant.

Vid intravenös administrering ges daratumumab med en dos på 16 mg/kg (faktisk kroppsvikt), en gång per vecka, dock med den första dosen uppdelad på 8 mg/kg på dag 1 och 2 i cykel 1. Därefter administreras daratumumab 16 mg/kg en gång per vecka på dag 8, 15 och 22 i cykel 1 och på dag 1, 8, 15 och 22 i cykel 2, sedan varannan vecka under 4 cykler (cykel 3 till 6) och sedan var fjärde vecka under de återstående cyklerna eller till sjukdomsprogression.

Alternativt kan daratumumab ges subkutant med en dos på 1 800 mg på dag 1, 8, 15 och 22 i cykel 1, på dag 1, 8, 15 och 22 i cykel 2, sedan varannan vecka under 4 cykler (cykel 3 till 6) och sedan var fjärde vecka under de återstående cyklerna eller till sjukdomsprogression.

Se produktresumén för daratumumab för ytterligare information rörande användningen av den subkutana beredningen.

De dagar då fler än ett av dessa läkemedel administreras är den rekommenderade administreringsordningen följande: dexametason, läkemedel inför daratumumabinfusion (se avsnittet *Samtidig läkemedelsbehandling*), carfilzomib, daratumumab och läkemedel efter daratumumabinfusion (se avsnittet *Samtidig läkemedelsbehandling*).

Se produktresuméerna för daratumumab och dexametason för ytterligare information om administrering.

Tabell 3. Kyprolis i kombination med dexametason och daratumumab

	Cykel 1											
	Vecka 1			Vecka 2			Vecka 3			Vecka 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3–7	Dag 8	Dag 9	Dag 10–14	Dag 15	Dag 16	Dag 17–21	Dag 22	Dag 23	Dag 24–28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenöst ELLER subkutant)												
Intravenös administrering (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Subkutan administrering (mg)	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-

	Cykel 2											
	Vecka 1			Vecka 2			Vecka 3			Vecka 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23	Dag 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenöst ELLER subkutan)												
Intravenös administrering (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Subkutan administrering (mg)	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-
	Cykel 3-6											
	Vecka 1			Vecka 2			Vecka 3			Vecka 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23	Dag 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenöst ELLER subkutan)												
Intravenös administrering (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
Subkutan administrering (mg)	1 800	-	-	-	-	-	1 800	-	-	-	-	-
	Cykel 7 och alla efterföljande cykler											
	Vecka 1			Vecka 2			Vecka 3			Vecka 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23	Dag 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenöst ELLER subkutan)												
Intravenös administrering (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Subkutan administrering (mg)	1 800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a. Infusionstiden är 30 minuter och förblir densamma under behandlingsregimen

^b. Till patienter > 75 år administreras 20 mg dexametason oralt eller intravenöst varje vecka efter den första veckan.

Samtidig läkemedelsbehandling

Profylaktisk antiviral behandling ska övervägas för patienter som behandlas med Kyprolis för att minska risken för reaktivering av herpes zoster-infektion (se avsnitt 4.8).

Trombosprofylax rekommenderas för patienter som behandlas med Kyprolis i kombination med daratumumab och dexametason, med lenalidomid och dexametason eller med enbart dexametason och ska baseras på en bedömning av patientens underliggande risker och kliniska status. För andra läkemedel som kan behövas samtidigt, till exempel förebyggande behandling med syranutraliserande medel (antacida), hänvisas till de aktuella produktresuméerna för lenalidomid och dexametason.

Patienter som behandlas med Kyprolis i kombination med daratumumab och dexametason ska få läkemedel före infusion (premedicinering) för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner av daratumumab.

Se produktresumén för daratumumab för ytterligare information om samtidig läkemedelsbehandling, bl.a. läkemedel före och efter infusion.

Hydrering, vätske- och elektrolytkontroller

Adekvat uppvätskning krävs innan den första dosen administreras i cykel 1, i synnerhet hos patienter som löper hög risk att drabbas av tumörlyssyndrom eller njurtoxicitet. Alla patienter ska övervakas för tecken på övervätskning och behovet av extra vätska ska anpassas efter den enskilda patientens behov. Justering av den totala vätskevolymen ska baseras på klinisk status vid behandlingsstart hos patienter med hjärtsvikt eller som löper risk att drabbas av hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).

Rekommenderad uppvätskning innefattar både perorala vätskor (30 ml/kg/dag under 48 timmar före dag 1 i cykel 1) och intravenösa vätskor (250 ml till 500 ml lämpliga intravenösa vätskor före varje dos i cykel 1). Ge ytterligare 250 ml till 500 ml intravenösa vätskor vid behov efter administrering av Kyprolis i cykel 1. Peroral och/eller intravenös uppvätskning ska fortsatt ges efter behov i de efterföljande cyklerna.

När Kyprolis ges i kombination med intravenöst daratumumab, krävs inte oral eller intravenös uppvätskning de dagar då intravenöst daratumumab administreras.

Kaliumnivåerna i serum ska kontrolleras varje månad eller oftare under behandling med Kyprolis beroende på patientens kliniska status. Kontrollfrekvensen avgörs av kaliumnivåerna före behandlingsstarten, samtidigt användning av andra läkemedel (t.ex. läkemedel med känd ökad risk för hypokalemi) och medföljande komorbiditeter.

Rekommenderade dosjusteringar

Doseringen av Kyprolis ska modifieras efter eventuell behandlingsrelaterad toxicitet.

Rekommenderade åtgärder och dosjusteringar beskrivs i tabell 4. Dosnivåminskningar visas i tabell 5.

Tabell 4. Dosjusteringar vid behandling med Kyprolis

Hematologisk toxicitet	Rekommenderad åtgärd
<ul style="list-style-type: none"> Absolut neutrofilantal < $0,5 \times 10^9/l$ (se avsnitt 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Avbryt behandlingen <ul style="list-style-type: none"> Om antalet återhämtar sig till $\geq 0,5 \times 10^9/l$ kan doseringen fortsätta på samma dosnivå Vid efterföljande minskningar till < $0,5 \times 10^9/l$, följ samma rekommendationer som ovan och överväg att sänka 1 dosnivå när behandlingen med Kyprolis återupptas^a
<ul style="list-style-type: none"> Febril neutropeni Absolut neutrofilantal < $0,5 \times 10^9/l$ och oralt mätt kroppstemperatur > 38,5 °C eller två på varandra följande mätningar på > 38,0 °C under 2 timmar 	<ul style="list-style-type: none"> Avbryt behandlingen Om det absoluta neutrofilantalet återgår till nivån vid behandlingsstart och febern går tillbaka kan behandlingen återupptas på samma dosnivå
<ul style="list-style-type: none"> Trombocytantal < $10 \times 10^9/l$ eller belägg för blödning med trombocytopeni (se avsnitt 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Avbryt behandlingen <ul style="list-style-type: none"> Om antalet återhämtar sig till $\geq 10 \times 10^9/l$ och/eller blödningen är under kontroll kan behandlingen fortsätta på samma dosnivå Vid efterföljande minskningar till < $10 \times 10^9/l$, följ samma rekommendationer som ovan och överväg att sänka 1 dosnivå när behandlingen med Kyprolis återupptas^a

Icke-hematologisk toxicitet (njurrelaterad)	Rekommenderad åtgärd
<ul style="list-style-type: none"> • Serumkreatinin lika med eller högre än 2 × nivån vid behandlingsstart, eller • Kreatininclearance < 15 ml/min (eller sänkning av kreatininclearance till ≤ 50 % av nivån vid behandlingsstart) eller vid behov av dialys (se avsnitt 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> • Avbryt behandlingen och fortsätt kontrollera njurfunktionen (serumkreatinin eller kreatininclearance) <ul style="list-style-type: none"> - Behandlingen med Kyprolis kan återupptas när njurfunktionen har återhämtat sig till inom 25 % av nivån vid behandlingsstart; överväg att sänka Kyprolis dosen med 1 dosnivå^a • För patienter som går i dialys och som får Kyprolis ska läkemedlet ges efter dialystillfället
Övrig icke-hematologisk toxicitet	Rekommenderad åtgärd
<ul style="list-style-type: none"> • Samtliga övriga icke-hematologiska toxiciteter av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> • Avbryt behandlingen tills patienten eller patologin i lab återhämtat sig till nivån vid behandlingsstart • Överväg att sänka behandlingen med 1 dosnivå när nästa schemalagda behandling ska påbörjas^a

^a. Se tabell 5 för dosnivåminskningar

Tabell 5. Dosnivåminskningar för Kyprolis

Behandlingsregim	Kyprolisdos	Första minskningen av Kyprolisdosen	Andra minskningen av Kyprolisdosen	Tredje minskningen av Kyprolisdosen
Kyprolis, lenalidomid och dexametason	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^a	—
Kyprolis och dexametason	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a
Kyprolis, daratumumab och dexametason	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

Obs! Infusionstiden för Kyprolis ändras inte under dosminskningarna

^a. Om symtomen inte går tillbaka ska behandlingen med Kyprolis avbrytas

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion rekryterades till kombinationsstudierna med Kyprolis och dexametason, men fick ej delta i kombinationsstudierna med Kyprolis och lenalidomid. Data är därför begränsad för Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason hos patienter med kreatininclearance (CrCL) < 50 ml/min. Lämpliga dossänkningar av startdosen av lenalidomid bör beaktas för patienter med nedsatt njurfunktion vid baslinjen, i enlighet med de rekommendationer som anges i lenalidomids produktresumé.

Baserat på tillgängliga farmakokinetiska data rekommenderas inga justeringar av startdosen av Kyprolis för patienter med lindrigt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion vid behandlingsstart och inte heller för patienter i dialys (se avsnitt 5.2). I kliniska fas 3-studier var dock incidensen av biverkningen akut njursvikt högre hos patienter med lägre kreatininclearance vid baslinjen än bland patienter med högre kreatininclearance vid baslinjen.

Njurfunktionen ska kontrolleras vid behandlingsstarten och därefter minst en gång per månad eller i enlighet med godtagen klinisk praxis, i synnerhet bland patienter med lägre kreatininclearance vid baslinjen (CrCL < 30 ml/min). Lämpliga dosjusteringar baserade på uppkommen toxicitet ska göras (se tabell 4). Det finns begränsad data över effekt och säkerhet hos patienter med kreatininclearance < 30 ml/min vid baslinjen.

Eftersom Kyprolis clearance vid dialys inte har studerats ska läkemedlet administreras efter dialystillfället.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion fick ej delta i studier där Kyprolis gavs i kombination med antingen lenalidomid och dexametason eller med enbart dexametason.

Kyprolis farmakokinetik har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Baserat på tillgängliga farmakokinetiska data rekommenderas inga justeringar av startdosen för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Dock har högre förekomst av avvikande leverfunktion, biverkningar \geq grad 3 och allvarliga biverkningar rapporterats hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion vid behandlingsstart jämfört med patienter med normal leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Leverenzymerna och bilirubin ska kontrolleras vid behandlingens start och därefter en gång per månad under behandlingen med carfilzomib, oavsett värdet vid behandlingsstart, och lämpliga dosjusteringar ska göras baserat på uppkommen toxicitet (se tabell 4). Patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion ska övervakas extra noga, eftersom data över effekt och säkerhet är begränsad för denna patientgrupp.

Äldre patienter

I kliniska studier var förekomsten av vissa biverkningar (däribland hjärtsvikt) totalt sett högre hos patienter som var ≥ 75 år jämfört med patienter som var < 75 år (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Kyprolis för pediatrika patienter har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Kyprolis ska administreras via intravenös infusion. Dosen 20/27 mg/m² administreras under 10 minuter. Dosen 20/56 mg/m² ska administreras under 30 minuter.

Kyprolis får inte administreras som en intravenös stöddos eller bolusinjektion.

Den intravenösa administreringsslangen ska genomspolas med fysiologisk koksaltlösning eller 5 % glukoslösning för injektion omedelbart före och efter administreringen av Kyprolis.

Kyprolis ska inte blandas med eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kvinnor som ammar (se avsnitt 4.6).

Eftersom Kyprolis administreras i kombination med andra läkemedel ska produktresuméerna för dessa läkemedel läsas för information om ytterligare kontraindikationer.

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom Kyprolis administreras i kombination med andra läkemedel ska produktresuméerna för dessa läkemedel läsas innan behandlingen med Kyprolis sätts in. Eftersom lenalidomid kan användas i kombination med Kyprolis måste i synnerhet kraven på graviditetstestning och eventuell användning av lämplig preventivmetod i samband med lenalidomidbehandling beaktas (se avsnitt 4.6).

Hjärtat

Nyuppkommen eller förvärrad hjärtsvikt (t.ex. hjärtinsufficiens, lungödem, sänkt ejektionsfraktion), myokardischemi samt -infarkt har förekommit efter administrering av Kyprolis. Dödsfall på grund av hjärtstillestånd har förekommit inom en dag från administreringen av Kyprolis och fall med dödlig utgång har rapporterats för hjärtsvikt och myokardinfarkt. För potentiella dosrelaterade effekter, se avsnitt 4.8.

Adekvat uppvätskning är ett krav före dosering i cykel 1 och samtliga patienter ska kontrolleras för tecken på övervätskning, i synnerhet patienter som löper risk att drabbas av hjärtsvikt. Justering av den totala vätskevolymen ska baseras på klinisk status vid behandlingsstart hos patienter med hjärtsvikt eller som löper risk att drabbas av hjärtsvikt (se avsnitt 4.2).

Avbryt behandlingen med Kyprolis vid hjärthändelser av grad 3 eller 4 tills dessa har gått tillbaka och överväg att återuppta behandlingen med en dossänkning med 1 dosnivå baserat på en individuell bedömning av nytta och risk för patienten (se avsnitt 4.2).

Risken för hjärtsvikt är högre hos äldre patienter (≥ 75 år). Risken för hjärtsvikt är också ökad hos patienter med asiatiskt ursprung.

En noggrann bedömning av kardiovaskulära riskfaktorer rekommenderas innan behandling påbörjas.

Patienter med hjärtsvikt i NYHA-(*New York Heart Association*)-klass III eller IV, som nyligen hade haft myokardinfarkt eller med rytmstörningar där ingen effekt erhöles av läkemedel, var uteslutna från de kliniska studierna. Dessa patienter kan löpa högre risk för hjärtkomplikationer. Patienter med tecken eller symtom på hjärtsvikt i NYHA-klass III eller IV, som nyligen har haft myokardinfarkt (under de senaste 4 månaderna) och patienter med okontrollerad angina eller arytmier, ska genomgå en omfattande kardiologisk utvärdering innan behandling med Kyprolis påbörjas. Detta för att kunna optimera patientens status, med särskilt fokus på blodtrycks kontroll och vätskebalans. Patienterna ska därefter behandlas med försiktighet och övervakas noggrant.

EKG-förändringar

I kliniska studier och efter godkännande för försäljning har fall av förlängt QT-intervall rapporterats. Fall av kammartakykardi har rapporterats hos patienter som får Kyprolis.

Lungtoxicitet

Akut andnödssyndrom (ARDS), akut andningssvikt och akut diffus infiltrativ lungsjukdom, såsom pneumonit och interstitiell lungsjukdom, har förekommit hos patienter som får Kyprolis. Några av dessa fall har haft dödlig utgång. Utvärdera och avbryt behandlingen med Kyprolis tills tillstånden har gått tillbaka och överväg om behandlingen med Kyprolis ska återupptas baserat på en individuell bedömning av nytta och risk (se avsnitt 4.2).

Pulmonell hypertoni

Pulmonell hypertoni har rapporterats hos patienter som behandlas med Kyprolis. Några av dessa fall har haft dödlig utgång. Gör en bedömning på lämpligt sätt. Avbryt behandlingen med Kyprolis tills den pulmonella hypertoni har gått tillbaka och överväg därefter om behandlingen med Kyprolis ska återupptas eller inte baserat på en individuell bedömning av nytta och risk (se avsnitt 4.2).

Andnöd

Andnöd har rapporterats hos patienter som behandlas med Kyprolis. Gör en bedömning av andnöden för att utesluta kardiopulmonella tillstånd, däribland hjärtsvikt och olika lungtillstånd. Avbryt behandlingen med Kyprolis vid andnöd av grad 3 och 4 och vänta tills den har gått tillbaka. Överväg

därefter om behandling med Kyprolis ska återupptas baserat på en individuell bedömning av nytta och risk (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hypertoni

Hypertoni, däribland hypertensiv kris, har observerats vid behandling av Kyprolis. Några av dessa fall har haft dödlig utgång. Hypertoni rapporterades oftare hos patienter som fick Kyprolis i kombination med daratumumab i studie 20160275. Innan behandlingen påbörjas och under behandlingen rekommenderas att högt blodtryck är under kontroll. Under behandlingen med Kyprolis ska samtliga patienter utvärderas rutinmässigt med avseende på blodtrycket och vid behov behandlas. Om hypertoni inte kan hållas under kontroll ska Kyprolisdosen sänkas. Vid en hypertensiv kris ska behandlingen med Kyprolis avbrytas tills hypertoni har gått tillbaka. Överväg därefter om behandlingen med Kyprolis ska återupptas baserat på en individuell bedömning av nytta och risk (se avsnitt 4.2).

Akut njursvikt

Fall av akut njursvikt har rapporterats hos patienter som får Kyprolis. Några av dessa fall har haft dödlig utgång. Akut njursvikt var vanligare hos patienter med långt framskridet recidiverande och refraktärt multipelt myelom som fick Kyprolis i monoterapi. I kliniska fas 3-studier var incidensen av biverkningen akut njursvikt högre hos försökspersoner med lägre kreatininclearance vid behandlingsstart än bland försökspersoner med högre kreatininclearance vid behandlingsstart. För större delen av patienterna var kreatininclearance stabilt över tid. Njurfunktionen ska övervakas minst en gång per månad eller i enlighet med god klinisk praxis, i synnerhet bland patienter med lägre kreatininclearance vid behandlingsstart. Minska eller avbryt doseringen vid behov (se avsnitt 4.2).

Tumörlyssyndrom

Fall av tumörlyssyndrom, däribland fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som får Kyprolis. Patienter med hög tumörbörda ska anses löpa högre risk att drabbas av tumörlyssyndrom. Säkerställ god uppvätskning av patienten före administreringen av Kyprolis i cykel 1 samt vid behov även i efterföljande cykler (se avsnitt 4.2). Läkemedel som sänker urinsyranivåerna ska övervägas för patienter som löper hög risk att drabbas av tumörlyssyndrom. Under behandlingen ska förekomst av tumörlyssyndrom övervakas, med bl.a. regelbundna mätningar av serumelektrolyter, och behandlas utan dröjsmål. Avbryt behandlingen med Kyprolis tills tumörlyssyndromet har gått tillbaka (se avsnitt 4.2).

Infusionsreaktioner

Infusionsreaktioner, däribland livshotande reaktioner, har rapporterats hos patienter som får Kyprolis. Symtomen kan vara feber, frossbrytningar, artralgi, myalgi, ansiktsrodnad, ansiktsödem, kräkningar, svaghet, andnöd, hypotoni, synkope, bradykardi, trånghetskänsla i bröstet eller angina. Dessa reaktioner kan förekomma omedelbart efter eller i upp till 24 timmar efter administreringen av Kyprolis. Dexametason ska administreras före Kyprolis för att minska förekomsten och svårighetsgraden av reaktionerna (se avsnitt 4.2).

Blödning och trombocytopeni

Fall av blödning (t.ex. gastrointestinala, pulmonella och intrakraniella blödningar) har rapporterats hos patienter som behandlats med Kyprolis, ofta tillsammans med trombocytopeni. Några av dessa fall har haft dödlig utgång (se avsnitt 4.8).

Kyprolis orsakar trombocytopeni, där de lägsta trombocytnivåerna observeras på dag 8 eller dag 15 i varje 28-dagarscykel och där nivåerna har återhämtat sig till utgångsvärdet vid starten av nästa cykel (se avsnitt 4.8). Regelbundna kontroller av trombocytantalet ska göras under behandlingen med Kyprolis. Minska eller avbryt doseringen vid behov (se avsnitt 4.2).

Venösa tromboemboliska händelser

Fall av ventrombos, inklusive djup ventrombos samt fall av lungemboli med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått Kyprolis.

Patienter med kända riskfaktorer för tromboemboli, inklusive tidigare förekomst av trombos, ska övervakas noggrant. Vidtag åtgärder för att försöka minimera alla påverkbara riskfaktorer (t.ex. rökning, hypertoni och hyperlipidemi). Iakttag försiktighet vid samtidig administrering av andra ämnen som kan öka risken för trombos (t.ex. erytropoetiska medel eller hormonersättning). Patienter och läkare uppmanas att vara uppmärksamma på tecken och symtom på tromboemboli. Patienterna ska uppmanas att söka läkarvård om de drabbas av symtom såsom andnöd, bröstsmärtor, blodiga upphostningar eller svullnad eller smärta i armar och/eller ben.

Tromboprophylax ska övervägas baserat på en individuell nytta-riskbedömning.

Levertoxicitet

Fall av levertoxicitet, däribland fall med dödlig utgång, har rapporterats. Kyprolis kan orsaka förhöjda nivåer av serumtransaminaser (se avsnitt 4.8). Minska eller avbryt doseringen vid behov (se avsnitt 4.2). Leverenzymerna och bilirubin ska kontrolleras vid behandlingsstart och därefter en gång per månad under behandlingen med carfilzomib, oavsett värdet vid behandlingsstart.

Trombotisk mikroangiopati

Fall av trombotisk mikroangiopati, däribland trombotisk trombocytopen purpura och hemolytiskt uremiskt syndrom (TTP/HUS), har rapporterats hos patienter som får Kyprolis. Några av dessa fall har haft dödlig utgång. Tecken och symtom på TTP/HUS ska övervakas. Om en sådan diagnos misstänks ska behandlingen med Kyprolis avbrytas och patienten utvärderas för eventuell TTP/HUS. Om diagnosen TTP/HUS utesluts kan behandlingen med Kyprolis återupptas. Säkerheten då Kyprolis-behandlingen återupptas hos patienter som tidigare har drabbats av TTP/HUS är inte känd.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Fall av posterioort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats hos patienter som får Kyprolis. PRES, som tidigare benämndes reversibelt bakre leukoencefalopatisyndrom (RPLS), är ett sällsynt neurologiskt tillstånd som kan ge symtom som krampanfall, huvudvärk, letargi, förvirring, blindhet, förändrad medvetandegrad samt andra synstörningar och neurologiska störningar, tillsammans med hypertoni. Diagnosen bekräftas med neurologiska röntgentekniker. Behandlingen med Kyprolis ska avbrytas vid misstänkt PRES. Säkerheten då Kyprolis-behandlingen återupptas hos patienter som tidigare har drabbats av PRES är inte känd.

Reaktivering av hepatit B-virus (HBV)

Fall av reaktivering av hepatit B-virus (HBV) har rapporterats hos patienter som får carfilzomib.

Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling med carfilzomib inleds. För patienter med positiv HBV-serologi ska profylax med antivirala medel övervägas. De ska övervakas för kliniska och laboratoriska tecken på HBV-reaktivering under och efter behandling. Experter inom behandling av HBV-infektion ska konsulteras vid behov. Säkerheten vid fortsatt behandling med carfilzomib, efter att HBV-reaktiveringen har kontrollerats, är inte känd. Därför ska återupptagande av behandling diskuteras med experter på HBV-vård.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter som får carfilzomib och som tidigare fått eller samtidigt får immunhämmande behandling.

Patienter som får carfilzomib ska övervakas för nya eller försämrade neurologiska, kognitiva eller beteenderelaterade tecken och symtom som kan tyda på PML som en del av en differentialdiagnos av CNS-sjukdomar.

Vid misstänkt PML ska administrering pausas tills PML har uteslutits av en specialist genom lämplig diagnostisk testning. Vid bekräftad PML ska behandling med carfilzomib avbrytas.

Kontraception

Kvinnliga patienter i fertil ålder (och/eller deras partner) måste använda effektiva preventivmetoder under och i en månad efter behandlingen. Manliga patienter måste använda effektiva preventivmetoder under och i 3 månader efter behandlingen om deras partner är gravid eller är i fertil ålder och inte använder en effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.6). Carfilzomib kan minska effekten av p-piller (se avsnitt 4.5).

Natriuminnehåll

Kyprolis 10 mg pulver till infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 37 mg natrium per 10 mg injektionsflaska, motsvarande 1,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Kyprolis 30 mg pulver till infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 109 mg natrium per 30 mg injektionsflaska, motsvarande 5,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Kyprolis 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 216 mg natrium per 60 mg injektionsflaska, motsvarande 11 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Cyklodextrininnehåll

Kyprolis 10 mg pulver till infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 500 mg cyklodextrin (sulfobutylbetadexnatrium) per 10 mg injektionsflaska, motsvarande 88 mg/kg för en vuxen person som väger 70 kg.

Kyprolis 30 mg pulver till infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 1 500 mg cyklodextrin (sulfobutylbetadexnatrium) per 30 mg injektionsflaska, motsvarande 88 mg/kg för en vuxen person som väger 70 kg.

Kyprolis 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 3 000 mg cyklodextrin (sulfobutylbetadexnatrium) per 60 mg injektionsflaska, motsvarande 88 mg/kg för en vuxen person som väger 70 kg.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Carfilzomib metaboliseras primärt via peptidas- och epoxidhydrolasaktivitet och det är därför inte sannolikt att dess farmakokinetiska profil påverkas av samtidig administrering av cytokrom P450-hämmare och -inducerare.

In vitro-studier har visat att carfilzomib inte inducerar humant CYP3A4 i odlade humana hepatocyter. I en klinisk studie där peroralt midazolam användes som CYP3A-prob och man studerade carfilzomib i en dos om 27 mg/m² (2-10 minuter lång infusion) visades att midazolams farmakokinetik inte påverkades av samtidig administrering av carfilzomib, vilket tyder på att carfilzomib inte förväntas hämma metabolismen av CYP3A4/5-substrat och inte är en CYP3A4-inducerare hos människor. Det utfördes inte någon klinisk studie som undersökte dosen 56 mg/m². Det är dock inte känt om carfilzomib inducerar CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 eller 2B6 vid terapeutiska koncentrationer. Försiktighet ska iakttas när carfilzomib kombineras med läkemedel som är substrat till dessa enzymer,

t.ex. p-piller. Effektiva preventivmetoder ska användas (se avsnitt 4.6 och även den aktuella produktresumén för lenalidomid). Om patienten använder p-piller ska hon byta till en alternativ effektiv preventivmetod.

Carfilzomib hämmar inte CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 eller 2D6 *in vitro* och förväntas därför inte påverka exponeringen för läkemedel som är substrat till dessa enzymer, som ett resultat av hämning.

Carfilzomib är ett substrat till P-glykoprotein (P-gp) men inte till BCRP. Med tanke på att Kyprolis administreras intravenöst och metaboliseras i omfattande grad är det dock inte sannolikt att carfilzomibs farmakokinetiska profil påverkas av P-gp- eller BCRP-hämmare eller -inducerare. *In vitro* hämmar carfilzomib utflödestransport av digoxin, ett P-gp-substrat, med 25 % vid koncentrationer (3 µM) lägre än de som förväntas vid terapeutiska doser. Försiktighet ska iaktas när carfilzomib kombineras med substrat till P-gp (t.ex. digoxin, kolchicin).

Carfilzomib hämmar OATP1B1 *in vitro*, med $IC_{50} = 2,01 \mu M$, men det är inte känt om carfilzomib hämmar andra transportörer som OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 och BSEP, vid den systemiska nivån. Carfilzomib hämmar inte humant UGT2B7 men hämmar humant UGT1A1 med ett IC_{50} på 5,5 µM. Med tanke på att carfilzomib elimineras så snabbt, med särskilt en snabb sänkning av den systemiska koncentrationen 5 minuter efter avslutad infusion, är risken för kliniskt relevanta interaktioner med substrat till OATP1B1 och UGT1A1 troligen låg.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/Kontraception hos män och kvinnor

Kvinnliga patienter i fertil ålder som behandlas med Kyprolis (och/eller deras partner) måste använda effektiva preventivmetoder under och i en månad efter behandlingen.

Det kan inte uteslutas att effekten av p-piller avtar under behandlingen med carfilzomib (se avsnitt 4.5). På grund av att carfilzomib är förknippat med ökad risk för ventromboemboli ska dessutom kvinnor undvika hormonella preventivmetoder som är förknippade med en risk för trombos under behandlingen med carfilzomib (se avsnitt 4.4 och 4.8). Patienter som använder p-piller eller en hormonell preventivmetod som är förknippad med en risk för trombos ska byta till en alternativ effektiv preventivmetod.

Manliga patienter måste använda effektiva preventivmetoder under och i 3 månader efter behandlingen om deras partner är gravid eller är i fertil ålder och inte använder en effektiv preventivmetod.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av carfilzomib i gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Baserat på dess verkningsmekanism och resultaten från djurstudier kan Kyprolis ge upphov till fosterskador när det administreras till gravida kvinnor. Kyprolis ska inte användas under graviditet om inte den potentiella nyttan för kvinnan är större än de potentiella riskerna för fostret. Om Kyprolis används under graviditeten eller om patienten blir gravid under behandlingen med detta läkemedel ska hon informeras om den potentiella faran för fostret.

Lenalidomid är strukturellt besläktat med talidomid. Talidomid är en substans med känd teratogen effekt hos människor och orsakar svåra livshotande missbildningar. Om lenalidomid används under graviditeten förväntas det orsaka en teratogen effekt hos människor. Villkoren i lenalidomids program för förebyggande av graviditet måste uppfyllas av samtliga patienter om det inte finns tillförlitliga belägg för att patienten är infertil. Läs den aktuella produktresumén för lenalidomid.

Amning

Det är okänt om carfilzomib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Baserat på dess farmakologiska egenskaper kan en risk för det ammade barnet/spädbarnet inte uteslutas. Som en försiktighetsåtgärd är därför amning kontraindicerat under och i minst 2 dagar efter behandlingen med Kyprolis.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts på djur (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kyprolis har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Trötthet, yrsel, svimning, dimsyn, sömnhet och/eller blodtrycksfall har observerats i kliniska studier. Patienter som behandlas med Kyprolis ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner om de drabbas av något av dessa symtom.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Allvarliga biverkningar som kan förekomma vid behandling med Kyprolis är: hjärtsvikt, myokardinfarkt, hjärtstillestånd, myokardischemi, interstitiell lungsjukdom, pneumonit, akut andnödssyndrom, akut andningssvikt, pulmonell hypertoni, andnöd, hypertoni inklusive hypertensiv kris, akut njurskada, tumörlyssyndrom, infusionsrelaterade reaktioner, gastrointestinal blödning, intrakraniell blödning, pulmonell blödning, trombocytopeni, leversvikt, reaktivering av hepatit B-virus, posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), trombotisk mikroangiopati och trombotisk trombocytopen purpura (TTP)/hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS). I kliniska studier med Kyprolis förekom hjärttoxicitet och andnöd tidigt under behandlingen med Kyprolis (se avsnitt 4.4). De vanligaste biverkningarna (förekom hos > 20 % av försökspersonerna) var: anemi, trötthet, trombocytopeni, illamående, diarré, feber, andnöd, luftvägsinfektion, hosta och neutropeni.

Efter inledande carfilzomibdoser på 20 mg/m² ökades dosen till 27 mg/m² i studie PX-171-009 och till 56 mg/m² i studie 2011-003 (se avsnitt 5.1). En jämförelse av biverkningarna i Kd-armen (Kyprolis och dexametason) i studie 2011-003 kontra biverkningarna i KRd-armen (Kyprolis, lenalidomid och dexametason) i studie PX-171-009 tyder på att det kan finnas ett potentiellt dossamband för följande biverkningar: hjärtsvikt (Kd 8,2 %, KRd 6,4 %), andnöd (Kd 30,9 %, KRd 22,7 %), hypertoni (Kd 25,9 %, KRd 15,8 %) och pulmonell hypertoni (Kd 1,3 %, KRd 0,8 %).

I studie 20160275 (se avsnitt 5.1), där administrering av Kyprolis i kombination med daratumumab och dexametason (KdD) jämfördes med Kyprolis i kombination med dexametason (Kd), inträffade dödsfall pga. biverkningar inom 30 dagar efter den sista dosen av all studiebehandling för 10 % av patienterna i KdD-armen jämfört med 5 % av patienterna i Kd-armen. Den vanligaste dödsorsaken för patienter i båda armarna (KdD kontra Kd) var infektioner (5 % kontra 3 %). Risken för dödliga behandlingsrelaterade biverkningar var högre bland försökspersoner ≥ 65 år. Allvarliga biverkningar rapporterades hos 56 % av patienterna i KdD-armen och hos 46 % av patienterna i Kd-armen. De vanligaste allvarliga biverkningarna som rapporterats i KdD-armen jämfört med Kd-armen var anemi (2 % kontra 1 %), diarré (2 % kontra 0 %), feber (4 % kontra 2 %), lunginflammation (12 % kontra 9 %), influensa (4 % kontra 1 %), sepsis (4 % kontra 1 %) och bronkit (2 % kontra 0 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna anges nedan efter organsystem och frekvenskategori (se tabell 6). Frekvenskategorierna bestämdes på basis av rådata för den incidens som rapporterades för varje

biverkning i ett dataset av poolade kliniska studier (N = 3 878). Inom varje organsystem och frekvenskategori presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 6. Tabell över biverkningar

MedDRA:s klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infektioner och infestationer	Lunginflammation Luftvägsinfektioner	Sepsis Lunginfektion Influensa Herpes zoster* Urinvägsinfektion Bronkit Gastroenterit Virusinfektion Nasofaryngit Rinit	Kolit orsakad av <i>Clostridium difficile</i> Cytomegalovirus-infektion Reaktivering av hepatit B-virus	
Immunsystemet			Överkänslighet mot läkemedel	
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Neutropeni Anemi Lymfopeni Leukopeni	Febril neutropeni	HUS TTP	Trombotisk mikroangiopati
Metabolism och nutrition	Hypokalemi Minskad aptit	Uttorkning Hyperkalemi Hypomagnesemi Hyponatremi Hyperkalcemi Hypokalcemi Hypofosfatemi Hyperurikemi Hypoalbuminemi Hyperglykemi	Tumörlyssyndrom	
Psykiska störningar	Sömnsvårigheter	Ångest Förvirringstillstånd		
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Perifer neuropati Huvudvärk	Parestesi Hypoestesi	Intrakraniella blödningar Cerebrovaskulära händelser PRES	
Ögon		Katarakt Dimsyn		
Öron och balansorgan		Tinnitus		
Hjärtat		Hjärtsvikt Myokardinfarkt Förmaksflimmer Takykardi Sänkt ejektionsfraktion Hjärtklappning	Hjärtstillestånd Kardiomyopati Myokardischemi Perikardit Perikardiell utgjutning Kammartakykardi	
Blodkärl	Hypertoni	Djup ventrombos Hypotoni Blodvallningar	Hypertensiv kris Blödningar	Hypertensiv nödsituation

MedDRA:s klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andnöd Hosta	Lungemboli Lungödem Näsblödningar Orofarynxsmärta Dysfoni Väsande andning Pulmonell hypertoni	ARDS Akut andningssvikt Pulmonella blödningar Interstitiell lungsjukdom Pneumonit	
Magtarmkanalen	Kräkningar Diarré Förstoppning Buksmärta Illamående	Gastrointestinala blödningar Dyspepsi Tandvärk	Gastrointestinal perforation Akut pankreatit	
Lever och gallvägar		Förhöjt alaninaminotransferas Förhöjt aspartataminotransferas Förhöjt gamma-glutamyltransferas Hyperbilirubinemi	Leversvikt Kolestas	
Hud och subkutan vävnad		Utslag Klåda Erytem Hyperhidros		Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta Artralgi Smärta i armar och ben Muskelspasmer	Muskuloskeletal smärta Muskuloskeletal bröstsmärta Skelettsmärta Myalgi Muskelsvagheter		
Njurar och urinvägar	Förhöjt blodkreatinin	Akut njurskada Njursvikt Nedsatt njurfunktion Sänkt renalt kreatininclearance		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber Perifert ödem Asteni Trötthet Frossa	Bröstsmärta Smärta Reaktioner vid infusionsstället Influensaliknande sjukdom Sjukdomskänsla	Multiorgan-dysfunktionssyndrom	
Undersökningar		Förhöjt C-reaktivt protein Förhöjd blodurinsyra		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Infusionsrelaterade reaktioner		

* Frekvensen är beräknad med hjälp av data från kliniska studier i vilka de flesta patienter fick profylaktisk behandling

Beskrivning av valda biverkningar

Hjärtsvikt, myokardinfarkt och myokardischemi

I kliniska studier med Kyprolis rapporterades hjärtsvikt hos ca 5 % av försökspersonerna (ca 3 % av försökspersonerna hade \geq grad 3), myokardinfarkt rapporterades hos ca 1 % av försökspersonerna (ca 1 % av försökspersonerna hade \geq grad 3) och myokardischemi rapporterades hos < 1 % av försökspersonerna (< 1 % av försökspersonerna hade \geq grad 3). Dessa biverkningar uppträdde vanligen tidigt under Kyprolis-behandlingen (< 5 cykler).

I studie 20160275 var den totala incidensen av hjärtsjukdomar (alla typer och av alla grader) i undergruppen av patienter med kärlsjukdomar vid baslinjen eller hypertoni vid baslinjen 29,9 % kontra 19,8 % (KdD kontra Kd) respektive 30,6 % kontra 18,1 %. För hjärthändelser med dödlig utgång var incidensen 1,9 % kontra 0,0 % (KdD kontra Kd) respektive 1,5 % kontra 0,0 %. Ingen enskild typ av hjärthändelse svarade för skillnaden som rapporterades mellan KdD- och Kd-armarna i undergruppen av patienter med kärlsjukdomar vid baslinjen eller hypertoni vid baslinjen.

För klinisk behandling av hjärtrelaterade tillstånd under behandlingen med Kyprolis, se avsnitt 4.4.

Andnöd

Andnöd rapporterades hos omkring 24 % av försökspersonerna i kliniska studier med Kyprolis. Majoriteten av fallen av andnödbiverkningar var inte allvarliga (< 5 % av försökspersonerna hade biverkningar \geq grad 3), gick tillbaka, ledde sällan till behov av behandlingsavbrott och uppträdde tidigt under studien (< 3 cykler). För klinisk behandling av andnöd under behandlingen med Kyprolis, se avsnitt 4.4.

Hypertoni inklusive hypertensiv kris

Hypertensiv kris har förekommit efter administrering av Kyprolis. Några av dessa fall har haft dödlig utgång. I kliniska studier förekom hypertonibiverkningar hos omkring 21 % av försökspersonerna och 8 % av försökspersonerna hade biverkningar \geq grad 3, men hypertensiv kris förekom hos $< 0,5$ % av försökspersonerna. Förekomsten av hypertonibiverkningar var ungefär densamma hos patienter med eller utan en tidigare anamnes på hypertoni. För klinisk behandling av hypertoni under behandlingen med Kyprolis, se avsnitt 4.4.

Trombocytopeni

Trombocytopeni rapporterades hos omkring 33 % av försökspersonerna i kliniska studier med Kyprolis och ca 20 % av försökspersonerna hade biverkningar \geq grad 3. I studie 20160275 var förekomsten av trombocytopeni av grad ≥ 3 24,4 % i KdD-armen och 16,3 % i Kd-armen. Kyprolis orsakar trombocytopeni genom att avknoppningen av trombocyter från megakaryocyter hämmas, vilket leder till en klassisk cyklisk trombocytopeni där de lägsta trombocytkoncentrationerna förekommer på dag 8 eller 15 i varje 28-dagarscykel och där koncentrationerna vanligtvis har gått tillbaka till utgångsvärdet till starten av nästa cykel. För klinisk behandling av trombocytopeni under behandlingen med Kyprolis, se avsnitt 4.4.

Venösa tromboemboliska händelser

Fall av ventrombos, inklusive djup ventrombos och lungemboli med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått Kyprolis (se avsnitt 4.4). Den totala förekomsten av ventromboemboli var högre i de grupper som fick Kyprolis i tre fas 3-studier. I studie PX-171-009 var förekomsten av ventromboemboli 15,6 % i KRd-gruppen och 9,0 % i Rd-gruppen. Tromboemboli av grad ≥ 3 rapporterades hos 5,6 % av patienterna i KRd-armen och hos 3,9 % av patienterna i Rd-armen. I studie 2011-003 var förekomsten av ventromboemboli 12,5 % i Kd-gruppen och 3,3 % i gruppen som fick bortezomib och dexametason (Vd). Tromboemboli av grad ≥ 3 rapporterades hos 3,5 % av patienterna i Kd-armen och 1,8 % av patienterna i Vd-armen. I studie 20160275 var förekomsten av

ventromboemboli 6,2 % i KdD-armen och 11,1 % i Kd-armen. Ventromboemboli av grad ≥ 3 rapporterades hos 1,9 % av patienterna i KdD-armen och 6,5 % av patienterna i Kd-armen.

Leversvikt

Fall av leversvikt, däribland fall med dödlig utgång, har rapporterats hos < 1 % av försökspersonerna i kliniska studier med Kyprolis. För klinisk behandling av levertoxicitet under behandlingen med Kyprolis, se avsnitt 4.4.

Perifer neuropati

I en randomiserad, öppen multicenterstudie med patienter som fick Kyprolis 20/56 mg/m² som en 30 minuter lång infusion i kombination med dexametason (Kd, n = 464) jämfört med bortezomib plus dexametason (Vd, n = 465) rapporterades fall av perifer neuropati av grad 2 och högre hos 7 % av patienterna med recidiverande multipelt myelom i Kd-armen jämfört med 35 % i Vd-armen vid tidpunkten för den i förväg planerade analysen av total överlevnad (OS). I studie 20160275 rapporterades fall av perifer neuropati av grad 2 och högre hos 10,1 % av patienterna med recidiverande multipelt myelom i KdD-armen jämfört med 3,9 % i Kd-armen.

Infusionsreaktioner

I studie 20160275 förelåg en högre risk för infusionsreaktion när carfilzomib administrerades med daratumumab.

Luftvägsinfektioner

I studie 20160275 rapporterades luftvägsinfektioner som allvarliga biverkningar i varje behandlingsgrupp (27,6 % i KdD-armen och 15,0 % i Kd-armen). I studie 20160275 rapporterades lunginflammation som allvarlig biverkning i varje behandlingsgrupp (15,3 % i KdD-armen och 9,8 % i Kd-armen). 1,3 % och 0 % av biverkningarna hade dödlig utgång i KdD-armen respektive Kd-armen.

Sekundära primära maligniteter

I studie 20160275 rapporterades sekundära primära maligniteter i varje behandlingsgrupp (1,9 % i KdD-armen och 1,3 % i Kd-armen).

Opportunistiska infektioner

I studie 20160275 rapporterades opportunistiska infektioner i varje behandlingsgrupp (9,4 % i KdD-armen och 3,9 % i Kd-armen). Opportunistiska infektioner som förekom hos ≥ 1 % av patienterna i KdD-armen var herpes zoster, oral candidos, oral herpes och herpes simplex.

Reaktivering av hepatit B

I studie 20160275 var förekomsten av hepatit B-reaktivering 0,6 % i KdD-armen kontra 0 % i Kd-armen.

Andra särskilda populationer

Äldre patienter

I kliniska studier med Kyprolis var förekomsten av vissa biverkningar (däribland hjärtarytmier och hjärtsvikt (se avsnitt 4.4), andnöd, leukopeni och trombocytopeni) totalt sett högre hos patienter som var ≥ 75 år jämfört med patienter som var < 75 år.

I studie 20160275 var 47 % av de 308 patienterna som fick KdD 20/56 mg/m² två gånger per vecka ≥ 65 år. I KdD-armen av studien inträffade behandlingsrelaterade biverkningar med dödlig utgång för

6 % av patienterna < 65 år och 14 % av patienterna ≥ 65 år. I Kd-armen inträffade sådana händelser för 8 % av patienterna < 65 år och 3 % av patienterna ≥ 65 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Informationen är i dagsläget otillräcklig för att det ska gå att dra slutsatser om säkerheten för doser som är högre än de som har utvärderats i kliniska studier. Akut uppkomst av frossbrytningar, hypotoni, njurinsufficiens, trombocytopeni och lymfopeni rapporterades efter det att en dos på 200 mg Kyprolis hade administrerats av misstag.

Det finns ingen känd specifik antidot till överdosering av carfilzomib. I händelse av en överdos ska patienten övervakas, i synnerhet för de Kyprolis-biverkningar som anges i avsnitt 4.8.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, andra antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XG02

Verkningsmekanism

Carfilzomib är en proteasominhibitor (tetrapeptid) av epoxyketontyp som selektivt och irreversibelt binder till N-terminala treonininnehållande aktiva ytor hos 20S proteasom, den proteolytiska kärnpartikeln i 26S proteasom, och uppvisar liten till ingen aktivitet mot andra proteasklasser. Carfilzomib hade antiproliferativa och proapoptotiska aktiviteter i prekliniska modeller av hematologiska tumörer. I djurstudier hämmade carfilzomib proteasomaktiviteten i blod och vävnad och fördröjde tumörtillväxt i modeller av multipelt myelom. *In vitro* hade carfilzomib minimal neurotoxicitet och uppvisade minimala reaktioner mot icke-proteasomproteaser.

Farmakodynamisk effekt

Intravenös administrering av carfilzomib ledde till suppression av proteasomkymotrypsinliknande (CT-L) aktivitet när det mättes i blodet 1 timme efter den första dosen. Doser på ≥ 15 mg/m² inducerade konsekvent (≥ 80 %) hämning av CT-L-aktiviteten hos proteasom. Dessutom ledde administrering av carfilzomib till hämning av latent membranprotein 2 (LMP2) och multikatalytiskt endopeptidaskomplex-liknande 1 (MECL1) subenheter i immunproteasom i intervallet från 26 % till 32 % respektive 41 % till 49 % vid 20 mg/m². Proteasomhämmningen varade i ≥ 48 timmar efter den första carfilzomibdosen i varje doseringsvecka. Kombinationsdosering med lenalidomid och dexametason påverkade inte proteasomhämmning.

Vid den högre dosen på 56 mg/m² observerades inte bara en kraftigare hämning av CT-L-subenheterna (≥ 90 %) jämfört med doser på 15 till 20 mg/m², utan dessutom kraftigare hämning av andra proteasomsubenheter (LMP7, MECL1 och LMP2). Hämmningen av LMP7-, MECL1- och LMP2-subenheterna var omkring 8 %, 23 % respektive 34 % högre vid en dos på 56 mg/m² jämfört med doser på 15 till 20 mg/m². Liknande proteasomhämmning med carfilzomib uppnåddes med infusioner på 2 till 10 samt 30 minuter vid de 2 dosnivåer (20 och 36 mg/m²) som undersöktes.

Klinisk effekt och säkerhet

Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason för behandling av patienter med recidiverande multipelt myelom – studie PX-171-009 (ASPIRE)

Säkerhet och effekt för Kyprolis utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie på 792 patienter med recidiverande multipelt myelom, där kombinationen Kyprolis, lenalidomid och dexametason utvärderades i förhållande till behandling med enbart lenalidomid och dexametason, med randomiseringen 1:1.

I denna studie utvärderades Kyprolis vid en initial dos på 20 mg/m², vilken ökades till 27 mg/m² på dag 8 i cykel 1 och administrerades som en 10 minuter lång infusion två gånger per vecka i 3 av 4 veckor. Behandling med Kyprolis administrerades i högst 18 cykler om den inte avbröts tidigare på grund av sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Administrering av lenalidomid och dexametason kunde fortgå fram till progression eller oacceptabel toxicitet.

Patienter med följande uteslöts från studien: kreatininclearance < 50 ml/min, hjärtsvikt i NYHA-klass III till IV eller myokardinfarkt inom de senaste 4 månaderna, sjukdomsprogression under behandling med en bortezomibinnehållande regim, eller progression under de första 3 månaderna efter insättning av behandlingen med lenalidomid och dexametason eller progression någon gång under behandlingen med lenalidomid och dexametason om detta var försökspersonens senaste behandlingslinje. Studiens urvalskriterier tillät rekrytering av ett litet antal patienter med myelom refraktärt mot bortezomib (N = 118) eller lenalidomid (N = 57). Rekryterade patienter definierades som refraktära mot en behandling om de uppfyllde något av följande 3 kriterier: svarade inte (< minimal respons) på någon behandlingsregim, progression under någon behandlingsregim eller progression inom 60 dagar från fullbordan av någon behandlingsregim. Denna studie utvärderade inte nytta-riskförhållandet i den bredare refraktära populationen.

Sjukdomsstatus och andra parametrar vid studiestart var välmatchade mellan de två armarna, inklusive ålder (64 år, intervall 31-91 år), kön (56 % män), ECOG-funktionsstatus (48 % med funktionsstatus 1), genetiska högriskmutationer innefattande de genetiska subtyperna t(4;14), t(14;16) eller deletion 17p i ≥ 60 % av plasmacellerna (13 %), genetiska mutationer av okänd risk, vilket innefattade försökspersoner med resultat som inte samlades in eller inte analyserades (47 %) samt sjukdom i ISS-stadium III vid studiestart (20 %). Försökspersonerna hade tidigare genomgått 1 till 3 behandlingslinjer (median var 2), däribland tidigare behandling med bortezomib (66 %), talidomid (44 %) och lenalidomid (20 %).

Resultaten från studie PX-171-009 sammanfattas i tabell 7 samt i figur 1 och figur 2.

Tabell 7. Sammanfattning av effektanalysen i studie PX-171-009 på recidiverande multipelt myelom

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

KRd = Kyprolis, lenalidomid och dexametason; Rd = lenalidomid och dexametason; PFS = progressionsfri överlevnad; HR = riskkvot; CI = konfidensintervall; OS = total överlevnad; ORR = total responsfrekvens; sCR = stringent komplett respons; CR = komplett respons; VGPR = mycket bra partiell respons; PR = partiell respons; IMWG = *International Myeloma Working Group*; EBMT = *European society for blood and marrow transplantation*

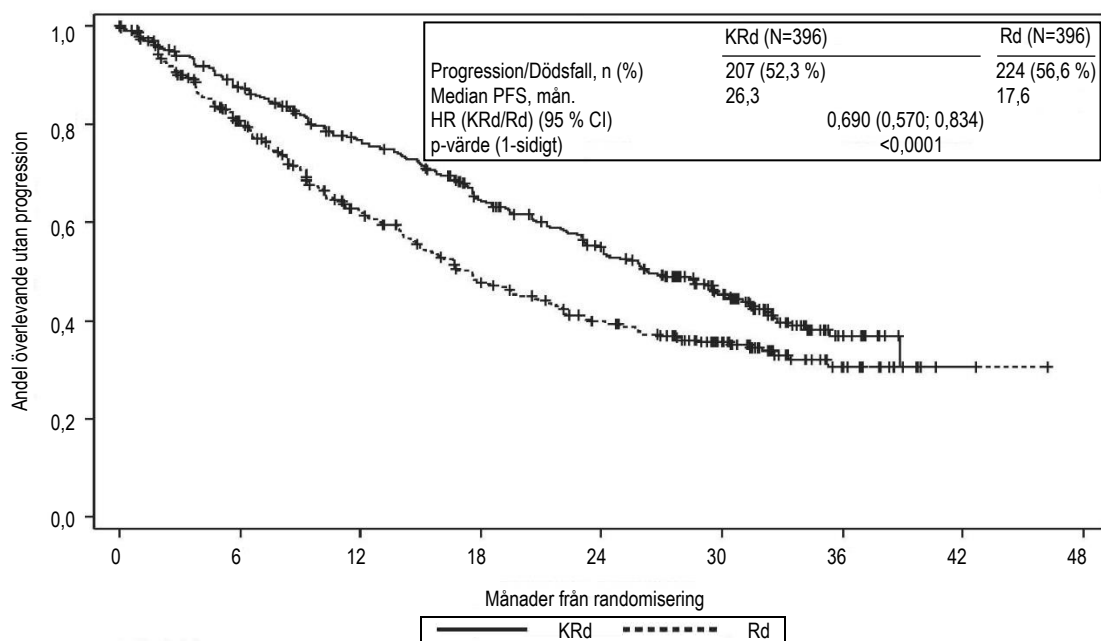
^a. Fastställdes av en oberoende granskningskommitté med standardiserade objektiva IMWG/EBMT-responskriterier.

^b. Statistiskt signifikant.

Patienter som fick Kyprolis, lenalidomid och dexametason (KRd) uppvisade bättre progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med dem som fick lenalidomid och dexametason (Rd), (HR = 0,69, med ensidigt p-värde < 0,0001), vilket motsvarar 45 % förbättring av PFS eller 31 % riskminskning, fastställt med standardiserade objektiva IMWG/EBMT-responskriterier av en oberoende granskningskommitté (IRC).

PFS-nytta med KRd observerades konsekvent i samtliga undergrupper, vilket innefattar patienter ≥ 75 år (N = 96), patienter med genetiska mutationer med hög risk (N = 100) eller okänd risk (N = 375) och patienter med kreatininclearance vid studiestart på 30 - < 50 ml/min (N = 56).

Figur 1. Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad vid recidiverande multipelt myelom^a



Antal individer med risk:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
KRd	396	332	279	222	179	112	24	1	
Rd	396	287	206	151	117	72	18	1	

GRH0167SV-v1

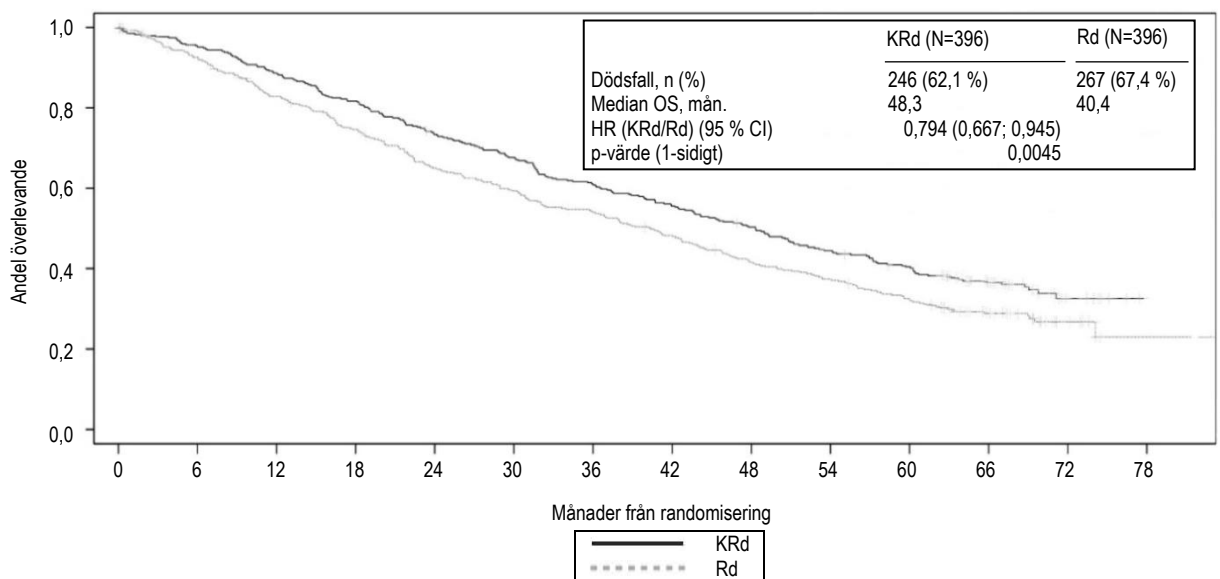
KRd = Kyprolis, lenalidomid och dexametason; Rd = lenalidomid och dexametason; PFS = progressionsfri överlevnad; HR = riskkvot; CI = konfidensintervall; IMWG = *International Myeloma Working Group*; EBMT = *European society for blood and marrow transplantation*; mån. = månader

Obs! Utfall för respons och progression fastställdes med hjälp av standardiserade objektiva IMWG/EBMT-responskriterier.

^a. Studie PX-171-009

En planerad analys av total överlevnad (OS) utfördes efter 246 dödsfall i KRd-armen och 267 dödsfall i Rd-armen. Mediantiden för uppföljningen var omkring 67 månader. En statistiskt signifikant fördel med avseende på total överlevnad observerades hos patienter i KRd-armen jämfört med patienterna i Rd-armen. Patienterna i KRd-armen uppvisade 21 % sänkt risk för dödsfall jämfört med dem i Rd-armen (HR = 0,79; 95 % CI: 0,67, 0,95; p-värde = 0,0045). Median OS var 7,9 månader längre för patienter i KRd-armen jämfört med dem i Rd-armen (se tabell 7 och figur 2).

Figur 2. Kaplan-Meier-kurva av en analys av total överlevnad vid recidiverande multipelt myelom^a



Antal individer med risk:

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

KRd = Kyprolis, lenalidomid och dexametason; Rd = lenalidomid och dexametason; OS = total överlevnad; HR = riskkvot; CI = konfidensintervall; mån. = månader

^a. Studie PX-171-009

Patienter som behandlades med KRd rapporterade bättre övergripande hälsostatus med högre poäng för övergripande hälsostatus/livskvalitet (QoL) jämfört med Rd under 18 behandlingscykler (ej multiplicitetsjusterat ensidigt p-värde = 0,0001) mätt med EORTC QLQ-C30, ett validerat mätinstrument för multipelt myelom.

Kyprolis i kombination med dexametason för behandling av patienter med recidiverande multipelt myelom – studie 2011-003 (ENDEAVOR)

Säkerhet och effekt för Kyprolis utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas 3 av Kyprolis plus dexametason (Kd) jämfört med bortezomib plus dexametason (Vd). Totalt 929 patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom som tidigare hade genomgått 1 till 3 behandlingslinjer rekryterades och randomiserades (464 i Kd-armen, 465 i Vd-armen).

Studien utvärderade Kyprolis vid en initial dos på 20 mg/m², vilken ökades till 56 mg/m² på dag 8 i cykel 1 och administrerades som en 30 minuter lång infusion två gånger per vecka i 3 av 4 veckor fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Patienterna som randomiserades till Vd-armen fick bortezomib antingen intravenöst (n = 108) eller subkutant (n = 357). Patienter med följande uteslöts från studien: kreatininclearance < 15 ml/min, hjärtsvikt i NYHA-klass III till IV, myokardinfarkt inom de senaste 4 månaderna eller de med vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) < 40 %. Studiens urvalskriterier tillät rekrytering av patienter som tidigare hade behandlats med carfilzomib (n = 3) eller bortezomib (n = 502) så länge som patienterna hade uppvisat åtminstone partiell respons (PR) vid den tidigare behandlingen med proteasomhämmare, inte hade avbrutit behandlingen med proteasomhämmare på grund av toxicitet och som inte hade behandlats med proteasomhämmare inom de senaste 6 månaderna.

Demografi och parametrar vid studiestart för studie 2011-003 var välmatchade mellan de två armarna, inklusive tidigare behandling med bortezomib (54 %), tidigare behandling med lenalidomid (38 %), lenalidomidrefraktära (25 %) ålder (65 år, intervall 30-89 år), kön (51 % män), ECOG-funktionsstatus (45 % med funktionsstatus 1), genetiska högriskmutationer innefattande de genetiska subtyperna

t(4;14) eller t(14;16) hos 10 % eller mer av de screenade plasmacellerna, eller deletion 17p i ≥ 20 % av plasmacellerna (23 %), genetiska mutationer av okänd risk, vilket innefattade försökspersoner med resultat som inte samlades in eller inte analyserades (9 %) samt sjukdom i ISS-stadium III vid studiestart (24 %).

Resultaten från studie 2011-003 sammanfattas i tabell 8.

Tabell 8. Sammanfattning av effektanalysen i studie 2011-003 på recidiverande multipelt myelom

	Kd-arm (N = 464)	Vd-arm (N = 465)
PFS månader median (95 % CI) ^a	18,7 (15,6; NE)	9,4 (8,4; 10,4)
HR (95 % CI); ensidigt p-värde ^b	0,533 (0,44; 0,65); < 0,0001	
Total överlevnad månader median (95 % CI)	47,6 (42,5; NE)	40,0 (32,6; 42,3)
HR (95 % CI); ensidigt p-värde ^b	0,791 (0,65; 0,96); 0,010	
ORR n (%) ^{a, c}	357 (76,9)	291 (62,6)
≥ CR ^d	58 (12,5)	29 (6,2)
≥ VGPR ^e	252 (54,3)	133 (28,6)
95 % CI av ORR	72,8, 80,7	58,0, 67,0
Ensidigt p-värde ^b	< 0,0001	

Kd = Kyprolis plus dexametason; Vd = bortezomib och dexametason; CI = konfidensintervall; NE = ej uppskattningsbart; HR = Riskkvot; ORR = total responsfrekvens; CR = komplett respons; VGPR = mycket bra partiell respons

^a. Dessa effektmått fastställdes av en oberoende granskningskommitté

^b. Statistiskt signifikant.

^c. Total respons definieras som att uppnå bästa totala respons för PR, VGPR, CR eller sCR

^d. Statistiskt signifikant, ensidigt p-värde = 0,0005

^e. Statistiskt signifikant, ensidigt p-värde = 0,0001

Studien visade signifikant förbättring av PFS för patienter i Kd-armen jämfört med dem i Vd-armen (HR: 0,53; 95 % CI: 0,44; 0,65 [p-värde < 0,0001]) (se figur 3).

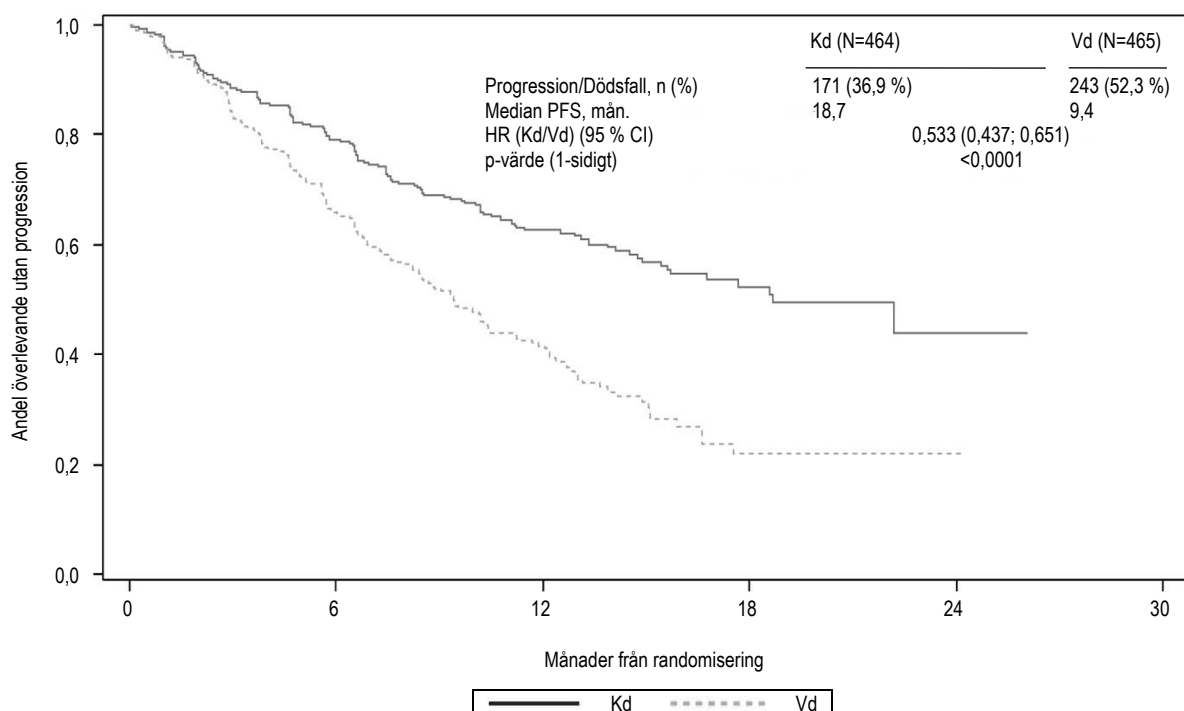
Liknande PFS-resultat observerades för patienter som tidigare hade behandlats med bortezomib (HR 0,56; 95 % CI: 0,44; 0,73) och patienter som inte hade behandlats med bortezomib (HR 0,48; 95 % CI: 0,36; 0,66).

De positiva PFS-resultaten med Kd observerades konsekvent i samtliga subgrupper, inklusive patienter ≥ 75 år (n = 143), patienter med genetiska högriskmutationer (n = 210) och patienter med kreatininclearance på 30 - < 50 ml/min vid behandlingsstarten (n = 128).

Hos patienter som tidigare hade behandlats med bortezomib (54 %) var median-PFS 15,6 månader i Kd-armen jämfört med 8,1 månader i Vd-armen (HR = 0,56; 95 % CI: 0,44; 0,73), ORR var 71,2 % jämfört med 60,3 %.

Hos patienter som tidigare hade behandlats med lenalidomid (38 %) var median-PFS 12,9 månader i Kd-armen jämfört med 7,3 månader i Vd-armen (HR = 0,69; 95 % CI: 0,52; 0,92), ORR var 70,1 % jämfört med 59,3 %. Hos patienter som var refraktära mot lenalidomid (25 %) var median-PFS 8,6 månader i Kd-armen jämfört med 6,6 månader i Vd-armen (HR = 0,80; 95 % CI: 0,57; 1,11), ORR var 61,9 % jämfört med 54,9 %.

Figur 3. Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad fastställd av den oberoende granskningskommittén (ITT-population) studie 2011-003



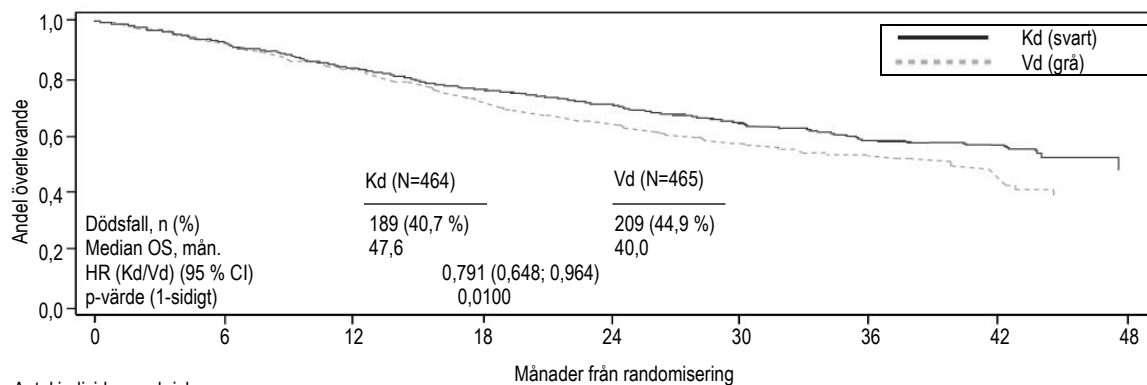
Antal individer med risk:

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

Kd = Kyprolis plus dexametason; Vd = bortezomib plus dexametason; PFS = progressionsfri överlevnad; mån. = månader; HR = riskkvot; CI = konfidensintervall

En i förväg planerad andra interimanalys över total överlevnad (OS) utfördes efter 189 dödsfall i Kd-armen och 209 dödsfall i Vd-armen. Vid tidpunkten för analysen hade 80 % av de fall som krävdes för slutanalysen registrerats. Mediantiden för uppföljningen var ungefär 37 månader. En statistiskt signifikant fördel i total överlevnad observerades för patienter i Kd-armen jämfört med patienterna i Vd-armen (HR = 0,791; 95 % CI; 0,65, 0,96; p-värde = 0,010) (se figur 4).

Figur 4. Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad i studie 2011-003 på recidiverande multipelt myelom



Antal individer med risk:

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

Kd = Kyprolis plus dexametason; Vd = bortezomib plus dexametason; OS = total överlevnad; mån. = månader; HR = riskkvot; CI = konfidensintervall

Kyprolis i kombination med daratumumab och dexametason för behandling av patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom – studie 20160275 (CANDOR)

Säkerhet och effekt för Kyprolis utvärderades i en randomiserad, öppen multicenter- och överlägsenhetsstudie i fas 3 av Kyprolis med daratumumab plus dexametason (KdD) jämfört med Kyprolis plus dexametason (Kd). Totalt 466 patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom som tidigare hade genomgått 1 till 3 behandlingslinjer rekryterades och randomiserades i en 2:1-randomisering (312 i KdD-armen och 154 i Kd-armen).

I KdD- och Kd-armarna utvärderades Kyprolis vid en startdos på 20 mg/m², vilken ökades till 56 mg/m² på dag 8 i cykel 1 och administrerades som en 30 minuter lång infusion två gånger per vecka i 3 av 4 veckor.

Patienter som hade följande undantogs från studien: känd måttlig eller svår ihållande astma under de senaste 2 åren, känd kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) med en FEV1 < 50 % av predikterat normalvärde och aktiv hjärtsvikt.

Demografi och parametrar vid studiestart var i allmänhet likvärdiga mellan de två armarna, däribland kön (57,5 % män), ras (78,5 % vita försökspersoner), ålder (64 år, intervall 29–84 år), tidigare behandling med bortezomib (90 %), bortezomibrefraktäritet (29 %), genetiska högriskmutationer innefattande de genetiska subtyperna t(4; 14), t(14; 16) eller deletion 17p (16 %) och genetiska mutationer av okänd risk som innefattade försökspersoner utan färdiga resultat, med misslyckade resultat eller med resultat av otillräcklig kvantitet (51 %). En mindre andel försökspersoner var ≥ 75 år i KdD-armen (9,0 %) än i Kd-armen (14,3 %). Patienterna hade i median erhållit 2,0 tidigare behandlingslinjer (intervall 1 till 4). En högre andel av patienterna i KdD-armen var tidigare transplanterade (62,5 %) jämfört med Kd-armen (48,7 %). Endast 1 patient i KdD-armen hade fått tidigare behandling med monoklonala antikroppar riktade mot CD38.

Resultaten från studie 20160275 sammanfattas i tabell 9 samt i figur 5 och figur 6.

Tabell 9. Sammanfattning av effektanalysen i studie 20160275

	KdD-arm (n = 312)	Kd-arm (n = 154)
PFS månader median (95 % CI) ^a	NE (NE; NE)	15,8 (12,1; NE)
HR (95 % CI); ensidigt p-värde ^b	0,630 (0,464; 0,854); 0,0014	
ORR (%) (95 % CI) ^{a, c}	84,3 (79,8; 88,1)	74,7 (67,0; 81,3)
Responskategori, n (%)		
n med respons	263	115
CR	89 (28,5)	16 (10,4)
MRD[-]CR	43 (13,8)	5 (3,2)
VGPR	127 (40,7)	59 (38,3)
PR	47 (15,1)	40 (26,0)
Oddsquot	1,925 (1,184; 3,129)	
Ensidigt p-värde ^b	0,0040	
MRD[-]CR vid 12 månader	12,5 (9,0; 16,7)	1,3 (0,2; 4,6)
Oddsquot	11,329 (2,703; 47,476)	
Ensidigt p-värde ^b	< 0,0001	

KdD = Kyprolis plus dexametason och daratumumab; Kd = Kyprolis plus dexametason; CI = konfidensintervall; NE = ej uppskattningsbart; HR = riskkvot; ORR = total responsfrekvens; CR = komplett respons;

VGPR = mycket bra partiell respons; MRD[-]CR = komplett respons och ingen minimal kvarvarande sjukdom (MRD negativ)

^a. Dessa effektmått fastställdes av en oberoende granskningskommitté med hjälp av IMWG-responskriterierna.

^b. Statistiskt signifikant.

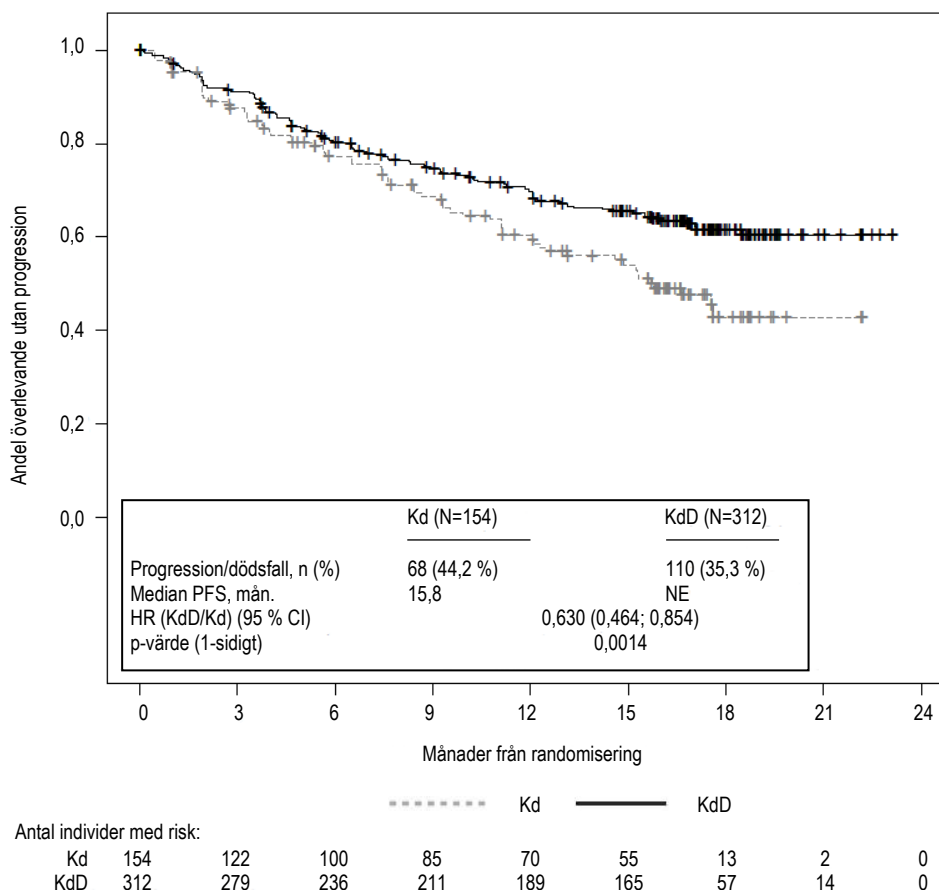
^c. Total respons (ORR) definieras som att uppnå bästa totala respons för PR, VGPR och CR, eller bättre.

Under prövningen påvisades en förbättring av PFS i KdD-armen jämfört med Kd-armen (riskkvot [HR] = 0,630; 95 % CI: 0,464, 0,854; p = 0,0014), vilket representerar en 37-procentig minskning av risken för sjukdomsprogression eller dödsfall för patienterna som behandlades med KdD. Vid tidpunkten för den primära PFS-analysen gick det inte att beräkna median-PFS för KdD-armen. Median-PFS för Kd-armen var 15,8 månader.

Hos patienter som tidigare hade behandlats med lenalidomid (42,3 %) var median-PFS NE i KdD-armen jämfört med 12,1 månader i Kd-armen (HR = 0,52; 95 % CI: 0,34; 0,80), ORR var 78,9 % kontra 74,3 % (OR = 1,29; 95 % CI: 0,65; 2,54) och MRD[-]CR vid 12 månader var 11,4 % kontra 0,0 % (OR = NE, 95 % CI: NE; NE). Hos patienter som var refraktära mot lenalidomid (33 %) var median-PFS NE i KdD-armen jämfört med 11,1 månader i Kd-armen (HR = 0,45; 95 % CI: 0,28; 0,74), ORR var 79,8 % jämfört med 72,7 % (OR = 1,48; 95 % CI: 0,69; 3,20) och MRD[-]CR vid 12 månader 13,1 % kontra 0,0 % (OR = NE, 95 % CI: NE; NE).

Begränsade data finns tillgängliga för äldre patienter (≥ 75 år). Totalt 43 patienter över 75 år rekryterades till studie 20160275 (25 patienter i KdD-armen och 18 patienter i Kd-armen). En HR på 1,459 (95 % CI: 0,504; 4,223) i PFS observerades. Risken för dödliga behandlingsrelaterade biverkningar var högre bland försökspersoner ≥ 65 år (se avsnitt 4.8). KdD ska användas med försiktighet hos patienter ≥ 75 år efter noggrann övervägning av den potentiella nyttan/risken på individuell basis.

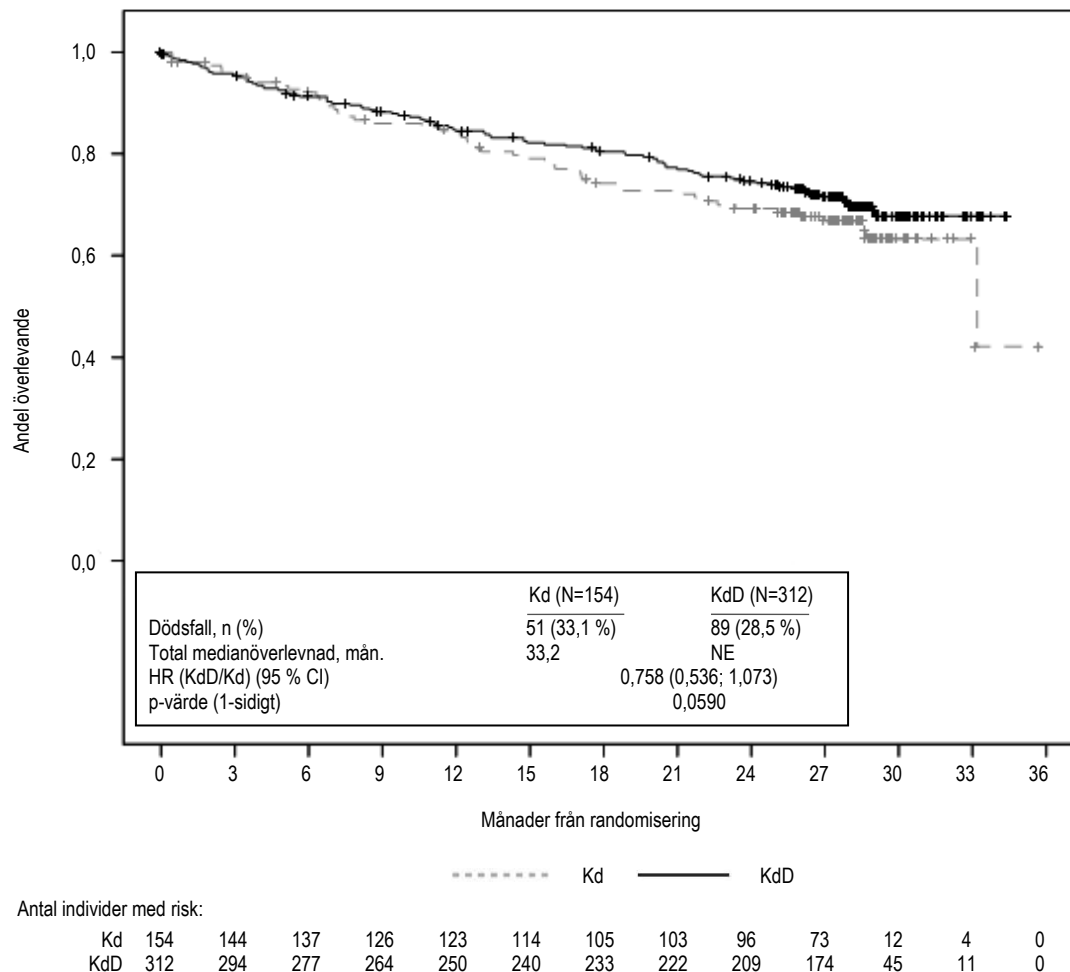
Figur 5. Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad (ITT-population) fastställd med IRC-studie 20160275



ORR var 84,3 % för patienterna i KdD-armen och 74,7 % i Kd-armen (se tabell 9). Mediantiden till respons gick inte att beräkna för KdD-armen och var 16,6 månader (13,9; NE) för Kd-armen. Mediantid till respons var 1,0 (1; 14) månader för KdD-armen och 1,0 (1; 10) månader för Kd-armen.

En i förväg planerad interimanalys över total överlevnad (OS) utfördes ungefär 36 månader efter rekryteringen av den första försökspersonen. Mediantiden för uppföljningen var ungefär 28 månader. Data över total överlevnad (se figur 6) var inte redo vid tidpunkten för analysen, men det fanns en trend mot längre total överlevnad i KdD-armen jämfört med i Kd-armen.

Figur 6. Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad i studie 20160275



Kyprolis som monoterapi hos patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom

Ytterligare klinisk erfarenhet har erhållits från Kyprolis i monoterapi hos patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom. Studie PX-171-011 var en öppen, randomiserad fas 3-studie (N = 315; exponering för ≥ 3 tidigare behandlingsregimer krävdes). Patienterna som rekryterades till studie PX-171-011 hade tidigare behandlats i större omfattning och hade lägre organ- och benmärgsfunktion jämfört med de som rekryterades till studie PX-171-009. PX-171-011 utvärderade Kyprolis i monoterapi jämfört med en kontrollarm (kortikosteroider och cyklofosamid). Studien uppfyllde inte det primära effektmåttet, som var att visa att Kyprolis i monoterapi var överlägset den aktiva kontrollarmen vad avser total överlevnad (HR = 0,975 [95 % CI: 0,760; 1,249]). PX-171-003A1 var en enarmad fas 2-studie (N = 266; exponering för ≥ 2 tidigare behandlingsregimer krävdes), vilken uppfyllde det primära effektmåttet avseende IRC-bedömd ORR (22,9 %).

Hjärtats elektrofysiologi

En utvärdering av möjliga effekter av carfilzomib på hjärtats funktion utfördes genom analys medelst blindad centraliserad granskning av EKG-tripletter från 154 försökspersoner med långt framskridna tumörsjukdomar, däribland multipelt myelom. Effekten av carfilzomib på hjärtats repolarisering mätt med QT-intervall med Fridericias korrigering (QTcF-intervall) och analys av förhållandet mellan koncentration och QTc ger inga tydliga signaler om eventuella dosrelaterade effekter. Den övre gränsen för det ensidiga 95 %-konfidensintervallet (CI) för förutsagd effekt på QTcF vid C_{\max} var 4,8 msek. Med Bazetts korrigering (QTcB-intervall) var det övre gränsvärdet 5,9 msek för ett ensidigt 95 %-konfidensintervall (CI) för förutsagd effekt på QTcB vid C_{\max} .

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Kyprolis för alla grupper av den pediatrika populationen för multipelt myelom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

C_{\max} och AUC efter en 2 till 10 minuter lång intravenös infusion på 27 mg/m^2 var $4\,232 \text{ ng/ml}$ respektive $379 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$. Efter upprepad dosering av Kyprolis vid 15 och 20 mg/m^2 var den systemiska exponeringen (AUC) och halveringstiden ungefär densamma på dag 1 och 15 eller 16 i cykel 1, vilket tyder på att det inte förekom någon systemisk ackumulering av carfilzomib. Vid doser mellan 20 och 56 mg/m^2 förelåg en dosberoende ökning av exponeringen.

En 30 minuter lång infusion ledde till en liknande halveringstid och AUC men till 2 till 3 gånger lägre C_{\max} jämfört med det som observerades med en 2 till 10 minuter lång infusion av samma dos. Efter en 30 minuters infusion av dosen 56 mg/m^2 var AUC ($948 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$) omkring 2,5 gånger den som observerades vid dosnivån 27 mg/m^2 och C_{\max} ($2\,079 \text{ ng/ml}$) var lägre än den för 27 mg/m^2 givet som en 2 till 10 minuter lång infusion.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen vid jämvikt för en dos på 20 mg/m^2 carfilzomib var 28 l. När bindningen av carfilzomib till humana plasmaproteiner testades *in vitro* var den i genomsnitt 97 % över koncentrationsintervallet 0,4 till 4 mikromolar.

Metabolism

Carfilzomib metaboliserades snabbt och i hög grad. De övervägande metaboliterna som identifierades i human plasma och urin, och som genererades *in vitro* av humana hepatocyter, var peptidfragment och diolen av carfilzomib, vilket tyder på att peptidasklyvning och epoxidhydrolys var de huvudsakliga metabolismvägarna. Cytokrom P450-medierade mekanismer hade endast en mindre roll i den totala carfilzomibmetabolismen. Metaboliterna har ingen känd biologisk aktivitet.

Eliminering

Efter intravenös administrering av doser $\geq 15 \text{ mg/m}^2$ utsöndrades carfilzomib snabbt från den systemiska cirkulationen med en halveringstid på ≤ 1 timme på dag 1 i cykel 1. Systemiskt clearance varierade från 151 till 263 l/timme och överskred det hepatiska blodflödet, vilket tyder på att carfilzomib i huvudsak utsöndrades extrahepatiskt. Carfilzomib elimineras primärt via metabolism med efterföljande utsöndring av metaboliterna i urin.

Särskilda populationer

Farmakokinetiska populationsanalyser tyder på att ålder, kön och etnicitet inte har någon effekt på carfilzomibs farmakokinetik.

Nedsatt leverfunktion

I en farmakokinetisk studie utvärderades 33 patienter med recidiverande eller progredierande långt framskridna tumörsjukdomar (fasta tumörer; n = 31, eller hematologiska tumörsjukdomar; n = 2) med normal leverfunktion (bilirubin \leq övre normala gränsvärdet [ULN]; aspartataminotransferas [ASAT] \leq ULN, n = 10), lindrigt nedsatt leverfunktion (bilirubin $> 1-1,5 \times$ ULN eller ASAT $>$ ULN, men bilirubin \leq ULN, n = 14), eller måttligt nedsatt leverfunktion (bilirubin $> 1,5-3 \times$ ULN; oavsett ASAT, n = 9). Carfilzomibs farmakokinetik har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (bilirubin $> 3 \times$ ULN, oavsett ASAT). Kyprolis, som monoterapi, administrerades intravenöst under 30 minuter vid 20 mg/m² på dag 1 och 2, samt vid 27 mg/m² på dag 8, 9, 15 och 16 i cykel 1. Om patienterna tolererade dosen fick de 56 mg/m² från och med cykel 2. Leverfunktionen vid baslinjen hade inte någon markant effekt på den totala systemiska exponeringen (AUC_{last}) för carfilzomib efter en bolusdos eller upprepad dosering (geometrisk medelkvot för AUC_{last} vid dosen 27 mg/m² i cykel 1, dag 16, för patienter med lindrigt och måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion var 144,4 % respektive 126,1 %; vid dosen 56 mg/m² i cykel 2, dag 1, var den 144,7 % respektive 121,1 %). Hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion vid baslinjen, vilka samtliga hade fasta tumörer, var incidensen för avvikande leverfunktion, biverkningar \geq grad 3 och allvarliga biverkningar högre jämfört med patienter med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Carfilzomibs farmakokinetik studerades i två studier med syfte att undersöka effekten av nedsatt njurfunktion.

Den första studien utfördes på 50 patienter med multipelt myelom och normal njurfunktion (CrCL > 80 ml/min, n = 12), lindrigt (CrCL 50-80 ml/min, n = 12), måttligt (CrCL 30-49 ml/min, n = 10) eller gravt (CrCL < 30 ml/min, n = 8) nedsatt njurfunktion samt patienter i dialys (n = 8). Kyprolis, som monoterapi, administrerades intravenöst under 2 till 10 minuter vid doser på upp till 20 mg/m². Farmakokinetiska data samlades in från patienterna efter dosen på 15 mg/m² i cykel 1 och efter dosen på 20 mg/m² i cykel 2. Den andra studien utfördes på 23 patienter med recidiverande multipelt myelom och kreatininclearance ≥ 75 ml/min (n = 13) samt patienter med terminal njursjukdom (ESRD) i dialys (n = 10). Farmakokinetiska data samlades in från patienterna efter en dos på 27 mg/m² som en 30 minuter lång infusion på dag 16 i cykel 1 och efter dosen på 56 mg/m² dag 1 i cykel 2.

Resultaten från båda studierna visar att njurfunktionen inte hade någon markant effekt på exponeringen av carfilzomib efter en singeldos eller efter upprepad dosering. Den geometriska medelkvoten för AUC_{last} vid dosen 15 mg/m² på dag 1 i cykel 1 till patienter med lindrig, måttlig eller gravt nedsatt njurfunktion samt patienter i dialys jämfört med patienter med normal njurfunktion var 124,36 %, 111,07 %, 84,73 % respektive 121,72 %. Den geometriska medelkvoten för AUC_{last} vid doserna 27 mg/m² på dag 16 i cykel 1 och 56 mg/m² på dag 1 i cykel 2 till ESRD-patienter jämfört med patienter med normal njurfunktion var 139,72 % respektive 132,75 %. I den första studien var halten M14-metabolit, ett peptidfragment och den vanligaste metaboliten i blodcirkulationen, 2 till 3 gånger högre hos patienter med måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion, och 7 gånger högre hos patienter som krävde dialys (baserat på AUC_{last}). I den andra studien var exponeringen för M14 högre (ungefär 4-faldig) hos patienter med ESRD än hos patienter med normal njurfunktion. Denna metabolit har ingen känd biologisk aktivitet. Allvarliga biverkningar relaterade till försämrad njurfunktion var vanligare hos patienter med njurdysfunktion vid baslinjen (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Carfilzomib orsakade kromosomskador i ett *in vitro*-test på lymfocyter från perifert blod. Carfilzomib var inte mutagen *in vitro* i Ames test och orsakade inte kromosomskada *in vivo* i ett mikrokärntest i musbenmärg.

Apor som fick en enstaka intravenös bolusinjektion carfilzomib vid 3 mg/kg (vilket motsvarar 36 mg/m² och liknar den rekommenderade dosen till människa på 27 mg/m² baserat på kroppsytan) drabbades av hypotoni, ökad hjärtfrekvens och förhöjda serumnivåer av troponin T. Upprepad administrering av intravenösa bolusinjektioner av carfilzomib vid ≥ 2 mg/kg/dos till råttor och 2 mg/kg/dos till apor med dosscheman som liknar de som används kliniskt ledde till mortalitet på grund av toxicitet i följande system: hjärta-kärl (hjärtsvikt, hjärtfibros, vätskeansamling i hjärtsäcken, hjärtblödning/degeneration), magtarmkanalen (nekros/blödning), njurarna (glomerulonefropati, tubulärnekros, dysfunktion), och lungorna (blödning/inflammation). Dosen på 2 mg/kg/dos till råttor motsvarar omkring halva den rekommenderade dosen till människa på 27 mg/m² baserat på kroppsytan. Den högsta icke-allvarligt toxiska dosen på 0,5 mg/kg hos apor ledde till interstitiell njurinflammation tillsammans med tendenser till glomerulopati och lindrig hjärtinflammation. Dessa resultat rapporterades vid 6 mg/m², vilket är lägre än den rekommenderade dosen på 27 mg/m² till människa.

Inga fertilitetsstudier med carfilzomib har utförts. Det observerades inga reproduktionseffekter under 28 dagars upprepad dosering i toxicitetsstudier på råttor och apor och inte heller i 6 månader (råttor) och 9 månader (apor) långa allmäntoxicitetsstudier. Carfilzomib orsakade toxicitet hos embryon och foster hos dräktiga kaniner vid doser som var lägre än hos patienter som fick den rekommenderade dosen. Carfilzomib som administrerades till dräktiga råttor under organogenesen var inte teratogen vid doser upp till 2 mg/kg/dag, vilket är ungefär hälften av den rekommenderade dosen till människa på 27 mg/m² baserat på kroppsytan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Betadex-sulfobutyleter-natrium
Vattenfri citronsyra (E330)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Kyprolis pulver till infusionsvätska, lösning, får inte blandas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion.

6.3 Hållbarhet

Pulver i injektionsflaska (oöppnad)

3 år.

Rekonstituerad lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet för den rekonstituerade lösningen i injektionsflaskan, sprutan eller infusionspåsen har visats i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C eller i 4 timmar vid 25 °C. Tiden från rekonstituering till administrering får inte överstiga 24 timmar.

Med tanke på risken för mikrobiologisk tillväxt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och -förhållandena för den färdigberedda lösningen användarens ansvar och får inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C-8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kyprolis 10 mg pulver till infusionsvätska, lösning

10 ml injektionsflaska av klart typ I-glas, försluten med en fluorpolymerlaminerad elastomerpropp och en aluminiumförsegling med ett ljusblått snäpplock av plast.

Kyprolis 30 mg pulver till infusionsvätska, lösning

30 ml injektionsflaska av klart typ I-glas, försluten med en fluorpolymerlaminerad elastomerpropp och en aluminiumförsegling med ett orange snäpplock av plast.

Kyprolis 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning

50 ml injektionsflaska av klart typ I-glas, försluten med en fluorpolymerlaminerad elastomerpropp och en aluminiumförsegling med ett lila snäpplock av plast.

Förpackningsstorlekar med en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna försiktighetsåtgärder

Carfilzomib är ett cytotoxiskt ämne. Därför ska försiktighet iaktas vid hantering och beredning av Kyprolis. Användning av handskar och annan skyddsutrustning rekommenderas.

Rekonstituering och förberedelser för intravenös administrering

Injektionsflaskorna med Kyprolis innehåller inga antimikrobiella konserveringsmedel och de är endast avsedda för engångsbruk. Korrekt aseptisk teknik måste iaktas.

Den rekonstituerade lösningen innehåller carfilzomib i en koncentration av 2 mg/ml. Läs de fullständiga beredningsanvisningarna före rekonstitueringen:

1. Beräkna dosen (mg/m²) och antalet Kyprolis-injektionsflaskor som krävs med utgångspunkt från patientens kroppsytan vid behandlingsstart. Patienter som har en större kroppsytan än 2,2 m² ska få en dos som baseras på en kroppsytan på 2,2 m². Det krävs inga dosjusteringar för viktförändringar ≤ 20 %.
2. Ta fram injektionsflaskan från kylen precis innan den ska användas.
3. Använd endast en 21-gauge-nål eller en nål med högre gauge-tal (utvändig diameter på 0,8 mm eller mindre). Rekonstituera varje injektionsflaska aseptiskt genom att långsamt injicera 5 ml (för 10 mg injektionsflaska), 15 ml (för 30 mg injektionsflaska) eller 29 ml (för 60 mg injektionsflaska) sterilt vatten för injektion genom proppen och rikta vätskan mot INSIDAN AV INJEKTIONSFLASKANS VÄGG för att minimera skumbildning.

4. Snurra flaskan försiktigt och/eller vänd den långsamt upp och ned i omkring 1 minut eller tills pulvret är helt upplöst. FÅR EJ SKAKAS. Om det bildas skum ska injektionsflaskan få stå tills skummet har lagt sig (omkring 5 minuter) och lösningen är klar.
5. Kontrollera lösningen visuellt för partiklar och missfärgning innan den ska administreras. Den rekonstituerade produkten ska vara klar, färglös till något gulaktig och ska inte administreras om någon missfärgning eller partiklar observeras.
6. Kassera allt oanvänt läkemedel som finns kvar i injektionsflaskan.
7. Kyprolis kan administreras direkt via en intravenös infusion eller alternativt administreras via en infusionspåse. Det får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusinjektion.
8. När administreringen ska göras via en infusionspåse, använd endast en 21-gauge-nål eller en nål med högre gauge-tal (utvändig diameter på 0,8 mm eller mindre). Dra upp den beräknade dosen från injektionsflaskan och späd i en 50 eller 100 ml infusionspåse som innehåller 5 % glukoslösning för injektion.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 november 2015
Datum för den senaste förnyelsen: 25 juni 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Kyprolis 10 mg pulver till infusionsvätska, lösning
carfilzomib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 10 mg carfilzomib.
Efter rekonstituering innehåller 1 ml lösning 2 mg carfilzomib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: betadex-sulfobutyleter-natrium, vattenfri citronsyra (E330), natriumhydroxid. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning.
1 injektionsflaska

5. ADMINSTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.
Enbart för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel ska kasseras enligt lokala anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1060/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kyprolis 10 mg pulver till infusionsvätska, lösning
carfilzomib
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Kyprolis 30 mg pulver till infusionsvätska, lösning
carfilzomib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 30 mg carfilzomib.
Efter rekonstituering innehåller 1 ml lösning 2 mg carfilzomib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Betadex-sulfobutyleter-natrium, vattenfri citronsyra (E330), natriumhydroxid. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning.
1 injektionsflaska

5. ADMINSTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.
Enbart för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel ska kasseras enligt lokala anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1060/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Kyprolis 30 mg pulver till infusionsvätska, lösning
carfilzomib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 30 mg carfilzomib.
Efter rekonstituering innehåller 1 ml lösning 2 mg carfilzomib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Betadex-sulfobutyleter-natrium, vattenfri citronsyra (E330), natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning.

5. ADMINSTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.
Enbart för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel ska kasseras enligt lokala anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1060/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Kyprolis 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning
carfilzomib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 60 mg carfilzomib.
Efter rekonstituering innehåller 1 ml lösning 2 mg carfilzomib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Betadex-sulfobutyleter-natrium, vattenfri citronsyra (E330), natriumhydroxid. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning.
1 injektionsflaska

5. ADMINSTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.
Enbart för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel ska kasseras enligt lokala anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1060/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Kyprolis 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning
carfilzomib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 60 mg carfilzomib.
Efter rekonstituering innehåller 1 ml lösning 2 mg carfilzomib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Betadex-sulfobutyleter-natrium, vattenfri citronsyra (E330), natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning.

5. ADMINSTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.
Enbart för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel ska kasseras enligt lokala anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1060/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Kyprolis 10 mg pulver till infusionsvätska, lösning
Kyprolis 30 mg pulver till infusionsvätska, lösning
Kyprolis 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning
carfilzomib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Kyprolis är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Kyprolis
3. Hur du använder Kyprolis
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kyprolis ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Kyprolis är och vad det används för

Kyprolis är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen carfilzomib.

Carfilzomib fungerar genom att blockera proteasomet. Proteasomet är ett system inuti cellerna som bryter ned proteiner som är skadade eller inte längre behövs. Cancerceller innehåller generellt sett större mängder onormala proteiner än friska celler och genom att förhindra att dessa proteiner i cancercellerna bryts ned, kan Kyprolis orsaka celldöd hos cancercellerna.

Kyprolis används för att behandla vuxna patienter med myelom som har fått minst en tidigare behandling mot denna sjukdom. Myelom är en cancerform som uppstår i plasmaceller (en typ av vit blodkropp).

Du kommer att få Kyprolis tillsammans med daratumumab och dexametason, med lenalidomid och dexametason, eller tillsammans med enbart dexametason. Daratumumab, lenalidomid och dexametason är andra läkemedel som används för att behandla myelom.

2. Vad du behöver veta innan du använder Kyprolis

Läkaren kommer att undersöka dig och gå igenom hela din tidigare sjukdomshistoria. Du kommer att övervakas noga under behandlingen. Innan du börjar med Kyprolis och under behandlingen kommer du att få lämna blodprover. Proverna används för att kontrollera att du har tillräckligt många blodkroppar och att levern och njurarna fungerar som de ska. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att kontrollera att du får tillräckligt med vätska.

Läs bipacksedeln för samtliga läkemedel som du tar i kombination med Kyprolis så att du förstår informationen som avser dessa läkemedel.

Använd inte Kyprolis om du är allergisk mot carfilzomib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Kyprolis om du har något av de tillstånd som anges nedan. Du kan behöva genomgå extra tester för att kontrollera att hjärtat, njurarna och levern fungerar som de ska.

- Hjärtproblem, om du t.ex. tidigare har haft bröstsmärta (kärlkramp), hjärtinfarkt eller, oregelbunden hjärtrytm, högt blodtryck, eller om du någon gång har använt någon hjärtmedicin.
- Lungproblem, om du t.ex. tidigare har haft andnöd vid vila eller aktivitet (dyspné).
- Njurproblem, om du t.ex. har njursvikt eller om du någon gång har fått dialys.
- Leverproblem, om du t.ex. tidigare har haft hepatit eller fettlever, eller om du någon gång har fått veta att din lever inte fungerar som den ska.
- Ovanliga blödningar, t.ex. om du väldigt lätt får blåmärken eller om det tar ovanligt lång tid innan det slutar blöda från en skada, t.ex. ett skärsår, eller inre blödningar såsom blodiga upphostningar, blodiga kräkningar, mörk tjärliknande avföring eller ljusrött blod i avföringen; eller blödningar i hjärnan som leder till plötsliga domningar eller förlamning i ena sidan av ansiktet, armar eller ben, plötslig kraftig huvudvärk, synproblem eller tal- eller sväljsvårigheter. Detta kan tyda på att du har för lågt antal blodplättar (celler som hjälper blodet att levra sig).
- Om du tidigare har haft blodproppar i venerna.
- Smärta eller svullnad i ben eller armar (vilket kan vara ett symtom på blodproppar i de djupliggande venerna i benen eller armarna), bröstsmärtor eller andnöd (vilket kan vara ett symtom på blodproppar i lungorna).
- Någon annan typ av sjukdom som du har varit inlagd på sjukhus för eller har fått läkemedel för.

Symtom som du ska vara uppmärksam på

Du måste vara uppmärksam på vissa symtom under tiden som du får Kyprolis för att minska risken för eventuella problem. Kyprolis kan förvärra vissa tillstånd och orsaka allvarliga biverkningar, vilka kan vara dödliga, t.ex. hjärtproblem, lungproblem, njurproblem, tumörllyssyndrom (ett livshotande tillstånd som uppträder när cancercellerna förstörs och släpper ut sitt innehåll i blodet), reaktioner på Kyprolisinfusionen (droppet), ovanliga blåmärken eller blödningar (däribland inre blödningar), blodproppar i venerna, leverproblem, vissa blodrelaterade tillstånd, eller ett neurologiskt tillstånd som kallas PRES (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom). Se ”Symtom som du ska vara uppmärksam på” i avsnitt 4.

Tala om för läkare om du har haft eller för närvarande har en hepatit B-infektion. Anledningen är att detta läkemedel kan orsaka att hepatit B-viruset åter aktiveras. Läkaren kommer att undersöka dig och leta efter tecken på denna infektion innan, under och en viss tid efter behandling med detta läkemedel. Tala omedelbart om för din läkare om du blir tröttare eller om huden eller ögonvitorna gulfärgas.

Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du vid någon tidpunkt under eller efter behandlingen drabbas av dimsyn, förlorad syn eller dubbelseende, talsvårigheter, svaghet i en arm eller ett ben, förändrad gång eller balansproblem, ihållande domningar, försämrad eller förlorad förmåga att minnas, minnesförlust eller förvirring. Dessa kan alla vara symtom på ett allvarligt och potentiellt livshotande tillstånd i hjärnan som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Om du har dessa symtom innan behandling med carfilzomib ska du tala om för läkare om symtomen förändras.

Andra läkemedel och Kyprolis

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det gäller även receptfria läkemedel som vitaminer eller naturläkemedel.

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du använder läkemedel som används för att förhindra graviditet, som p-piller eller andra hormonella preventivmedel, eftersom dessa kanske inte är lämpliga att använda tillsammans med Kyprolis.

Graviditet och amning

För kvinnor som använder Kyprolis

Använd inte Kyprolis om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Behandling med Kyprolis har inte utvärderats hos gravida kvinnor. Under tiden som du använder Kyprolis och i 30 dagar efter det att du har slutat med behandlingen ska du använda en lämplig preventivmetod för att säkerställa att du inte blir gravid. Tala med läkare eller sjuksköterska om lämpliga preventivmetoder.

Om du blir gravid under tiden som du använder Kyprolis ska du omedelbart meddela läkare eller sjuksköterska.

Använd inte Kyprolis om du ammar. Det är inte känt om Kyprolis går över i bröstmjölken.

Lenalidomid förväntas vara skadligt för det ofödda barnet. Eftersom Kyprolis ges i kombination med lenalidomid måste du följa det graviditetsförebyggande program som finns för detta läkemedel (se bipacksedeln för lenalidomid för information om att förebygga graviditet och rådgör med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska).

För män som använder Kyprolis

Under tiden som du använder Kyprolis och i 90 dagar efter det att du har slutat med behandlingen ska du använda kondom även om din partner är gravid.

Om din partner blir gravid under tiden som du använder Kyprolis eller inom 90 dagar efter det att du har slutat med behandlingen ska du omedelbart meddela läkare eller sjuksköterska.

Körförmåga och användning av maskiner

Under tiden som du behandlas med Kyprolis kan du drabbas av trötthet, yrsel, svimning och/eller blodtrycksfall. Detta kan försämra din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Framför inte fordon och använd inte maskiner om du har dessa symtom.

Kyprolis innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 37 mg natrium per 10 mg injektionsflaska. Detta motsvarar 1,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 109 mg natrium per 30 mg injektionsflaska. Detta motsvarar 5,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 216 mg natrium per 60 mg injektionsflaska. Detta motsvarar 11 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Kyprolis innehåller cyklodextrin

Detta läkemedel innehåller 500 mg cyklodextrin (sulfobutylbetadexnatrium) per 10 mg injektionsflaska. Detta motsvarar 88 mg/kg för en vuxen person som väger 70 kg.

Detta läkemedel innehåller 1 500 mg cyklodextrin (sulfobutylbetadexnatrium) per 30 mg injektionsflaska. Detta motsvarar 88 mg/kg för en vuxen person som väger 70 kg.

Detta läkemedel innehåller 3 000 mg cyklodextrin (sulfobutylbetadexnatrium) per 60 mg injektionsflaska. Detta motsvarar 88 mg/kg för en vuxen person som väger 70 kg.

3. Hur du använder Kyprolis

Du kommer att få Kyprolis av en läkare eller sjuksköterska. Dosen kommer att beräknas baserat på längd och vikt (din kroppsytta). Läkaren eller sjuksköterskan kommer att avgöra vilken dos Kyprolis du ska få.

Kyprolis kommer att ges som infusion (dropp) i en ven. Infusionen kan pågå i upp till 30 minuter. Kyprolis ges 2 dagar i rad, varje vecka i 3 veckor. Därefter följer en vecka utan behandling.

Varje 28-dagarsperiod är en behandlingscykel. Det betyder att du kommer att få Kyprolis på dag 1, 2, 8, 9, 15 och 16 i varje 28-dagarscykel. Doserna på dag 8 och 9 i varje cykel kommer att uteslutas från och med cykel 13 om du behandlas med Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason.

De flesta patienter kommer att behandlas så länge som sjukdomen förbättras eller förblir stabil. Men behandlingen med Kyprolis kan också komma att avbrytas om du drabbas av biverkningar som inte kan hållas under kontroll.

Tillsammans med Kyprolis kommer du också att få antingen lenalidomid och dexametason, daratumumab och dexametason eller enbart dexametason. Du kan också få andra läkemedel.

Om du har fått för stor mängd av Kyprolis

Eftersom du får detta läkemedel av en läkare eller sjuksköterska är det inte troligt att du kommer att få för mycket. Men om det skulle hända kommer läkaren att övervaka dig för biverkningar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Symtom som du ska vara uppmärksam på

Vissa biverkningar kan vara allvarliga. Kontakta omedelbart läkare om du får något av följande symtom:

- Bröstsmärta, andnöd eller svullna fötter, dessa kan vara symtom på hjärtproblem.
- Andningssvårigheter, däribland andnöd i vila eller aktivitet eller hosta, snabb andning, en känsla av att du inte får tillräckligt med luft, väsande andning eller hosta, dessa kan vara tecken på lungproblem.
- Mycket högt blodtryck, svår bröstsmärta, svår huvudvärk, förvirring, dimsyn, illamående och kräkningar, eller svår ångest, dessa kan vara tecken på ett tillstånd som kallas hypertensiv kris.
- Andnöd vid vardagsaktiviteter eller vid vila, oregelbundna hjärtslag, snabb puls, trötthet, yrsel och svimningsanfall, dessa kan vara tecken på ett tillstånd som kallas pulmonell hypertoni.
- Svullna fotleder, fötter eller händer, aptitförlust, mindre urin än normalt eller onormala blodprovssvar, dessa kan vara symtom på njurproblem eller njursvikt.
- En biverkning som kallas tumörlyssyndrom, vilket kan orsakas av snabb nedbrytning av tumörceller och som kan ge upphov till oregelbunden hjärtrytm, njursvikt eller onormala blodprovssvar.
- Feber, frossbrytningar, ledsmärta, muskelsmärta, ansiktsrodnad eller svullnad av ansikte, läppar, tunga och/eller hals som kan göra det svårt att andas och svälja (angioödem), svaghet, andnöd, lågt blodtryck, svimning, långsam puls, trånghets känsla i bröstet eller bröstsmärta, vilket kan vara en reaktion på infusionen.

- Ovanliga blåmärken eller blödningar, såsom ett skärsår som tar ovanligt lång tid att sluta blöda, eller inre blödningar såsom blodiga upphostningar, blodiga kräkningar, mörk tjärliknande avföring eller ljusrött blod i avföringen; eller blödningar i hjärnan som leder till plötsliga domningar eller förlamning i ena sidan av ansiktet, armar eller ben, plötslig kraftig huvudvärk, synproblem eller tal- eller sväljsvårigheter.
- Smärta eller svullnad i ben eller armar (vilket kan vara ett symptom på blodproppar i de djupliggande venerna i benen eller armarna), bröstsmärtor eller andnöd (vilket kan vara ett symptom på blodproppar i lungorna).
- Guldfärgning av huden och ögonvitorna (gulsot), buksmärta eller -svullnad, illamående eller kräkningar, vilket kan vara symptom på leverproblem, däribland leversvikt. Om du tidigare har haft en hepatit B-infektion kan behandling med detta läkemedel leda till att hepatit B-infektionen åter blir aktiv.
- Blödningar, blåmärken, svaghet, förvirring, feber, illamående, kräkningar och diarré och akut njursvikt, dessa kan vara tecken på en blodsjukdom som kallas trombotisk mikroangiopati.
- Huvudvärk, förvirring, krampanfall, synförlust och högt blodtryck (hypertoni), vilket kan vara symptom på ett neurologiskt tillstånd som kallas PRES (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom).

Andra eventuella biverkningar

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Allvarlig lunginfektion (lunginflammation)
- Luftvägsinfektioner
- Lågt antal blodplättar, vilket kan ge upphov till blåmärken eller blödningar (trombocytopeni)
- Lågt antal vita blodkroppar, vilket kan minska din förmåga att bekämpa infektioner och kan vara förknippat med feber
- Lågt antal röda blodkroppar (anemi), vilket kan orsaka trötthet och utmattningskänslor
- Förändrade blodprovsvärden (sänkta kaliumnivåer i blodet, förhöjda nivåer av kreatinin i blodet)
- Minskad aptit
- Sömnsvårigheter (insomni)
- Huvudvärk
- Domningar, stickningar eller minskad känsel i händer och/eller fötter
- Yrsel
- Högt blodtryck (hypertoni)
- Andnöd
- Hosta
- Diarré
- Illamående
- Förstoppning
- Kräkningar
- Magsmärta
- Ryggsmärta
- Ledvärk
- Smärta i armar, ben, händer eller fötter
- Muskelspasmer
- Feber
- Frossa
- Svullna händer, fötter eller fotleder
- Svaghetskänsla
- Trötthet (utmattning)

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Infusionsreaktioner
- Hjärtsvikt och hjärtproblem, däribland snabba, kraftiga eller oregelbundna hjärtslag

- Hjärtinfarkt
- Njurproblem, däribland njursvikt
- Blodproppar i venerna (djup ventrombos)
- En känsla av att vara för varm
- Blodproppar i lungorna
- Vätska i lungorna
- Väsande andning
- Allvarliga infektioner, däribland infektion i blodet (sepsis)
- Lunginfektion
- Leverproblem, däribland förhöjda levervärden i blodprovanalyser
- Influensaliknande symtom
- Återaktivering av vattkoppsvirus, vilket kan ge upphov till hudutslag och smärta (bältros)
- Urinvägsinfektion
- Hosta som också kan förekomma tillsammans med trånghetskänsla eller smärta i bröstet samt nästäppa (bronkit)
- Halsont
- Inflammation i näsa och svalg
- Rinnande näsa, nästäppa eller nysningar
- Virusinfektion
- Infektion i magen eller tarmarna (gastroenterit)
- Blödningar i magen eller tarmarna
- Förändrade blodprovsvärden (sänkta nivåer av natrium, magnesium, protein, kalcium eller fosfat i blodet, förhöjda nivåer av kalcium, urinsyra, kalium, bilirubin, c-reaktivt protein eller socker i blodet)
- Uttorkning
- Ångest
- Förvirring
- Dimsyn
- Grå starr
- Lågt blodtryck (hypotoni)
- Näsblödning
- Förändrad röst eller heshet
- Matsmältningsproblem
- Tandvärk
- Hudutslag
- Skelettsmärta, muskelsmärta, bröstsmärta
- Muskelsvaghet
- Värkande muskler
- Hudklåda
- Hudrodnad
- Ökad svettning
- Smärta
- Smärta, svullnad, irritation eller obehag vid injektionsstället
- Ringningar i öronen (tinnitus)
- Allmän sjukdomskänsla eller obehag

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Blödningar i lungorna
- Tjocktarmsinflammation orsakad av en bakterie som heter *Clostridium difficile*
- Allergiska reaktioner mot Kyprolis
- Multiorgansvikt
- Minskat blodflöde till hjärtat
- Blödningar i hjärnan
- Stroke

- Andningssvårigheter, snabb andning och/eller blåaktiga fingertoppar och läppar (andnödssyndrom)
- Svullnad i hjärtsäcken (hjärtsäcksinflammation) med symtom som smärta under bröstbenet, vilken ibland sprider sig till halsen och axlarna, ibland med feber
- Vätskeansamling i hjärtsäcken (perikardiell utgjutning) med symtom som bröstsmärta eller tryck över bröstet samt andnöd
- Blockering av gallflödet från levern (kolestas), vilket kan orsaka hudklåda, gulaktig hud, mycket mörk urin och mycket blek avföring
- Små hål (perforation) i matsmältningskanalen
- Cytomegalovirusinfektion
- Återaktivering av hepatit B-infektion (viral inflammation i levern)
- Inflammation i bukspottkörteln

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedlets säkerhet.

5. Hur Kyprolis ska förvaras

Kyprolis kommer att förvaras på apoteket.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskan och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Den färdigberedda produkten ska vara klar, färglös till något gulaktig och får inte administreras om någon missfärgning eller partiklar observeras.

Kyprolis är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är carfilzomib. En injektionsflaska innehåller 10 mg, 30 mg eller 60 mg carfilzomib. Efter beredning innehåller 1 ml lösning 2 mg carfilzomib.
- Övriga innehållsämnen är betadex-sulfobutyleter-natrium, vattenfri citronsyra (E330) och natriumhydroxid (se avsnitt 2 ”Kyprolis innehåller natrium”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kyprolis levereras i en injektionsflaska av glas som ett vitt till benvitt pulver till infusionsvätska, lösning, vilket löses upp innan det används. Den färdigberedda lösningen är en klar, färglös till svagt gul lösning.

En förpackning innehåller en injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Tillverkare

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande information är avsedd för läkare och vårdpersonal:

Anvisningar för rekonstituering och beredning av Kyprolis pulver till infusionsvätska, lösning, för intravenös administrering

Carfilzomib är ett cytotoxiskt ämne. Därför ska försiktighet iakttas vid hantering och beredning av Kyprolis. Användning av handskar och annan skyddsutrustning rekommenderas.

Injektionsflaskorna med Kyprolis innehåller inga antimikrobiella konserveringsmedel och de är endast avsedda för engångsbruk. Korrekt aseptisk teknik måste iakttas.

Den rekonstituerade lösningen innehåller carfilzomib i en koncentration av 2 mg/ml. Läs de fullständiga beredningsanvisningarna före rekonstitueringen:

1. Beräkna dosen (mg/m²) och antalet Kyprolis-injektionsflaskor som krävs med utgångspunkt från patientens kroppsytta vid behandlingsstart. Patienter som har en större kroppsytta än 2,2 m² ska få en dos som baseras på en kroppsytta på 2,2 m². Det krävs inga dosjusteringar för viktförändringar ≤ 20 %.
2. Ta fram injektionsflaskan från kylan precis innan den ska användas.
3. Använd endast en 21-gauge-nål eller en nål med högre gauge-tal (utvändig diameter på 0,8 mm eller mindre). Rekonstituera varje injektionsflaska aseptiskt genom att långsamt injicera 5 ml (för 10 mg injektionsflaska), 15 ml (för 30 mg injektionsflaska) eller 29 ml (för 60 mg injektionsflaska) sterilt vatten för injektion genom proppen och rikta vätskan mot INSIDAN AV INJEKTIONSFLASKANS VÄGG för att minimera skumbildning.
4. Snurra flaskan försiktigt och/eller vänd den långsamt upp och ned i omkring 1 minut eller tills pulvret är helt upplöst. FÅR EJ SKAKAS. Om det bildas skum ska injektionsflaskan få stå tills skummet har lagt sig (omkring 5 minuter) och lösningen är klar.
5. Kontrollera lösningen visuellt för partiklar och missfärgning innan den ska administreras. Den rekonstituerade produkten ska vara klar, färglös till något gulaktig och ska inte administreras om någon missfärgning eller partiklar observeras.
6. Kassera allt oanvänt läkemedel som finns kvar i injektionsflaskan.
7. Kyprolis kan administreras direkt via en intravenös infusion eller alternativt administreras via en infusionspåse. Det får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusinjektion.
8. När administreringen ska göras via en infusionspåse, använd endast en 21-gauge-nål eller en nål med högre gauge-tal (utvändig diameter på 0,8 mm eller mindre). Dra upp den beräknade dosen från injektionsflaskan och späd i en 50 eller 100 ml infusionspåse som innehåller 5 % glukoslösning för injektion.

Med tanke på risken för mikrobiologisk tillväxt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och -förhållandena för den färdigberedda lösningen användarens ansvar och får inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C-8 °C.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.