

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kyprolis 10 mg infusioonilahuse pulber
Kyprolis 30 mg infusioonilahuse pulber
Kyprolis 60 mg infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kyprolis 10 mg infusioonilahuse pulber

Üks viaal sisaldab 10 mg karfilsomiibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal sisaldab 37 mg naatriumi.

Üks viaal sisaldab 500 mg tsüklodekstriini (naatriumsulfobutüülbetadeks).

Kyprolis 30 mg infusioonilahuse pulber

Üks viaal sisaldab 30 mg karfilsomiibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal sisaldab 109 mg naatriumi.

Üks viaal sisaldab 1500 mg tsüklodekstriini (naatriumsulfobutüülbetadeks).

Kyprolis 60 mg infusioonilahuse pulber

Üks viaal sisaldab 60 mg karfilsomiibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal sisaldab 216 mg naatriumi.

Üks viaal sisaldab 3000 mg tsüklodekstriini (naatriumsulfobutüülbetadeks).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 2 mg karfilsomiibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber.

Valge kuni valkjas lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kyprolis kombinatsioonis daratumumabi ja deksametasooniga, lenalidomiidi ja deksametasooniga või ainult deksametasooniga on näidustatud hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, keda on eelnevalt vähemalt ühe raviskeemiga ravitud (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Kyprolis'ega peab toimuma kasvajakavastases ravis kogenud arsti järeelvalve all.

Annustamine

Annus arvutatakse patsiendi kehapindala kohta ravi alguses. Patsientidele, kelle kehapindala on suurem kui 2,2 m², tuleb manustada annus, mis vastab kehapindalale 2,2 m². Kehakaalu muutuste korral 20% või vähem ei pea annust kohandama.

Kyprolis kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga

Kombinatsioonravi korral lenalidomiidi ja deksametasooniga manustatakse Kyprolis't intravenoosselt 10-minutilise infusioonina kahel järjestikusel päeval iga nädal, 3 nädala vältel (1., 2., 8., 9., 15. ja 16. päeval), millele järgneb 12-päevane puhkeperiood (17. kuni 28. päev) nagu on näidatud tabelis 1. Igat 28-päevast perioodi loetakse üheks ravitsüklikuks.

Kyprolis't manustatakse 1. ravitsükli 1. ja 2. päeval algannusena 20 mg/m² (maksimaalne annus 44 mg). Talutavuse korral peab 1. ravitsükli 8. päeval suurendama annust tasemele 27 mg/m² (maksimaalne annus 60 mg). Alates 13. ravitsüklist jäetakse Kyprolis'e 8. ja 9. päeva annused manustamata.

Ravi võib jätkata kuni haiguse progresseerumise või talumatu toksilisuse tekkeni.

Kombinatsioonravi Kyprolis'e, lenalidomiidi ja deksametasooniga kauem kui 18 tsükli peab põhinema individuaalse kasulikkuse/riski hinnangul, sest andmed karfilsomiibi talutavuse ja toksilisuse kohta ravil kestusega üle 18 tsükli on piiratud (vt lõik 5.1).

Kombinatsioonravis Kyprolis'ega manustatakse lenalidomiidi 25 mg suu kaudu 28-päevase ravitsükli 1.-21. päeval ja deksametasooni manustatakse 40 mg suu kaudu või intravenoosselt 1., 8., 15. ja 22. päeval. Lenalidomiidi algannuse vähendamist peab asjakohaselt kaaluma vastavalt kehtiva ravimi omaduste kokkuvõtte soovitudele, nt ravieelse neerukahjustusega patsientidel. Deksametasooni peab manustama 30 minutit kuni 4 tundi enne Kyprolis't.

Tabel 1. Kyprolis kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga

	1. tsükkel										
	1. nädal			2. nädal			3. nädal			4. nädal	
	1. päev	2. päev	3...7. päev	8. päev	9. päev	10...14. päev	15. päev	16. päev	17...21. päev	22. päev	23...28. päev
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Deksametasoon (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomiid	25 mg üks kord ööpäevas									-	-
	2.-12. tsükkel										
	1. nädal			2. nädal			3. nädal			4. nädal	
	1. päev	2. päev	3...7. päev	8. päev	9. päev	10...14. päev	15. päev	16. päev	17...21. päev	22. päev	23...28. päev
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Deksametasoon (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomiid	25 mg üks kord ööpäevas									-	-

	Alates 13. tsüklist										
	1. nädal			2. nädal			3. nädal			4. nädal	
	1. päev	2. päev	3...7. päev	8. päev	9. päev	10...14. päev	15. päev	16. päev	17...21. päev	22. päev	23...28. päev
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Deksametasoon (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomiid	25 mg üks kord ööpäevas									-	-

^a. infusiooniaeg on 10 minutit ja ei muutu kogu ravi vältel

Kyprolis kombinatsioonis deksametasooniga

Kombinatsioonravi korral deksametasooniga manustatakse Kyprolis't intravenoosselt 30-minutilise infusioonina kahel järjestikusel päeval iga nädal, 3 nädala vältel (1., 2., 8., 9., 15. ja 16. päeval), millele järgneb 12-päevane puhkeperiood (17. kuni 28. päev) nagu on näidatud tabelis 2. Igat 28-päevast perioodi loetakse üheks ravitsükliks.

Kyprolis't manustatakse 1. ravitsükli 1. ja 2. päeval algannusena 20 mg/m² (maksimaalne annus 44 mg). Taluvuse korral peab 1. ravitsükli 8. päeval suurendama annust tasemele 56 mg/m² (maksimaalne annus 123 mg).

Ravi võib jätkata kuni haiguse progresseerumise või talumatu toksilisuse tekkeni.

Kui Kyprolis't kombineeritakse ainult deksametasooniga, manustatakse deksametasooni 20 mg suu kaudu või intravenoosselt 28-päevaste ravitsükli 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. ja 23. päeval. Deksametasooni peab manustama 30 minutit kuni 4 tundi enne Kyprolis't.

Tabel 2. Kyprolis kombinatsioonis ainult deksametasooniga

	1. tsükkel											
	1. nädal			2. nädal			3. nädal			4. nädal		
	1. päev	2. päev	3...7. päev	8. päev	9. päev	10...14. päev	15. päev	16. päev	17...21. päev	22. päev	23. päev	24...28. päev
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametasoon (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	2. ja kõik järgnevad tsüklid											
	1. nädal			2. nädal			3. nädal			4. nädal		
	1. päev	2. päev	3...7. päev	8. päev	9. päev	10...14. päev	15. päev	16. päev	17...21. päev	22. päev	23. päev	24...28. päev
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametasoon (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a. infusiooniaeg on 30 minutit ja ei muutu kogu ravi vältel

Kyprolis kombinatsioonis daratumumabi ja deksametasooniga

Kombinatsioonis daratumumabi ja deksametasooniga manustatakse Kyprolis't kolme nädala vältel igal nädalal 30-minutilise intravenoosse infusioonina kahel järjestikusel päeval (1., 2., 8., 9., 15. ja 16. päeval), millele järgneb 12-päevane puhkeperiood (17. kuni 28. päev), nagu on näidatud tabelis 3. Igat 28-päevast perioodi loetakse üheks ravitsükliks.

Kyprolis't manustatakse 1. ravitsükli 1. ja 2. päeval algannuses 20 mg/m² (maksimaalne annus 44 mg). Taluvuse korral peab 1. ravitsükli 8. päeval suurendama annust tasemele 56 mg/m² (maksimaalne annus 123 mg).

Ravi võib jätkata kuni haiguse progresseerumise või talumatu toksilisuse tekkeni.

Deksametasooni manustatakse suu kaudu või intravenoosselt 20 mg iga 28-päevase tsükli 1., 2., 8., 9., 15. ja 16. päeval ning 40 mg 22. päeval. > 75-aastaste patsientide puhul manustage pärast esimest nädalat iga nädal 20 mg deksametasooni suu kaudu või intravenoosselt. Deksametasooni tuleb manustada 30 minutit kuni 4 tundi enne Kyprolis't.

Daratumumabi võib manustada intravenoosselt või subkutaanselt.

Intravenoossel manustamisel manustatakse daratumumabi tegeliku kehakaalu järgi annuses 16 mg/kg, mis on jaotatud annusteks 8 mg/kg, 1. ravitsükli 1. ja 2. päeval. Pärast seda manustatakse daratumumabi annuses 16 mg/kg kord nädalas 1. ravitsükli 8., 15. ja 22. päeval ja 2. ravitsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval ning seejärel 4 ravitsükli (3. kuni 6. ravitsüklini) iga 2 nädala järel ja seejärel ülejäänud ravitsüklikes iga 4 nädala järel või kuni haiguse progresseerumiseni.

Teise võimalusena võib daratumumabi manustada subkutaanselt annuses 1800 mg 1. ravitsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval ja 2. ravitsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval ning seejärel 4 ravitsükli (3. kuni 6. ravitsüklini) iga 2 nädala järel ja seejärel ülejäänud ravitsüklikes iga 4 nädala järel või kuni haiguse progresseerumiseni.

Lisateavet subkutaanse ravimvormi kasutamise kohta vaadake daratumumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Nendel päevadel, kui manustatakse rohkem kui üht neist ravimitest, on soovitatav manustamisjärjestus järgmine: deksametasoon, daratumumabi infusiooni eelsed ravimid (vt lõik *Kaasuv ravi*), karfilsomiib, daratumumab ja daratumumabi infusiooni järgsed ravimid (vt lõik *Kaasuv ravi*).

Täpsemat teavet manustamise kohta vaadake daratumumabi ja deksametasooni ravimi omaduste kokkuvõttest.

Tabel 3. Kyprolis kombinatsioonis deksametasooni ja daratumumabiga

	1. tsükel											
	1. nädal			2. nädal			3. nädal			4. nädal		
	1. päev	2. päev	3.–7. päev	8. päev	9. päev	10.–14. päev	15. päev	16. päev	17.–21. päev	22. päev	23. päev	24.–28. päev
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametasoon (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenoosne VÕI subkutaanne)												
intravenoosne manustamine (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
subkutaanne manustamine (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-

	2. tsükkel											
	1. nädal			2. nädal			3. nädal			4. nädal		
	1. päev	2. päev	3.–7. päev	8. päev	9. päev	10.–14. päev	15. päev	16. päev	17.–21. päev	22. päev	23. päev	24.–28. päev
Kyprolis (mg/m ²) ^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametasoon (mg) ^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenoosne VÕI subkutaanne)												
intravenoosne manustamine (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
subkutaanne manustamine (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	3.–6. tsükkel											
	1. nädal			2. nädal			3. nädal			4. nädal		
	1. päev	2. päev	3.–7. päev	8. päev	9. päev	10.–14. päev	15. päev	16. päev	17.–21. päev	22. päev	23. päev	24.–28. päev
Kyprolis (mg/m ²) ^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametasoon (mg) ^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenoosne VÕI subkutaanne)												
intravenoosne manustamine (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
subkutaanne manustamine (mg)	1800	-	-	-	-	-	1800	-	-	-	-	-
	7. tsükkel ja kõik järgnevad tsüklid											
	1. nädal			2. nädal			3. nädal			4. nädal		
	1. päev	2. päev	3.–7. päev	8. päev	9. päev	10.–14. päev	15. päev	16. päev	17.–21. päev	22. päev	23. päev	24.–28. päev
Kyprolis (mg/m ²) ^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametasoon (mg) ^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenoosne VÕI subkutaanne)												
intravenoosne manustamine (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
subkutaanne manustamine (mg)	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a. infusiooniaeg on 30 minutit ja ei muutu kogu ravi vältel

^b. patsientidele vanuses > 75 aastat manustatakse deksametasooni 20 mg suu kaudu või intravenoosselt pärast esimest nädalat kord nädalas.

Kaasuv ravi

Kyprolis'ega ravitavatel patsientidel peab kaaluma viirusvastast profülaktikat, et vähendada vöötohatise reaktivatsiooniohtu (vt lõik 4.8).

Patsientidele, kes saavad kombinatsioonravi Kyprolis'e ja daratumumabi ning deksametasooniga, lenalidomiidi ja deksametasooniga või ainult deksametasooniga, soovitatakse tromboosi profülaktikat, mis peab põhinema patsiendi kaasuvate riskitegurite ja kliinilise seisundi hinnangul. Muu kaasuva ravi kohta, mis võib olla nõutav, nt profülaktika antatsiididega, saab teavet lenalidomiidi ja deksametasooni ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Patsientidele, kes saavad kombinatsioonravi Kyprolis'e ja daratumumabi ning deksametasooniga, tuleb manustada infusioonieelseid ravimeid, et vähendada infusiooniga seotud reaktsioonide riski seoses daratumumabiga.

Lisateavet kaasuva ravi kohta, sealhulgas infusioonieelsete ja -järgsete ravimite kohta, vaadake daratumumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Hüdratsioon, vedeliku ja elektrolüütide monitooring

Enne annuse manustamist 1. ravitsükliks on nõutav adekvaatne hüdratsioon, eriti patsientidel, kellel on kasvaja lahustussündroomi või toksilise neerukahjustuse oht. Kõiki patsiente peab monitoorima vedeliku ülekoormusele viitavate nähtude suhtes ning patsiendi vedelikuvajadus peab olema individualiseeritud. Ravieelse südamepuudulikkusega või sellest ohustatud patsientidel võib vedeliku kogumahtu kohandada vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.4).

Soovituslik hüdratsioon hõlmab vedeliku manustamist nii suu kaudu (30 ml/kg/ööpäevas 48 tundi enne 1. ravitsükli 1. päeva) kui ka intravenoosselt (250 ml kuni 500 ml asjakohast intravenoosset lahust enne igat annust 1. ravitsükliks). Pärast Kyprolis'e manustamist 1. ravitsükliks tuleb manustada täiendavalt 250 ml kuni 500 ml intravenoosset lahust vastavalt vajadusele. Suukaudset ja/või intravenoosset hüdratsiooni tuleb jätkata järgnevatel ravitsükklites vastavalt vajadusele.

Kombinatsioonis intravenoosse daratumumabiga ei ole intravenoosse daratumumabi manustamise päevadel vajalik suukaudne ja/või intravenoosne hüdratsioon.

Ravi ajal Kyprolis'ega peab monitoorima vereseerumi kaaliumisisaldust iga kuu või sagedamini, kui see on kliiniliselt näidustatud, sõltuvalt ravieelselt mõõdetud kaaliumisisalduse väärtusest, kaasuvast ravist (nt ravimitega, mis teadaolevalt suurendavad hüpokaleemia ohtu) ja kaasuvatest haigustest.

Soovitud annuse kohandamiseks

Annustamist peab kohandama vastavuses Kyprolis'e toksilisusega. Tabelis 4 on esitatud soovituslikud toimingud ja annuse muutused. Annuse vähendamise astmed on esitatud tabelis 5.

Tabel 4. Annuse kohandamine ravi ajal Kyprolis'ega

Hematoloogiline toksilisus	Soovitav toiming
Neutrofiilide absoluutarv $< 0,5 \times 10^9/l$ (vt lõik 4.4)	- Peatage manustamine - Taastumisel tasemeni $\geq 0,5 \times 10^9/l$ jätkake manustamist samas annuses - Järgnevate languste korral $< 0,5 \times 10^9/l$ järgige eelnevat juhust ja ravi taaslustamisel Kyprolis'ega^a kaaluge annuse vähendamist ühe astme võrra
- Febriilne neutropeenia - Neutrofiilide absoluutarv $< 0,5 \times 10^9/l$ ja suust mõõdetud temperatuur $> 38,5^\circ C$ või $> 38,0^\circ C$ kahe järjestikuse mõõtetulemusena 2 tunni jooksul	- Peatage manustamine - Kui neutrofiilide absoluutarv taastub lähteväärtusega samasse suurusjärku ja palavik taandub, jätkake manustamist samas annuses
Trombotsüütide arv $< 10 \times 10^9/l$ või tõendatud veritsus koos trombotsütopeeniaga (vt lõik 4.4)	- Peatage manustamine - Taastumisel tasemeni $\geq 10 \times 10^9/l$ ja/või pärast veritsuse kontrolli alla saamist jätkake manustamist samas annuses - Järgnevate languste korral $< 10 \times 10^9/l$ järgige eelnevat juhust ja ravi taaslustamisel Kyprolis'ega^a kaaluge annuse vähendamist ühe astme võrra
Mitte-hematoloogiline toksilisus (renaalne)	Soovitav toiming
- Kreatiniin vereseerumis $\geq 2 \times$ lähteväärtus; või - Kreatiniinikliirens < 15 ml/min (või kreatiniinikliirensi langus $\leq 50\%$ lähteväärtusest) või dialüüsivajadus (vt lõik 4.4)	- Peatage manustamine ja jätkake neerutalitluse monitoorimist (kreatiniin vereseerumis ja kreatiniinikliirens) - Ravi Kyprolis'ega võib taaslustada, kui neerutalitlus on taastunud kuni vähemalt 25% ravieelsest tasemest; kaaluge annuse vähendamist^a ühe astme võrra - Kyprolis'ega ravitavatele dialüüsravil olevatele patsientidele tuleb annus manustada pärast dialüüsiprotseduuri
Muu mitte-hematoloogiline toksilisus	Soovitav toiming
Kõik teised 3. või 4. raskusastme mittehematoloogilised toksilisusiilmingud (vt lõik 4.4)	- Peatage manustamine, kuni on taandunud või taastunud lähteväärtuseni - Kaaluge ravi taaslustamist järgmises ravitsükli ühe astme võrra madalama annusega^a

^a. annuse vähendamise astmeid vt tabel 5

Tabel 5. Kyprolis'e annuse vähendamise astmed

Raviskeem	Kyprolis'e annus	Kyprolis'e annuse esimene vähendamine	Kyprolis'e annuse teine vähendamine	Kyprolis'e annuse kolmas vähendamine
Kyprolis, lenalidomiid ja deksametasoon	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^a	-
Kyprolis ja deksametasoon	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a
Kyprolis, daratumumab ja deksametasoon	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

Märkus: Kyprolis'e infusiooniaeg jääb annuse vähendamise korral samaks

^a. kui sümptomid ei taandu, peab ravi Kyprolis'ega lõpetama

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Mõõduka või raske neerukahjustusega patsiente kaasati Kyprolis'e ja deksametasooni kombinatsioonravi uuringutesse, kuid ei kaasatud Kyprolis'e ja lenalidomiidi kombinatsioonravi uuringutesse. Seetõttu on andmeid Kyprolis'e kombinatsioonravi kohta lenalidomiidi ja

deksametasooniga patsientidel, kelle kreatiniini kliirens (CrCL) on < 50 ml/min, piiratud. Neerukahjustusega patsientidel tuleb kaaluda lenalidomiidi algannuse asjakohast vähendamist vastavalt lenalidomiidi ravimi omaduste kokkuvõttes antud soovitudele.

Ravieelse kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega või kroonilisel dialüüsravil olevatele patsientidele ei soovitata Kyprolis'e algannuse kohandamist olemasolevate farmakokineetiliste andmete põhjal (vt lõik 5.2). Kolmanda faasi kliinilistes uuringutes tekkis äge neerupuudulikkus kõrvaltoimena siiski sagedamini patsientidel, kelle kreatiniini kliirensi lähteväärtus oli madalam, kui patsientidel, kellel kreatiniini kliirensi lähteväärtus oli kõrgem.

Neerutalitlust peab hindama enne ravi alustamist ja monitoorima vähemalt iga kuu või vastavalt aktsepteeritud kliinilistele ravijuhistele, eriti kreatiniini kliirensi madalama lähteväärtusega (CrCL < 30 ml/min) patsientidel. Annust tuleb toksilisuse põhjal asjakohaselt kohandada (vt tabel 4). Andmeid ohutuse ja efektiivsuse kohta patsientidel, kelle ravieelne kreatiniini kliirens on < 30 ml/min, on piiratud.

Kyprolis'e eemaldamist dialüüsiga ei ole uuritud, mistõttu tuleb ravimit manustada pärast dialüüsi protseduuri.

Maksakahjustus

Mõõduka või raske maksakahjustusega patsiente ei kaasatud Kyprolis'e ning lenalidomiidi ja deksametasooni või ainult deksametasooni kombinatsioonravi uuringutesse.

Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole Kyprolis'e farmakokineetikat hinnatud. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidele ei soovitata Kyprolis'e algannuse kohandamist olemasolevate farmakokineetiliste andmete põhjal. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel on siiski teatatud maksatalitluse häiretest, ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimetest ja tõsistest kõrvaltoimetest suurema isikulise sagedusega kui normaalse maksatalitlusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Maksaensüümide ja bilirubiini väärtusi tuleb hinnata enne ravi alustamist karfilsomiibiga ning monitoorida igakuiselt ravi ajal, sõltumata ravieelsetest väärtustest, ning kohandada annust asjakohaselt toksilisuse põhjal (vt tabel 4). Erilist tähelepanu tuleb pöörata mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidele, arvestades piiratud andmeid efektiivsuse ja ohutuse kohta selles populatsioonis.

Eakad

Teatud kõrvaltoimete (k.a südamepuudulikkus) tekkesagedus oli kliinilistes uuringutes üldiselt suurem patsientidel, kelle vanus oli ≥ 75 aastat, võrreldes patsientidega vanuses < 75 aastat (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kyprolis'e ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Kyprolis't manustatakse intravenoosse infusioonina. Annus (20) 27 mg/m^2 manustatakse 10 minuti jooksul, annus (20) 56 mg/m^2 tuleb manustada 30 minuti jooksul.

Kyprolis't ei tohi intravenoosse kiire süstina ehk boolusena manustada.

Infusioonivoolikut peab vahetult enne ja pärast Kyprolis'e manustamist voolutama füsioloogilise naatriumkloriidi lahuse või 5% glükoosilahusega.

Kyprolis't ei tohi segada või manustada koos teiste ravimitega.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Imetavad emad (vt lõik 4.6).

Kyprolis't manustatakse osana kombinatsioonravist, mistõttu peab tutvuma teiste ravimite vastunäidustustega nende ravimi omaduste kokkuvõttes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kyprolis't manustatakse osana kombinatsioonravist, mistõttu peab tutvuma nende teiste ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetega enne ravi alustamist Kyprolis'ega. Lenalidomiidi võib kasutada kombinatsioonis Kyprolis'ega, mistõttu peab erilist tähelepanu pöörama lenalidomiidi rasedusuuringute ja raseduse vältimise nõuetele (vt lõik 4.6).

Südamehäired

Pärast Kyprolis'e manustamist on tekkinud või süvenenud südamepuudulikkus (nt südame paispuudulikkus, kopsuturse, väljutusmahu vähenemine), müokardi isheemia ja infarkt. Kyprolis'e manustamisele järgneval päeval on tekkinud surmajuht südameseiskuse tõttu ning on teatatud südamepuudulikkuse ja müokardiinfarkti lõppemisest surmaga. Võimalike annusega seotud mõjude kohta vt lõik 4.8.

Kuivõrd 1. ravitsükklis on nõutav adekvaatne hüdratsioon, peab kõiki ning eriti südamepuudulikkusest ohustatud patsiente jälgima vedeliku ülekoormuse nähtude suhtes. Ravieelse südamepuudulikkusega või sellest ohustatud patsientidel võib vedeliku kogumahtu kohandada vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.2).

3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimete korral tuleb ravi Kyprolis'ega peatada kuni taastumiseni ning kasu/riski hindamise põhjal kaaluda, kas taas alustada ravi Kyprolis'ega ühe astme võrra madalamas annuses (vt lõik 4.2).

Eakatel patsientidel (≥ 75 aastat) on südamepuudulikkuse oht suurem. Südamepuudulikkuse oht on suurem asiaatidest patsientidel.

Enne raviga alustamist on soovitatav põhjalikult hinnata kardiovaskulaarseid ohutegureid.

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli III või IV raskusastme südamepuudulikkus New York'i Südameassotsiatsiooni (New York Heart Association, NYHA) määratluse alusel, äsjane müokardiinfarkt ja ravimata juhtehäire. Nendel patsientidel on südametüsistuste oht suurem. Patsientidele, kellel on NYHA III ja IV astme südamepuudulikkuse nähud või sümptomid, kes on äsja (viimase 4 kuu vältel) põdenud müokardiinfarkti, ning patsientidel, kellel on ravimata stenokardia või rütmihäired, peab enne ravi alustamist Kyprolis'ega tegema täieliku kardioloogilise läbivaatuse. Läbivaatuse alusel peab patsiendi tervislikku seisundit vajadusel korrigeerima, pöörates erilist tähelepanu vererõhu ravile ja vedelikutasakaalu ohjamisele. Edasi peab patsientide ravimisel olema ettevaatlik ja neid hoolikalt jälgima.

Elektrokardiogrammi muutused

Kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt on teatatud QT-intervalli pikenemise juhtudest. Kyprolis'ega ravitud patsientidel on teatatud ventrikulaarse tahhükardia juhtudest.

Toksilisus kopsudele

Kyprolis'ega ravitud patsientidel on tekkinud äge respiratoorne distress-sündroom (ARDS), äge hingamispuudulikkus ja äge difuusne infiltratiivne kopsuhaigus nagu pneumoniit ja interstitsiaalne

kopsupõletik. Mõned neist juhtudest on lõppenud surmaga. Patsiendi seisundit tuleb hinnata, peatada ravi Kyprolis'ega kuni taandumiseni ning kasu/riski hindamise põhjal kaaluda, kas taasallustada ravi Kyprolis'ega (vt lõik 4.2).

Pulmonaalne hüpertensioon

Kyprolis'ega ravitud patsientidel on teatatud pulmonaalhüpertensioonist. Mõned neist juhtudest on lõppenud surmaga. Patsienti peab asjakohaselt hindama. Pulmonaalse hüpertensiooni korral tuleb ravi Kyprolis'ega peatada kuni taandumise või lähteseisundi taastumiseni ning kasu/riski hinnangu põhjal kaaluda, kas taasallustada ravi Kyprolis'ega (vt lõik 4.2).

Düspnoe

Kyprolis'ega ravitud patsientidel teatati sageli düspnoest. Düspnoe korral peab uuringutega välistama kardiopulmonaalsed seisundid, k.a südamepuudulikkuse ja pulmonaalsed sündroomid. 3. ja 4. raskusastme düspnoe korral tuleb ravi Kyprolis'ega peatada kuni taandumise või lähteseisundi taastumiseni ning kasu/riski hindamise põhjal kaaluda, kas taasallustada ravi Kyprolis'ega (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Hüpertensioon

Kyprolis'ega seoses on täheldatud hüpertensiooni, k.a hüpertensiivset kriisi ja erakorralist ravi vajavat hüpertensiooni. Mõned neist juhtudest on lõppenud surmaga. Uuringus 20160275 teatati hüpertensioonist sagedamini patsientidel, keda raviti Kyprolis'e ja daratumumabi kombinatsiooniga. Enne ravi alustamist on soovitatav hüpertensioon kontrolli alla saada ning see ravi ajal kontrolli all hoida. Ravi ajal Kyprolis'ega peab kõikide patsientide vererõhku regulaarselt jälgima ja vajadusel ravima. Kui hüpertensioon ei allu ravile, peab Kyprolis'e annust vähendama. Hüpertensiivse kriisi korral tuleb ravi Kyprolis'ega peatada kuni taandumise või lähteseisundi taastumiseni ning kasu/riski hinnangu põhjal kaaluda, kas taasallustada ravi Kyprolis'ega (vt lõik 4.2).

Äge neerupuudulikkus

Kyprolis'ega ravitud patsientidel on teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Mõned neist juhtudest on lõppenud surmaga. Ägedast neerupuudulikkusest teatati sagedamini kaugelearenenud, ägenenud ja ravile allumatu müeloomiga patsientidel, kes said monoravi Kyprolis'ega. Kolmanda faasi kliinilistes uuringutes tekkis äge neerupuudulikkus kõrvaltoimena sagedamini uuritavatel, kelle kreatiniini kliirensi lähteväärtus oli madalam kui uuritavatel, kellel kreatiniini kliirensi lähteväärtus oli kõrgem. Enamikul patsientidest püsis kreatiniini kliirens aja jooksul stabiilne. Neerutalitlust peab monitoorima vähemalt iga kuu või vastavalt aktsepteeritud kliinilistele ravijuhistele, eriti kreatiniini kliirensi madalama lähteväärtusega patsientidel. Annust tuleb vähendada või ravi lõpetada, nagu ette nähtud (vt lõik 4.2).

Kasvaja lahustussündroom

Kyprolis'ega ravitud patsientidel on teatatud kasvaja lahustussündroomi juhtudest, k.a surmaga lõppenud juhud. Kasvaja lahustussündroomi oht on suurem patsientidel, kellel on rohkelt kasvajakudet. Tuleb tagada patsientide adekvaatne hüdratsioon enne Kyprolis'e manustamist 1. ravitsükli ning vastavalt vajadusele järgnevatel (vt lõik 4.2). Peab kaaluma kusihaapesisaldust langetavate ravimite manustamist patsientidele, kellel on suur oht kasvaja lahustussündroomi tekkeks. Ravi ajal peab monitoorima võimaliku kasvaja lahustussündroomi ilminguid, sh regulaarselt kontrollima elektrolüütide sisaldust vereseerumis, ning ravima koheselt. Kasvaja lahustussündroomi taandumiseni tuleb ravi Kyprolis'ega peatada (vt lõik 4.2).

Infusioonireaktsioonid

Patsientidel, kellele on manustatud Kyprolis't, on teatatud infusioonireaktsioonidest, k.a eluohtlikud reaktsioonid. Sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, külmavärinad, artralgia, müalgia, näoõhetus,

näoturse, oksendamine, nõrkus, õhupuudus, hüpotensioon, minestamine, bradükardia, pitsitustunne rindkeres või stenokardia. Need reaktsioonid võivad tekkida vahetult pärast Kyprolis'e manustamist või kuni 24 tundi pärast seda. Enne Kyprolis'e manustamist tuleb manustada deksametasooni, et vähendada reaktsioonide tekkesagedust ja raskusastet (vt lõik 4.2).

Hemorraagia ja trombotsütopeenia

Kyprolis'ega ravitud patsientidel on teatatud hemorraagiajuhtudest (nt gastrointestinaalne, pulmonaalne ja intrakraniaalne hemorraagia), mis on sageli soetud trombotsütopeeniaga. Mõned neist juhtudest on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8).

Kyprolis põhjustab trombotsütopeeniat; madalaimat trombotsüütide arvu on täheldatud iga 28-päevase ravitsükli 8. või 15. päeval ja ravieelne arv taastub järgmise tsükli alguseks (vt lõik 4.8). Ravi ajal Kyprolis'ega tuleb trombotsüütide arvu sageli kontrollida. Annust tuleb vähendada või ravi lõpetada, nagu ette nähtud (vt lõik 4.2).

Venoosse trombemboolia juhud

Patsientidel, kellele on manustatud Kyprolis't on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest, k.a süvaveenitromboos ja kopsuarteri trombemboolia, mis on lõppenud surmaga.

Trombemboolia teadaolevate ohuteguritega, k.a eelneva tromboosiga, patsiente peab hoolikalt jälgima. Kõiki võimalikke ohutegureid (nt suitsetamine, hüpertensioon ja hüperlipideemia) tuleb püüda minimeerida. Teiste, tromboosiriski suurendavate, ravimite (nt erütropoeesi stimuleerivad ravimid, hormoonasendusravi) samaaegsel manustamisel peab olema ettevaatlik. Patsientidel ja arstidel on soovitatav olla tähelepanelik trombemboolia nähtude ja sümptomite suhtes. Patsiente peab juhendama pöörduma arsti poole, kui neil tekivad sümptomid nagu õhupuudus, valu rindkeres, verikõha, käe või jala turse või valulikkus.

Individaalse riski/kasu hinnangu alusel tuleb kaaluda tromboosi profülaktikat.

Toksilisus maksale

On teatatud maksapuudulikkuse juhtudest, k.a surmaga lõppenud juhud. Kyprolis võib suurendada transaminaaside aktiivsust vereseerumis (vt lõik 4.8). Annust tuleb vähendada või ravi lõpetada, nagu ette nähtud (vt lõik 4.2). Ravi alustamisel karfilsomiibiga ja ravi ajal iga kuu tuleb monitoorida maksaensüümide ja bilirubiini väärtusi, sõltumata ravieelsetest väärtustest.

Trombootiline mikroangiopaatia

Patsientidel, kellele on manustatud Kyprolis't, on teatatud trombootilise mikroangiopaatia juhtudest, k.a trombootiline trombotsütopeeniline purpur ja hemolüütilis-ureemiline sündroom. Mõned neist juhtudest on lõppenud surmaga. Trombootilise trombotsütopeenilise purpuri ja hemolüütilis-ureemilise sündroomi nähte ja sümptomeid peab monitoorima. Trombootilise trombotsütopeenilise purpuri ja hemolüütilis-ureemilise sündroomi kahtluse korral tuleb ravi Kyprolis'ega peatada ja patsiente uurida. Trombootilise trombotsütopeenilise purpuri ja hemolüütilis-ureemilise sündroomi välistamisel võib ravi Kyprolis'ega jätkata. Kyprolis'ega ravi taas alustamise ohutus patsientidel, kellel on varasemalt tekkinud trombootiline trombotsütopeeniline purpur ja hemolüütilis-ureemiline sündroom, ei ole teada.

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom

Patsientidel, kellele on manustatud Kyprolis't, on teatatud posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomi juhtudest. Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom, varasemalt tuntud kui pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom, on harv neuroloogiline häire, mis võib avalduda krampide, peavalu, letargia, segasuse, nägemiskao, teadvushäirete ning teiste nägemis- ja neuroloogiliste häiretena koos hüpertensiooniga, ning diagnoosi kinnitab neuro-radioloogiline

visualiseeriv uuring. Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomi kahtluse korral tuleb ravi Kyprolis'ega peatada. Kyprolis'ega ravi taaslustamise ohutus patsientidel, kellel on varasemalt tekkinud posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom, ei ole teada.

B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsioon

Patsientidel, kes saavad karfilsomiibi, on teatatud B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsiooni juhtudest.

Enne karfilsomiibravi alustamist tuleb kõiki patsiente HBV suhtes kontrollida. HBV seroloogilise analüüsi positiivse vastusega patsientidel tuleb kaaluda profülaktikat viirusvastaste ravimitega. Neil tuleb jälgida HBV reaktiveerumise kliinilisi ja laboratoorseid näitajaid nii ravi ajal kui ka pärast ravi lõppu. Vajaduse korral tuleb konsulteerida HBV-infektsiooni ravi spetsialistiga. Karfilsomiibravi jätkamise ohutus pärast HBV reaktivatsiooni piisavalt kontrolli alla saamist ei ole teada. Seetõttu tuleb ravi taaslustamist arutada HBV-ravi spetsialistiga.

Progresseeruv hulgikoldeline leukoentsefalopaatia

Karfilsomiibi saavatel patsientidel, kes on eelnevalt saanud või saavad samaaegselt immunosupressiivset ravi, on teatatud progresseeruva hulgikoldelise leukoentsefalopaatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) juhtudest.

Kesknärvisüsteemi häirete diferentsiaaldiagnoosimisel tuleb karfilsomiibi saavaid patsiente jälgida iga uue või süveneva neuroloogilise, kognitiivse või käitumusliku nähu ja sümptomi suhtes, mis võib viidata PML-ile.

PML-i kahtluse korral tuleb ravimi edasine manustamine peatada, kuni spetsialist on vastavate diagnostiliste analüüsidega PML-i välistanud. Kui PML-i diagnoos leiab kinnitust, tuleb karfilsomiibravi katkestada.

Kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naispatsiendid (ja/või nende partnerid) peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja ühe kuu jooksul pärast ravi. Meespatsiendid peavad kasutama tõhusat kontratseptsioonimeetodit ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast ravi, kui nende partner on rase või rasestumisvõimeline ja ei kasuta tõhusat rasestumisvastast vahendit (vt lõik 4.6). Karfilsomiib võib vähendada suukaudsete rasestumisvastaste ravimite efektiivsust (vt lõik 4.5).

Naatriumisisaldus

Kyprolis 10 mg infusioonilahuse pulber

Ravim sisaldab 37 mg naatriumi ühes 10 mg viaalis, mis on võrdne 1,9%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Kyprolis 30 mg infusioonilahuse pulber

Ravim sisaldab 109 mg naatriumi ühes 30 mg viaalis, mis on võrdne 5,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Kyprolis 60 mg infusioonilahuse pulber

Ravim sisaldab 216 mg naatriumi ühes 60 mg viaalis, mis on võrdne 11%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Tsüklodekstriini sisaldus

Kyprolis 10 mg infusioonilahuse pulber

Ravim sisaldab 500 mg tsüklodekstriini (naatriumsulfobutüülbetadeks) ühes 10 mg viaalis, mis vastab 70 kg kaaluva patsiendi korral annusele 88 mg/kg.

Kyprolis 30 mg infusioonilahuse pulber

Ravim sisaldab 1500 mg tsüklodekstriini (naatriumsulfobutüülbetadeks) ühes 30 mg viaalis, mis vastab 70 kg kaaluva patsiendi korral annusele 88 mg/kg.

Kyprolis 60 mg infusioonilahuse pulber

Ravim sisaldab 3000 mg tsüklodekstriini (naatriumsulfobutüülbetadeks) ühes 60 mg viaalis, mis vastab 70 kg kaaluva patsiendi korral annusele 88 mg/kg.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Karfilsomiib metaboliseerub esmaselt peptidaasi ja epoksiidhüdrolaasi vahendusel ning seetõttu on ebatõenäoline, et tsütokroom P450 inhibiitorite ja indutseerijate samaaegne manustamine mõjutab karfilsomiibi farmakokineetilist profiili.

In vitro uuringud näitasid, et karfilsomiib ei indutseeri inimese CYP3A4 inimese hepatotsüütide kultuuris. Kliiniline uuring karfilsomiibiga annuses 27 mg/m² (2...10-minutiline infusioon), milles kasutati suukaudset midasolaami CYP3A katsesubstraadina, näitas, et karfilsomiibi samaaegne manustamine ei mõjuta midasolaami farmakokineetikat, viidates, et karfilsomiib ei pärsi eeldatavasti CYP3A4/5 substraatide metabolismi ning ei ole CYP3A4 indutseerija inimesel. Annusega 56 mg/m² ei ole kliiniliselt uuringuid tehtud. Ei ole siiski teada, kas karfilsomiib terapeutilises kontsentratsioonis indutseerib CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ja 2B6. Karfilsomiibi kasutamisel kombinatsioonis ravimitega, mis on nende ensüümide substraadiks, nt suukaudsed rasestumisvastased ravimid, peab olema ettevaatlik. Raseduse ärahoidmiseks tuleb rakendada tõhusaid meetmeid (vt lõik 4.6 ja samuti lenalidomiidi kehtiv ravimi omaduste kokkuvõte) ning kasutada alternatiivset tõhusat rasestumisvastast vahendit, kui patsient kasutab suukaudset rasestumisvastast ravimit.

Karfilsomiib ei pärsi CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ja 2D6 *in vitro* ja seetõttu ei mõjuta eeldatavasti nende ensüümide substraadiks olevate ravimite kineetikat.

Karfilsomiib on P-glükoproteiin (P-gp), kuid mitte BCRP substraat. Arvestades siiski, et Kyprolis't manustatakse intravenoosselt ja see metaboliseerub ulatuslikult, ei ole tõenäoline, et P-gp või BCRP inhibiitorid või indutseerijad mõjutavad karfilsomiibi farmakokineetilist profiili. Karfilsomiib pärssib *in vitro* P-gp substraadi, digoksiini, väljavoolutransporti kuni 25% kontsentratsioonis (3 µM), mis on väiksem kui eeldatav kontsentratsioon vereplasmas terapeutiliste annuste kasutamise korral. Karfilsomiibi samaaegsel kasutamisel P-gp substraatidega (nt digoksiin, kolhitsiin) peab olema ettevaatlik.

Karfilsomiib pärssib *in vitro* transportvalku OATP1B1 (IC₅₀ = 2,01 µM, st pärssiva kontsentratsiooni poolväärtusega 2,01 mikromooli liitris), kuid ei ole teada, kas karfilsomiib võib süsteemselt pärssida teisi transportvalke, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 ja BSEP. Karfilsomiib ei pärsi inimese UGT2B7, kuid pärssib inimese UGT1A1 (IC₅₀ = 5,5 µM). Arvestades karfilsomiibi kiiret eliminatsiooni, eriti süsteemse kontsentratsiooni järsku langust 5 minutit pärast infusiooni lõppu, on kliiniliselt oluliste koostoimete oht transportvalkude OATP1B1 ja UGT1A1 substraatidega tõenäoliselt väike.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / meeste ja naiste kontratseptsioon

Kyprolis'ega ravitavad rasestumisvõimelised naispatsiendid (ja/või nende partnerid) peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja ühe kuu jooksul pärast ravi.

Ei ole välistatud, et suukaudsete rasestumisvastaste ravimite efektiivsus võib väheneda ravi ajal karfilsomiibiga (vt lõik 4.5). Lisaks sellele peavad naised vältima tromboosi tekkeohuga seotud hormonaalsete kontratseptiivide kasutamist ravi ajal karfilsomiibiga, tulenevalt venoosse trombemboolia tekkeriski suurenemisest seoses karfilsomiibiga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui patsient kasutab suukaudset rasestumisvastast ravimit või hormonaalset rasedusest hoidumise meetodit, mis on

seotud suurenenud tromboosiohuga, peab ta üle minema alternatiivsele tõhusale rasedusest hoidumise meetodile.

Meespatsiendid peavad kasutama tõhusat kontratseptsioonimeetodit ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast ravi, kui nende partner on rase või rasestumisvõimeline ja ei kasuta tõhusat rasestumisvastast vahendit.

Rasedus

Karfilsomiibi kasutamise kohta rasedate raviks ei ole andmeid.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Toimemehhanismi ja loomkatsete leidude põhjal võib Kyprolis'e manustamine rasedatele põhjustada lootekahjustust. Kyprolis't ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu ületab võimalikku ohtu lootele. Kyprolis'e kasutamisel raseduse ajal või kui patsient rasestub ravi ajal, peab patsienti uurima võimaliku lootekahjustuse suhtes.

Lenalidomiid on struktuurilt lähedane talidomiidile. Talidomiid on teadaolevalt inimesele teratogeenne aine, mis põhjustab raskeid eluohtlikke väärarendeid. Lenalidomiidi kasutamisel raseduse ajal on ootuspärane teratogeense toime avaldumine inimesel. Lenalidomiidi kasutamisel kehtiva raseduse vältimise programmi nõuded peavad olema täidetud kõikide patsientide puhul, välja arvatud juhul, kui on kindlalt tõendatud, et patsient ei ole võimeline saada lapsi. Palun tutvuge lenalidomiidi kehtiva ravimi omaduste kokkuvõttega.

Imetamine

Ei ole teada, kas karfilsomiib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Farmakoloogiliste omaduste alusel ei saa välistada ohtu imikutele. Seetõttu on ettevaatusmeetmena imetamine vastunäidustatud ravi ajal ja vähemalt 2 päeva jooksul pärast ravi Kyprolis'ega.

Fertiilsus

Mõju fertiilsusele ei ole loomkatsetes uuritud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kyprolis mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Kliinilistes uuringutes on täheldatud nõrkust, pööratustunnet, minestamist, hägust nägemist, unisust ja/või vererõhu langust. Kui Kyprolis'ega ravitaval patsientidel on nimetatud sümptomid, tuleb neile soovitada mitte juhtida autot või käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Tõsised kõrvaltoimed, mis võivad tekkida ravi ajal Kyprolis'ega, on muuhulgas südamepuudulikkus, müokardi infarkt, südameseiskus, müokardi isheemia, interstitsiaalne kopsuhaigus, pneumoniit, äge respiratoorse distressi sündroom, äge hingamispuudulikkus, pulmonaalne hüpertensioon, düspnoe, hüpertensioon, k.a hüpertensiivsed kriisid, äge neerukahjustus, kasvaja lahustussündroom, infusiooniga seotud reaktsioon, gastrointestinaalne hemorraagia, intrakraniaalne hemorraagia, pulmonaalne hemorraagia, trombotsütopeenia, maksapuudulikkus, B-hepatiidi viiruse reaktivatsioon, posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom, trombootiline mikroangiopaatia ning trombootiline trombotsütopeeniline purpur ja hemolüütilis-ureemiline sündroom. Kyprolis'e kliinilistes uuringutes ilmnesid toksilisus südamele ja düspnoe tavaliselt Kyprolis'e ravikuuri alguses (vt lõik 4.4). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (mis tekkisid > 20% uuritavatest) olid aneemia, väsimus,

trombotsütopeenia, iiveldus, diarröa, püreksia, düspnoe, hingamisteede infektsioon, köha ja neutropeenia.

Pärast karfilsomiibi manustamist algannuses 20 mg/m² suurendati uuringus PX-171-009 annus tasemele 27 mg/m² ja uuringus 2011-003 tasemele 56 mg/m² (vt lõik 5.1). Uuringu 2011-003 Kyprolis'e ja deksametasooni ravirühmas (Kd) ning uuringu PX-171-009 Kyprolis'e, lenalidomiidi ja deksametasooni ravirühmas (KRd) täheldatud kõrvaltoimete uuringutevaheline võrdlus viitab, et järgmiste kõrvaltoimete puhul on võimalik seos annuse suurusega: südamepuudulikkus (Kd 8,2%; KRd 6,4%), düspnoe (Kd 30,9%; KRd 22,7%), hüpertensioon (Kd 25,9%; KRd 15,8%) ja pulmonaalne hüpertensioon (Kd 1,3%; KRd 0,8%).

Uuringus 20160275 (vt lõik 5.1), milles võrreldi Kyprolis'e manustamist koos daratumumabi ja deksametasooniga (KdD) ning Kyprolis'e manustamist koos deksametasooniga (Kd), esines surmajuhtumeid kõrvaltoimete tõttu 30 päeva jooksul mis tahes uuringuravimi viimase annuse manustamisest KdD ravirühmas 10%-l patsientidest ja Kd ravirühmas 5%-l patsientidest. Kõige sagedasem surmapõhjus mõlemas ravirühmas (KdD vs. Kd) olid infektsioonid (5% vs. 3%). Ravitekkeliste surmaga lõppevate kõrvaltoimete risk oli kõrgem uuritavatel vanuses ≥ 65 aastat. Tõsistest kõrvaltoimetest teatati 56%-l patsientidest KdD ravirühmas ja 46%-l patsientidest Kd ravirühmas. Kõige sagedamini teatati järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest (KdD ravirühm vs. Kd ravirühm): aneemia (2% vs. 1%), diarröa (2% vs. 0%), püreksia (4% vs. 2%), pneumoonia (12% vs. 9%), gripp (4% vs. 1%), sepsis (4% vs. 1%) ja bronhiit (2% vs. 0%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on järgnevalt esitatud organsüsteemi klasside ja sageduskategooriate kaupa (vt tabel 6). Sageduskategooriad on määratletud kohandamata esinemissageduse alusel iga teatatud kõrvaltoime kohta kliiniliste uuringute koondandmetes (n = 3878). Igas organsüsteemi klassis ja sageduskategoorias on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 6. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

MedDRA organsüsteemi klassid	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Pneumoonia Hingamisteede infektsioon	Sepsis Kopsuinfektsioon Gripp <i>Herpes zoster</i> * Kuseteede infektsioon Bronhiit Gastroenteriit Viirusinfektsioon Nasofarüingiit Riniit	<i>Clostridium difficile</i> koliit Tsütomegalo-viirusnakkus B-hepatiidi viiruse reaktivatsioon	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus ravimi suhtes	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia Neutropeenia Aneemia Lümfopeenia Leukopeenia	Febriilne neutropeenia	Hemolüütilis-ureemiline sündroom Trombootiline trombotsütopeeni-line purpur	Trombootiline mikroangiopaatia

MedDRA organsüsteemi klassid	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia Söögiisu vähenemine	Dehüdratsioon Hüperkaleemia Hüpomagneseemia Hüponatreemia Hüperkaltseemia Hüpokaltseemia Hüpofosfateemia Hüperurikeemia Hüpoalbumineemia Hüperglükeemia	Kasvaja lahustussündroom	
Psühhiaatrilised häired	Insomnia	Ärevus Segasusseisund		
Närvisüsteemi häired	Pööritud tunne Perifeerne neuropaatia Peavalu	Paresteesia Hüpesteesia	Intrakraniaalne hemorraagia Tserebro- vaskulaarne atakk Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom	
Silma kahjustused		Katarakt Hägune nägemine		
Kõrva ja labürindi kahjustused		Tinnitus		
Südamehäired		Südamepuudulikkus Müokardiinfarkt Kodade virvendus Tahhükardia Väljutusmahu langus Südamepekslemine	Südameseiskus Kardiomüopaatia Müokardiisheemia Perikardiit Perikardiaalne efusioon Ventrikulaarne tahhükardia	
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon	Süvaveenitromboos Hüpotensioon Õhetus	Hüpertensiivne kriis Hemorraagia	Erakorralist ravi vajav hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe Kõha	Kopsuarteri trombemboolia Kopsuturse Ninaverejooks Ninaneelu valu Düsfoonia Vilistav hingamine Pulmonaalne hüpertensioon	Äge respiratoorse distressi sündroom Äge hingamis- puudulikkus Pulmonaalne hemorraagia Interstitsiaalne kopsupõletik Pneumoniit	
Seedetrakti häired	Oksendamine Diarröa Kõhukinnisus Kõhuvalu Iiveldus	Gastrointestinaalne hemorraagia Düspepsia Hambavalu	Gastrointestinaalne perforatsioon Äge pankreatiit	

MedDRA organsüsteemi klassid	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Maksa ja sapiteede häired		Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus Gammaglutamüül-transferaasi aktiivsuse tõus Hüperbilirubineemia	Maksapuudulikkus Kolestaas	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve Sügelus Erüteem Hüperhidroos		Angioödeem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavaalu Artralgia Valu jäsemetes Lihasspasmid	Lihaskoe valu Rindkere lihas-skeleti valu Luuvalu Müalgia Lihasnõrkus		
Neerude ja kuseteede häired	Kreatiniinisalduse tõus veres	Äge neerukahjustus Neerupuudulikkus Neerukahjustus Renaalse kreatiniinikliirensi langus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreeksia Perifeerne turse Asteenia Väsimus Külmavärinad	Valu rindkeres Valu Süstekoha reaktsioonid Gripilaadne haigestumine Halb enesetunne	Mitme elundi talitushäire sündroom	
Uuringud		C-reaktiivse valgu sisalduse tõus Kusihappesisalduse tõus veres		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Infusiooniga seotud reaktsioon		

* Sagedus on arvatud kliiniliste uuringute andmete põhjal, kus enamik patsientidest sai viirusvastast profülaktikat.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südamepuudulikkus, müokardiinfarkt ja müokardiisheemia

Kyprolis'e kliinilistes uuringutes teatati südamepuudulikkusest ligikaudu 5% uuritavatest (ligikaudu 3% uuritavatest olid ≥ 3. raskusastme juhud), müokardiinfarktist teatati ligikaudu 1% uuritavatest (ligikaudu 1% uuritavatest olid ≥ 3. raskusastme juhud) ja müokardiisheemiast teatati < 1% uuritavatest (< 1% uuritavatest olid ≥ 3. raskusastme juhud). Need juhud tekkisid tavaliselt Kyprolis'e ravikuuri alguses (< 5 ravitsükli).

Uuringus 20160275 oli südamehäirete (kõigi raskusastmetega juhud) üldine esinemissagedus ravieelsete vaskulaarsete häiretega või ravieelse hüpertensiooniga patsientide alarühmas vastavalt 29,9% vs. 19,8% (KdD vs. Kd) ja 30,6% vs. 18,1%. Surmaga lõppenud südamehäirete esinemissagedus oli vastavalt 1,9% vs. 0,0% (KdD vs. Kd) ja 1,5% vs. 0,0%. Ravieelsete vaskulaarsete häiretega või ravieelse hüpertensiooniga patsientide alarühmas ei mõjutanud KdD ja Kd ravirühma vahelist erinevust ükski konkreetne südamehäire tüüp.

Südamehäirete kliinilist käsitlust ravi ajal Kyprolis'ega vt lõik 4.4.

Düspnoe

Düspnoest teatati ligikaudu 24% uuritavatest Kyprolis'e kliinilistes uuringutes. Enamik kõrvaltoimena tekkinud düspnoe juhtudest ei olnud tõsised ($< 5\%$ uuritavatest olid ≥ 3 . raskusastme juhud), tekkisid tavaliselt Kyprolis'e ravikuuri alguses (< 3 ravitsükli), taandusid ning ravi katkestati nende tõttu harva. Düspnoe kliinilist käsitlust ravi ajal Kyprolis'ega vt lõik 4.4.

Hüpertensioon, k.a hüpertensiivsed kriisid

Pärast Kyprolis'e manustamist on tekkinud hüpertensiivseid kriise (erakorralist ravi vajav hüpertensioon). Mõned neist juhtudest on lõppenud surmaga. Kliinilistes uuringutes tekkis kõrvaltoimena hüpertensioon ligikaudu 21% uuritavatest ning 8% uuritavatest olid ≥ 3 . raskusastme juhud, kuid hüpertensiivseid kriise tekkis $< 0,5\%$ uuritavatest. Hüpertensioonijuhtude tekkesagedus kõrvaltoimena oli eelneva hüpertensiooniga ja ilma selleta isikutel sarnane. Hüpertensiooni kliinilist käsitlust ravi ajal Kyprolis'ega vt lõik 4.4.

Trombotsütopeenia

Trombotsütopeeniast teatati ligikaudu 33% uuritavatest Kyprolis'e kliinilistes uuringutes ning ligikaudu 20% uuritavatest olid ≥ 3 . raskusastme juhud. Uuringus 20160275 oli trombotsütopeenia ≥ 3 . raskusastme juhtude esinemissagedus KdD ravirühmas 24,4% ning Kd ravirühmas 16,3%. Kyprolis põhjustab trombotsütopeeniat, pärssides megakarüotsüütide küpsemist trombotsüütideks, mille tulemusel kujuneb klassikaline tsükliline trombotsütopeenia, koos trombotsüütide arvu madalseisuga iga 28-päevase tsükli 8. kuni 15. päeval, millele tavaliselt järgneb taastumine lähteväärtuseni järgmise ravitsükli alguseks. Trombotsütopeenia kliinilist käsitlust ravi ajal Kyprolis'ega vt lõik 4.4.

Venoosse trombemboolia juhud

Kyprolis'ega ravitud patsientidel on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest, k.a süvaveeni tromboos ja kopsuarteri trombemboolia, mis on lõppenud surmaga (vt lõik 4.4). Venoosse trombemboolia juhtude üldine esinemissagedus oli kõrgem kolme 3. faasi uuringu Kyprolis'e ravirühmades. Uuringus PX-171-009 oli venoosse trombemboolia juhtude esinemissagedus KRd ravirühmas 15,6% ning Rd ravirühmas 9,0%. ≥ 3 . raskusastme venoosse trombemboolia juhtudest teatati 5,6% patsientidest KRd ravirühmas ja 3,9% patsientidest Rd ravirühmas. Uuringus 2011-003 oli venoosse trombemboolia juhtude esinemissagedus Kd ravirühmas 12,5% ning bortesomiibi ja deksametasooni (Vd) ravirühmas 3,3%. ≥ 3 . raskusastme venoosse trombemboolia juhtudest teatati 3,5% patsientidest Kd ravirühmas ja 1,8% patsientidest Vd ravirühmas. Uuringus 20160275 oli venoosse trombemboolia juhtude esinemissagedus KdD ravirühmas 6,2% ning Kd ravirühmas 11,1%. ≥ 3 . raskusastme venoosse trombemboolia juhtudest teatati 1,9%-l patsientidest KdD ravirühmas ja 6,5%-l patsientidest Kd ravirühmas.

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkuse juhtudest, k.a surmaga lõppenud juhud, teatati ligikaudu $< 1\%$ uuritavatest Kyprolis'e kliinilistes uuringutes. Hepatotoksilisuse kliinilist käsitlust ravi ajal Kyprolis'ega vt lõik 4.4.

Perifeerne neuropaatia

Juhuslikustatud avatud uuringus, kus retsidiveerunud hulgimüeloomiga patsientidele manustati Kyprolis't (20) 56 mg/m² 30 minuti jooksul kombinatsioonis deksametasooniga (Kd, n = 464) või bortesomiibi koos deksametasooniga (Vd, n = 465), teatati üldise elulemuse (OS) plaanilise analüüsi ajal 2. või kõrgema raskusastme neuropaatiast 7% patsientidest Kd ravirühmas ja 35% Vd ravirühmas. Uuringus 20160275 teatati 2. ja kõrgema raskusastme perifeerse neuropaatia juhtudest 10,1%-l retsidiveerunud hulgimüeloomiga patsientidest KdD ravirühmas ja 3,9%-l Kd ravirühmas.

Infusioonireaktsioon

Uuringus 20160275 oli infusioonireaktsiooni oht suurem, kui karfilsomiibi manustati koos daratumumabiga.

Hingamisteede infektsioonid

Uuringus 20160275 teatati hingamisteede infektsioonidest tõsiste kõrvaltoimetena mõlemas ravirühmas (27,6% KdD ravirühmas ja 15,0% Kd ravirühmas). Uuringus 20160275 teatati pneumooniast tõsise kõrvaltoimena mõlemas ravirühmas (15,3% KdD ravirühmas ja 9,8% Kd ravirühmas). Surmaga lõppesid 1,3% juhtumitest KdD ravirühmas ja 0% Kd ravirühmas.

Uued esmased pahaloomulised kasvajad

Uuringus 20160275 teatati uutest esmastest pahaloomulistest kasvajatest mõlemas ravirühmas (1,9% KdD ravirühmas ja 1,3% Kd ravirühmas).

Oportunistlikud infektsioonid

Uuringus 20160275 teatati oportunistlikest infektsioonidest mõlemas ravirühmas (9,4% KdD ravirühmas ja 3,9% Kd ravirühmas). KdD ravirühmas $\geq 1\%$ uuritavatest ilmnenuid oportunistlike infektsioonide hulka kuulusid võõrohatis, suu kandidiaas, suu herpes ja *herpes simplex*.

B-hepatiidi reaktivatsioon

Uuringus 20160275 oli B-hepatiidi reaktivatsiooni juhtude esinemissagedus KdD ravirühmas 0,6% ning Kd ravirühmas 0%.

Teised eripopulatsioonid

Eakad

Teatud kõrvaltoimete (k.a südame rütmihäired, südamepuudulikkus (vt lõik 4.4), düspnoe, leukopeenia ja trombotsütopeenia) tekkesagedus uuritava kohta Kyprolis'e kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes oli suurem patsientidel vanuses ≥ 75 aastat kui patsientidel vanuses < 75 aastat.

Uuringus 20160275 oli 308 patsiendist, kellele manustati KdD-d kaks korda nädalas annuses 20/56 mg/m², 47% vanuses ≥ 65 aastat. Uuringu KdD ravirühmas esines surmaga lõppenud ravist tingitud kõrvaltoimeid 6%-l patsientidest vanuses < 65 aastat ja 14%-l patsientidest vanuses ≥ 65 aastat. Kd ravirühmas esines selliseid kõrvaltoimeid 8%-l patsientidest vanuses < 65 aastat ja 3%-l patsientidest vanuses ≥ 65 aastat.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Praegused andmed on ebapiisavad, et teha järeldusi annuste kohta, mis on suuremad kliinilistes uuringutes kasutatud annustest. Pärast Kyprolis'e manustamist eksikombel annuses 200 mg teatati ägeda algusega külmavärinatest, hüpotensioonist, neerupuudulikkusest, trombotsütopeeniast ja lümfopeeniast.

Karfilsomiibi üleannustamisele ei ole spetsiifilist antidooti. Üleannustamise korral peab patsienti jälgima, eriti lõigus 4.8 loetletud Kyprolis'e kõrvaltoimete suhtes.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, ATC-kood: L01XG02

Toimemehhanism

Karfilsomiib on epoksüketoonipõhine tetrapeptiidne proteasoomi inhibiitor, mis seondub selektiivselt ja pöördumatult 26S proteasoomi proteolüütilise tuumikosa, 20S proteasoomi N-terminali treoniini sisaldavate aktiivsete kohtadega ning on vähe- või mitteaktiivne teiste proteaasirühmade suhtes. Karfilsomiibil oli antiproliferatiivne ja proapoptootiline toime hematoloogilistele kasvajatele prekliinilistes mudelites. Karfilsomiib pärssis loomkatsetes proteasoomide aktiivsust veres ja kudedes ning aeglustas kasvaja kasvu hulgimüeloomi katsemudelites. Karfilsomiib oli minimaalselt neurotoksiline ja reageeris minimaalselt mittepoteasoomsete proteaasidega *in vitro*.

Farmakodünaamilised toimed

Karfilsomiibi intravenoosse manustamise tulemuseks oli proteasoomi kumotrüpsiinilaadse (*chymotrypsine-like*, CT-L) aktiivsuse allasurumine, mõõdetuna 1 tund pärast esimese annuse manustamist. Annused $\geq 15 \text{ mg/m}^2$ pärssisid järjepidevalt proteasoomi CT-L aktiivsust ($\geq 80\%$). Lisaks oli karfilsomiibi manustamise tulemuseks immuunproteasoomi allühikute - latentne membraanvalk-2 (*latent membrane protein 2*, LMP2) ja multikatalüütiline endopeptidaaskompleksilaadne 1 (*multicatalytic endopeptidase complex-like 1*, MECL1) - pärssimine vastavalt 26% kuni 32% ja 41% kuni 49%, annusega 20 mg/m^2 . Proteasoom püsis pärsituna ≥ 48 tundi pärast karfilsomiibi esimest annust igal manustamisnädalal. Manustamine kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga ei mõjutanud proteasoomi pärssimist.

Suurem annus, 56 mg/m^2 , pärssis CT-L allühiku aktiivsust rohkem ($\geq 90\%$) kui annused $15 \dots 20 \text{ mg/m}^2$, samuti teisi proteasoomi allühikuid (LMP7, MECL1 ja LMP2). Annus 56 mg/m^2 pärssis LMP7 allühikut 8%, MECL1 allühikut 23% ja LMP2 allühikut 34% rohkem kui annused $15 \dots 20 \text{ mg/m}^2$. Karfilsomiibi infusiooniga 2...10 minuti ja 30 minuti jooksul saavutati sarnane proteasoomi aktiivsuse pärssimine 2 uuritud annustaseme korral (20 ja 36 mg/m^2).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kyprolis kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga taasägenenud (relapsed) müeloomiga patsientide ravis – uuring PX-171-009 (ASPIRE)

Kyprolis'e efektiivsust ja ohutust hinnati juhuslikustatud avatud mitmekeskuselises uuringus 792 patsiendil, kellel oli taasägenenud müeloom, mida raviti Kyprolis'ega kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga ning võrdluseks ainult lenalidomiidi ja deksametasooniga, juhuslikustamissuhtega 1:1.

Selles uuringus hinnati Kyprolis't annuses 20 mg/m², mida suurendati annuseni 27 mg/m² 1 ravitsükli 8. päeval, manustatuna 10-minutilise infusioonina 2 korda nädalas 3 nädalal 4-st. Kyprolis't manustati maksimaalselt 18 tsükli, kui ravi ei katkestatud varem haiguse progresseerumise või ravimi talumatu toksilisuse tõttu. Lenalidomiidi ja deksametasooni manustamine võib jätkuda kuni progresseerumise või talumatu toksilisuseni.

Kliinilisse uuringusse ei kaasatud patsiente järgmistel juhtudel: kreatiniinikliirens < 50 ml/min, NYHA III kuni IV klassi kongestiivne südamepuudulikkus või müokardiinfarkt viimase 4 kuu jooksul, haiguse progresseerumine bortesomiibi-sisaldava raviskeemi ajal või progresseerumine esimese 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist lenalidomiidi ja deksametasooniga või progresseerumine mistahes ajal ravi vältel lenalidomiidi ja deksametasooniga, kui see oli uuritava kõige viimane raviskeem. Uuringusse kaasamise kriteeriumid võimaldasid kaasata väikese alarühma patsiente, kelle müeloom oli refraktaarne bortesomiibile (n = 118) või lenalidomiidile (n = 57). Kaasatud isikud loeti ravile allumatuteks (refraktaarseteks), kui nad vastasid ükskõik millisele järgneva kolme kriteeriumi hulgast: ravivastuse puudumine (< minimaalne ravivastus) mistahes raviskeemile, progresseerumine mistahes raviskeemi ajal või progresseerumine 60 päeva jooksul pärast mistahes raviskeemi lõppu. Uuringus ei hinnatud riski/kasu suhet laiemalt määratletud refraktaarses populatsioonis.

Haigusseisund ning muud lähteparameetrid olid uuringurühmade vahel hästi tasakaalustatud, k.a vanus (64 aastat, vahemik 31...91 aastat), sugu (56% mehed), ECOG sooritusvõime (48% oli skoor 1), kõrge riskiga geneetilised mutatsioonid, mis hõlmasid geneetilisi alarühmi t(4;14), t(14;16) või 17p deletsioon ≥ 60% plasmarakkudest (13%), teadmata riskiga geneetilised mutatsioonid, kuhu kuulusid ka uuritavad, kellel tulemus puudus või seda ei analüüsitud (47%), ning lähteseisundina III staadiumi haigus ISS--i määratluse alusel (20%). Uuritavad olid eelnevalt saanud 1...3 raviliini (mediaan 2), k.a eelnev ravi bortesomibiga (66%), talidomiidiga (44%) ja lenalidomiidiga (20%).

Uuringu PX-171-009 tulemused on kokku võetud tabelis 7 ning joonistel 1 ja 2.

Tabel 7. Efektiivsuse analüüsi kokkuvõte taasägenenud hulgemüeloomi uuringus PX-171-009

	KRd kombinatsioonravi	
	KRd ravirühm ^a (N = 396)	Rd ravirühm ^a (N = 396)
PFSi mediaan kuudes (95% CI)	26,3 (23,3; 30,5)	17,6 (15,0; 20,6)
HR (95% CI); ühesuunaline p-väärtus ^b	0,69 (0,57; 0,83); < 0,0001	
OSi mediaan kuudes (95% CI)	48,3 (42,4; 52,8)	40,4 (33,6; 44,4)
HR (95% CI); ühesuunaline p-väärtus ^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)
ORR 95% CI	83,4; 90,3	61,8; 71,3
Ühesuunaline p-väärtus	< 0,0001	

KRd = Kyprolis, lenalidomiid ja deksametasoon; Rd = lenalidomiid ja deksametasoon; PFS = progressioonivaba elulemus; HR = riskitiheduste suhe; CI = usaldusvahemik; OS = üldine elulemus; ORR = üldine ravivastuse määr; sCR = täielik ravivastus range määratlusena; CR = täielik ravivastus; VGPR = väga hea osaline ravivastus; PR = osaline ravivastus; IMWG = Müeloomi Rahvusvaheline Töörühm; EBMT = Vere ja Luuüdi Siirdamise Euroopa Ühendus.

^a. sõltumatu hindamiskomitee määratlus vastavalt IMWG/EBMT objektiivse ravivastuse standardkriteeriumitele

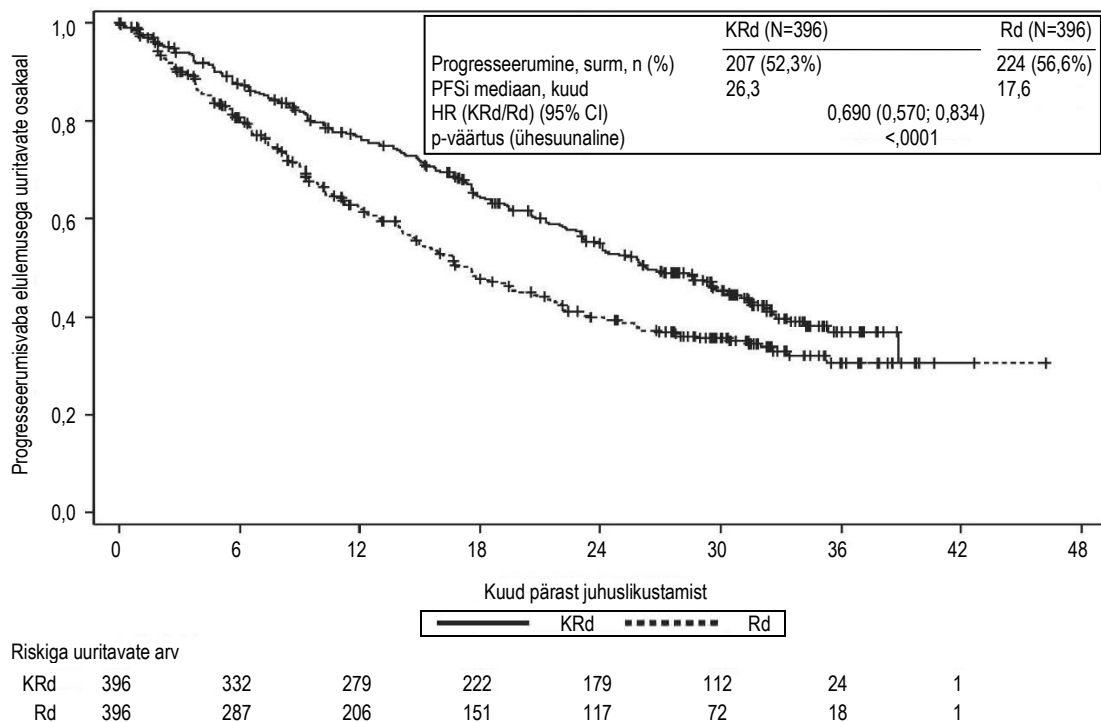
^b. statistiliselt oluline

Kyprolis'e, lenalidomiidi ja deksametasooni rühma (KRd) patsientidel paranes progresseerumisvaba elulemus (PFS) võrreldes lenalidomiidi ja madalaannuselise deksametasooni rühma (Rd) patsientidega (HR = 0,69; ühesuunaline p-väärtus < 0,0001), mis tähendab PFSi paranemist 45% või juhtude riski vähenemist 31%, sõltumatu hindamiskomitee määratluse alusel vastavalt Müeloomi Rahvusvahelise

töörühma (IMWG) ning Vere ja Luuüdi Siirdamise Euroopa Ühenduse (EBMT) sätestatud objektiivse ravivastuse standardkriteeriumitele.

PFSi paremust KRd rühmas täheldati sarnaselt kõikides alarühmades, k.a patsiendid vanuses ≥ 75 aastat (n = 96), kõrge riskiga patsiendid (n = 100), teadmata riskiga geneetilise mutatsiooniga patsiendid (n = 375) ning patsiendid, kelle kreatiniini kliirensi lähteväärtus oli $30... < 50$ ml/min (n = 56).

Joonis 1. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver taasägenenud hulgimüeloomi korral^a



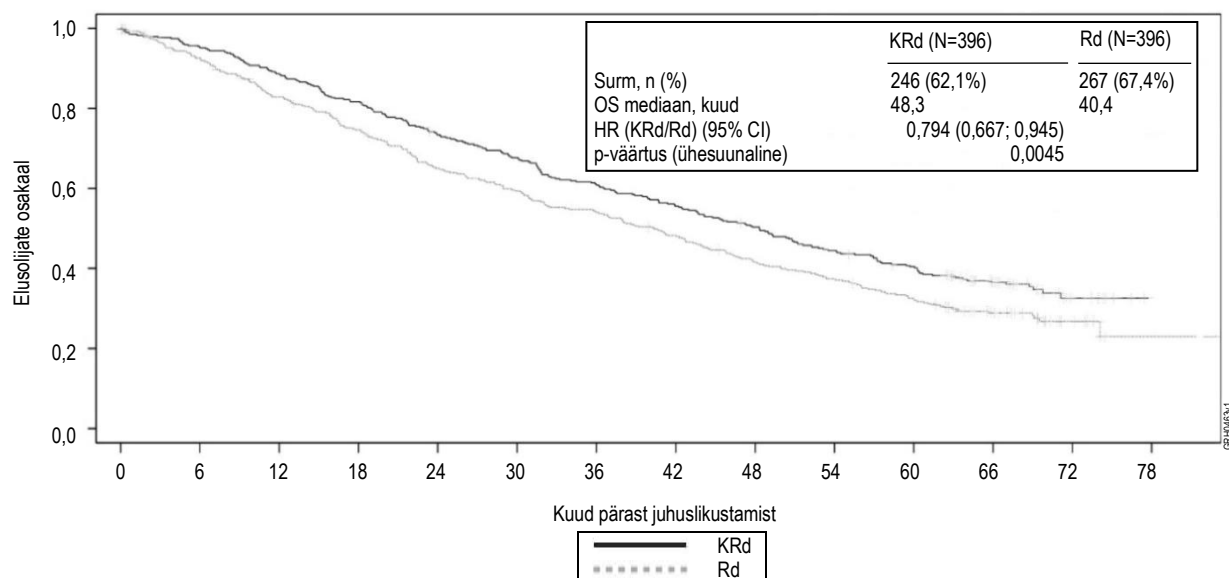
GRH021/2ET v2

KRd = Kyprolis, lenalidomiid ja deksametasoon; Rd = lenalidomiid ja deksametasoon; PFS = progressioonivaba elulemus; HR = riskitiheduste suhe; CI = usaldusvahemik; IMWG = Müeloomi Rahvusvaheline Töörühm; EBMT = Vere ja Luuüdi Siirdamise Euroopa Ühendus
Märkus: ravivastuse ja progresseeruva haiguse tulemusnäitajad määratleti IMWG/EBMT objektiivse ravivastuse standardkriteeriumite alusel.

^a. Uuring PX-171-009

Üldise elulemuse (OS) plaaniline analüüs tehti pärast 246 surmajuhtu KRd rühmas ja 267 surmajuhtu Rd rühmas. Jälgimisaja mediaan oli ligikaudu 67 kuud. KRd rühma patsientidel täheldati statistiliselt olulist üldise elulemuse paremust võrreldes Rd rühma patsientidega. KRd rühma patsientide surma risk vähenes 21% võrreldes Rd rühma patsientidega (HR = 0,79; 95% CI: 0,67; 0,95; p-väärtus = 0,0045). KRd rühma patsientide üldise elulemuse mediaan oli 7,9 kuud pikem kui Rd rühma patsientidel (vt tabel 7 ja joonis 2).

Joonis 2. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver taasägenenud hulgimüeloomi korral^a



Riskiga uuritavate arv

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, lenalidomiid ja deksametasoon; Rd = lenalidomiid ja deksametasoon; OS = üldine elulemus; HR = riskitiheduste suhe; CI = usaldusvahemik

^a. Uuring PX-171-009

KRd rühma patsientide üldine tervislik seisund (*Global Health Status*) paranes ning üldise tervises seisundi ja elukvaliteedi näitajad olid kõrgemad kui Rd rühmas 18 ravitsükli vältel (paljususele kohandamata, ühesuunaline p-väärtus = 0,0001), hinnatuna hulgimüeloomi jaoks valideeritud EORTC QLQ-C30 küsimustiku abil.

Kyprolis kombinatsioonis deksametasooniga retsidi veerunud hulgimüeloomiga patsientide ravis – uuring 2011-003 (ENDEAVOR)

Kyprolis'e efektiivsust ja ohutust hinnati 3. faasi juhuslikustatud avatud mitmekeskuselises uuringus, milles võrreldi Kyprolis't koos deksametasooniga (Kd) ja bortesomiibi koos deksametasooniga (Vd). Uuringusse kaasati kokku 929 patsienti retsidi veerunud või refraktaarse hulgimüeloomiga, kes olid eelnevalt saanud 1...3 raviliini, ning juhuslikustati Kd rühma (464) ja Vd rühma (465).

Uuringus hinnati Kyprolis't algannuses 20 mg/m², mida suurendati annuseni 56 mg/m² 1. ravitsükli 8. päeval, manustatuna 30-minutilise infusioonina kaks korda nädalas 3 nädalal 4-st kuni haiguse progresseerumise või ravimi talumatu toksilisuseni.

Vd ravirühma patsientidele manustati bortesomiibi intravenoosselt (n = 108) või subkutaanselt (n = 357). Kliinilisse uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli kreatiniini kliirens < 15 ml/min, südame paispuudulikkuse III või IV klass NYHA määratluse alusel, müokardiinfarkt viimase 4 kuu jooksul või südame vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) < 40%. Uuringukõlblikkuse kriteeriumid võimaldasid kaasata patsiente, keda oli eelnevalt ravitud karfilsomiibiga (n = 3) või bortesomiibiga (n = 502), kui proteasoomi inhibiitoriga oli saavutatud vähemalt osaline ravivastus (PR – *partial response*), ravi proteasoomi inhibiitoriga ei olnud katkestatud toksilisuse tõttu ning proteasoomi inhibiitori viimase annuse manustamisest oli möödunud vähemalt 6 kuud.

Uuringu 2011-003 ravirühmade demograafilised näitajad ja lähteparameetrid olid heas tasakaalus, k.a eelnev ravi bortesomiibiga (54%), eelnev ravi lenalidomiidiga (38%), refraktaarsus lenalidomiidile (25%), vanus (65 aastat, vahemik 30...89 aastat), sugu (51% mehed), sooritusvõime ECOG määratluse alusel (45% sooritusvõimega 1), kõrge riskiga geneetilised mutatsioonid, mis hõlmasid geneetilisi alaliike t(4;14) või t(14;16) 10% või rohkemal määral skriinitud plasmarakkudest või 17p deletsioon ≥ 20% plasmarakkudes (23%), teadmata riskiga geneetilised mutatsioonid, mis hõlmasid

uuritavaid, kelle kohta andmed puudusid või neid ei analüüsitud (9%) ja uuringueelne haiguse III staadium ISS määratluse alusel (24%).

Uuringu 2011-003 tulemuste kokkuvõte on tabelis 8.

Tabel 8. Retsidiveerunud hulgimüeloomi uuringu 2011-003 efektiivsustulemuste analüüsi kokkuvõte

	Kd ravirühm (N = 464)	Vd ravirühm (N = 465)
PFSi mediaan kuudes (95% CI) ^a	18,7 (15,6; NE)	9,4 (8,4; 10,4)
HR (95% CI); ühesuunaline p-väärtus ^b	0,533 (0,44; 0,65); < 0,0001	
Üldise elulemuse mediaan kuudes (95% CI)	47,6 (42,5; NE)	40,0 (32,6; 42,3)
HR (95% CI); ühesuunaline p-väärtus ^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)
ORR 95% CI	72,8; 80,7	58,0; 67,0
Ühesuunaline p-väärtus ^b	< 0,0001	

Kd = Kyprolis, deksametasoon; Vd = bortesomiib, deksametasoon; CI = usaldusvahemik; NE = ei saa hinnata; HR = riskitiheduste suhe; ORR = üldine ravivastuse määr; CR = täielik ravivastus; VGPR = väga hea osaline ravivastus

^a. need tulemusnäitajad määratles sõltumatu hindamiskomitee

^b. statistiliselt oluline

^c. üldine ravivastus on määratletud parima üldise ravivastusena, mis hõlmab PR, VGPR, CR või sCR

^d. statistiliselt oluline ühesuunaline p-väärtus 0,0005

^e. statistiliselt oluline ühesuunaline p-väärtus 0,0001

Uuring näitas progresseerumisvaba elulemuse olulist paranemist Kd ravirühmas, võrreldes Vd ravirühmaga (HR = 0,53; 95% CI: 0,44; 0,65; p-väärtus < 0,0001; vt joonis 3).

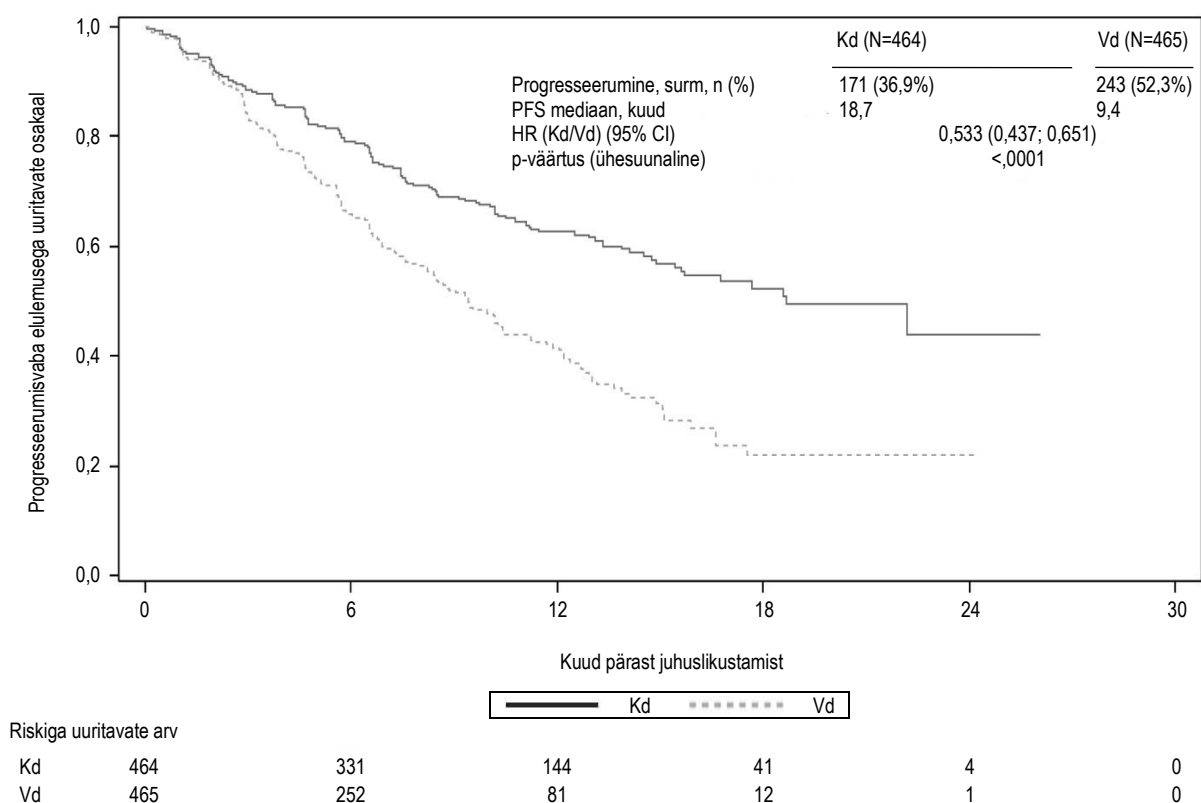
Progresseerumisvaba elulemuse tulemused olid sarnased patsientidel, keda oli eelnevalt ravitud bortesomiibiga (HR = 0,56; 95% CI: 0,44; 0,73), ja patsientidel, keda ei olnud eelnevalt bortesomiibiga ravitud (HR = 0,48; 95% CI: 0,36; 0,66).

Kd kasu progresseerumisvabale elulemusele täheldati kõikides alarühmades, k.a patsiendid vanuses ≥ 75 aastat (n = 143), kõrge riskiga geenmutatsiooniga patsiendid (n = 210) ning patsiendid, kelle uuringueelne kreatiiniini kliirens oli 30...<50 ml/min (n = 128).

Eelnevalt bortesomiibiga ravitud patsientide (54%) progresseerumisvaba elulemuse mediaan oli Kd ravirühmas 15,6 kuud ja Vd ravirühmas 8,1 kuud (HR = 0,56; 95% CI: 0,44; 0,73), üldine ravivastuse määr oli 71,2% vs 60,3%.

Eelnevalt lenalidomiidiga ravitud patsientide (38%) progresseerumisvaba elulemuse mediaan oli Kd ravirühmas 12,9 kuud ja Vd ravirühmas 7,3 kuud (HR = 0,69; 95% CI: 0,52; 0,92), üldine ravivastuse määr oli 70,1% vs 59,3%. Lenalidomiidile allumatu haigusega patsientidel (25%) oli progresseerumisvaba elulemuse mediaan oli Kd ravirühmas 8,6 kuud ja Vd ravirühmas 6,6 kuud (HR = 0,80; 95% CI: 0,57; 1,11), üldine ravivastuse määr oli 61,9% vs 54,9%.

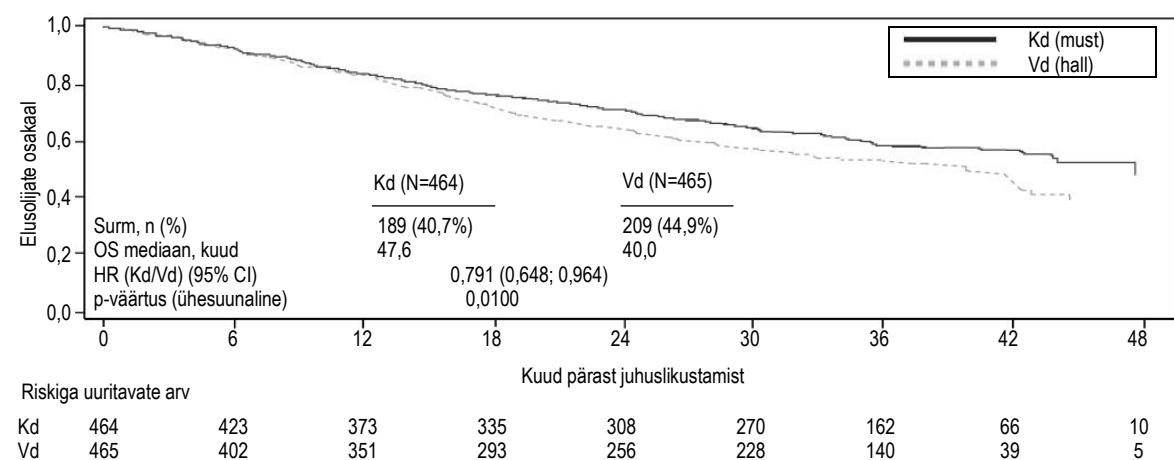
Joonis 3. Progresseerumisvaba elulemus Kaplani-Meieri meetodil vastavalt sõltumatu hindamiskomitee määratlusele (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus 2011-003



Kd = Kyprolis, deksametasoon, Vd = bortesomiib, deksametasoon, PFS = progresseerumisvaba elulemus, HR = riskitiheduste suhe, CI = usaldusvahemik

Plaaniline teine üldise elulemuse vaheanalüüs teostati pärast 189 surma Kd ravirühmas ja 209 surma Vd ravirühmas. Analüüsi ajal oli registreeritud 80% tulemusnäitaja juhtudest. Jälgimisaja mediaan oli ligikaudu 37 kuud. Täheledatai üldise elulemuse (OS) statistiliselt olulist eelist Kd ravirühma patsientidel, võrreldes Vd ravirühma patsientidega (HR = 0,791; 95% CI: 0,65; 0,96; p-väärtus = 0,010; vt joonis 4).

Joonis 4. Üldise elulemuse vahetulemus Kaplani-Meieri meetodil retsidiveerunud hulgemüeloomi uuringus 2011-003



Kd = Kyprolis, deksametasoon, Vd = bortesomiib, deksametasoon, OS = üldine elulemus, HR = riskitiheduste suhe, CI = usaldusvahemik

Kyprolis kombinatsioonis daratumumabi ja deksametasooniga taasägenenud või ravile allumatu hulgimüeloomiga patsientide ravis – uuring 20160275 (CANDOR)

Kyprolis'e efektiivsust ja ohutust hinnati 3. faasi juhuslikustatud avatud mitmekeskuselises paremusuuringus, milles võrreldi Kyprolis't koos daratumumabi ja deksametasooniga (KdD) ja Kyprolis't koos deksametasooniga (Kd). Uuringusse kaasati kokku 466 patsienti taasägenenud või ravile allumatu hulgimüeloomiga, keda oli eelnevalt ravitud 1...3 raviskeemi järgi, ning juhuslikustati 2 : 1 (312 KdD ravirühma ja 154 Kd ravirühma).

Selles uuringus hinnati Kyprolis't algannuses 20 mg/m², mida suurendati annuseni 56 mg/m² 1. ravitsükli 8. päeval, manustatuna 30-minutilise infusioonina kaks korda nädalas 3 nädalal 4-st.

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli teadaolev mõõdukas või raske püsiv astma viimase 2 aasta jooksul, teadaolev krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) ja FEV1 < 50% eeldatavast normikohasest või aktiivne südameteiseseisund.

Kummaski ravirühmas olid üldiselt sarnased demograafilised näitajad ja lähteparameetrid, sh sugu (57,5% mehed), rass (78,5% valged), vanus (64 aastat, vahemik 29...84 aastat), eelnev ravi bortesomiibiga (90%), bortesomiile allumatu haigusega patsiendid (29%), kõrge riskiga geneetilised mutatsioonid, mis hõlmasid geneetilisi alaliike t(4; 14), t(14; 16) või 17p deletsioon (16%), ning teadmata riskiga geneetilised mutatsioonid, mis hõlmasid uuritavaid, kelle analüüsivastus puudus, analüüs nurjus või materjal polnud piisav (51%). KdD rühmas oli uuritavaid vanuses ≥ 75 aastat vähem (9,0%) kui Kd rühmas (14,3%). Uuritavate varasemate raviskeemide mediaan (vahemik) oli 2,0 (1 kuni 4). KdD rühmas oli eelneva siirdamisega uuritavaid suurem protsent (62,5%) kui Kd rühmas (48,7%). Ainult 1 patsient KdD rühmast oli varem saanud ravi monoklonaalse CD38-vastase antikehaga.

Uuringu 20160275 esmase analüüsi tulemused on kokku võetud tabelis 9 ning joonistel 5 ja 6.

Tabel 9. Uuringu 20160275 efektiivsuse esmase analüüsi tulemuste kokkuvõte

	KdD ravirühm (N = 312)	Kd ravirühm (N = 154)
PFSi mediaan kuudes (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	15,8 (12,1; NE)
HR (95% CI); ühesuunaline p-väärtus ^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)
Ravivastuse kategooria, n(%)		
N ravivastusega	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)
Šansside suhe	1,925 (1,184; 3,129)	
Ühesuunaline p-väärtus ^b	0,0040	
MRD[-]CR 12. kuul	12,5 (9,0; 16,7)	1,3 (0,2; 4,6)
Šansside suhe	11,329 (2,703; 47,476)	
Ühesuunaline p-väärtus ^b	< 0,0001	

KdD = Kyprolis, deksametasoon ja daratumumab; Kd = Kyprolis, deksametasoon; CI = usaldusvahemik; NE = ei saa hinnata; HR = riskitiheduste suhe; ORR = üldine ravivastuse määr; CR = täielik ravivastus; VGPR = väga hea osaline ravivastus; MRD[-]CR = negatiivse minimaalse jääkhaigusega (ehk minimaalse jääkhaigusega) täielik ravivastus

^a need tulemusnäitajad määratles sõltumatu hindamiskomitee IMWG ravivastuse kriteeriumide alusel

^b. statistiliselt oluline

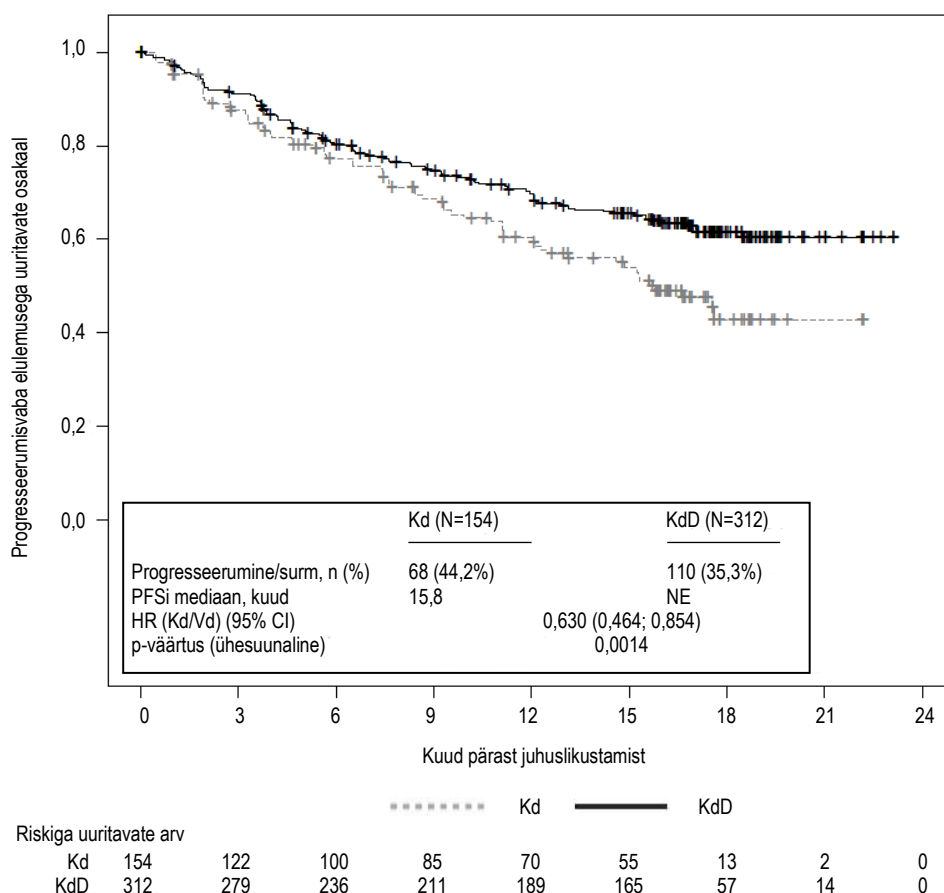
^c. üldine ravivastus määratleti kui parima üldise PRi, VGPRi või CRi saavutamine või parem tulemus
Esmase analüüsi andmete kogumise lõpp: 14. juuli 2019. a.

Progresseerumisvaba elulemuse esmase analüüsi ajal näitas uuring progresseerumisvaba elulemuse paranemist KdD ravirühmas võrreldes Kd ravirühmaga (riskitiheduste suhe [HR] = 0,630; 95% CI: 0,464, 0,854; p = 0,0014), mis tähendab KdD-ga ravitud patsientidel haiguse progresseerumise või surma riski vähenemist 37% võrra. KdD ravirühmas ei olnud progresseerumisvaba elulemuse mediaan hinnatav ning Kd ravirühmas oli see 15,8 kuud.

Eelnevalt lenalidomiidiga ravitud patsientide (42,3%) progresseerumisvaba elulemuse mediaan ei olnud KdD ravirühmas hinnatav ning oli Kd ravirühmas 12,1 kuud (HR = 0,52; 95% CI: 0,34, 0,80), üldine ravivastuse määr oli 78,9% vs. 74,3% (OR = 1,29; 95% CI: 0,65, 2,54) ja MRD[-]CR 12. kuul oli 11,4% vs. 0,0% (OR = NE, 95% CI: NE, NE). Lenalidomiidile allumatu haigusega patsientidel (33%) ei olnud progresseerumisvaba elulemuse mediaan KdD ravirühmas hinnatav ning oli Kd ravirühmas 11,1 kuud (HR = 0,45; 95% CI: 0,28, 0,74), üldine ravivastuse määr oli 79,8% vs. 72,7% (OR = 1,48; 95%CI: 0,69, 3,20) ja MRD[-]CR 12. kuul 13,1% vs. 0,0% (OR = NE; 95% CI: NE, NE).

Eakate (≥ 75 -aastaste) patsientide kohta on andmed piiratud. Uuringusse 20160275 kaasati 43 üle 75-aastast patsienti (25 patsienti KdD rühmas ja 18 patsienti Kd rühmas). Progresseerumisvaba elulemuse puhul oli riskitiheduste suhe 1,459 (95% CI: 0,504; 4,223). Surmaga lõppevate ravist tingitud kõrvaltoimete risk oli kõrgem uuritavatel vanuses ≥ 65 aastat (vt lõik 4.8). KdD-d tuleb patsientidel vanuses ≥ 75 aastat kasutada ettevaatlikult, kaaludes enne hoolikalt võimalikku kasu/riski suhet konkreetse patsiendi puhul.

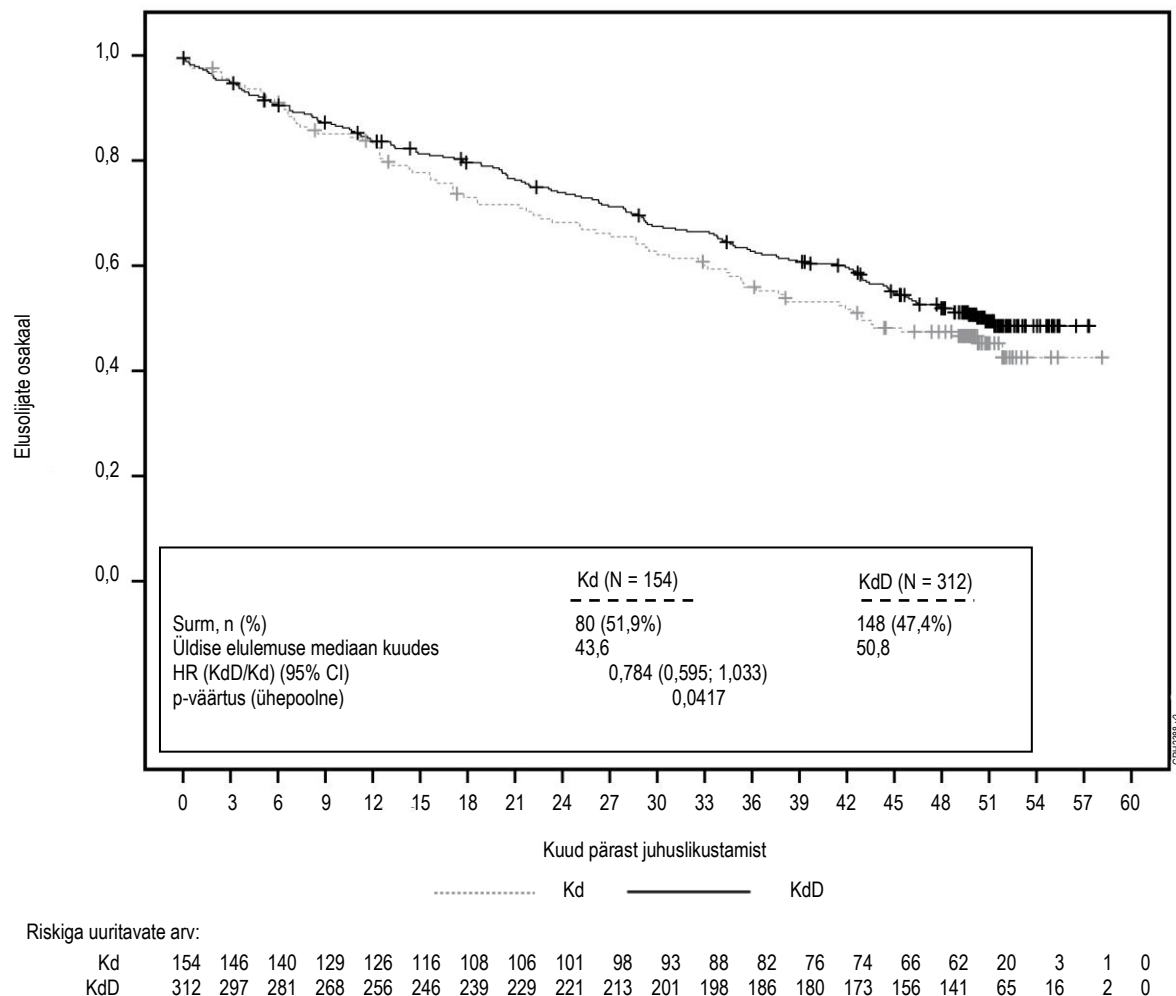
Joonis 5. Progresseerumisvaba elulemus Kaplani-Meieri meetodil (ravikavatsuslik populatsioon) vastavalt sõltumatu hindamiskomitee määratlusele uuringus 20160275



Üldine ravivastuse määr oli KdD ravirühma patsientidel 84,3% ja Kd ravirühmas 74,7% (vt tabel 9). Ravivastuse kestuse mediaan ei olnud KdD ravirühma puhul hinnatav ning oli Kd rühmas 16,6 kuud (13,9, NE). Mediaanaeg ravivastuse saavutamiseni oli KdD ravirühmas 1,0 (1; 14) kuud ja Kd ravirühmas 1,0 (1; 10) kuud.

Lõppanalüüsi ajaks oli KdD rühmas surnud 148 uuritavat (47,4%) ja Kd rühmas 80 uuritavat (51,9%). OS-i mediaan (95% CI) oli KdD rühmas 50,8 (44,7; NE) kuud ja Kd rühmas 43,6 (35,3; NE) kuud ning HR (KdD/Kd) oli 0,784 (95% CI: 0,595; 1,033; ühepoolne p = 0,0417). Ühepoolne p-väärtus ei ületanud selles lõppanalüüsis statistilise olulisuse nivood, mis oli 0,021. Jälgimisaja mediaan oli KdD rühmas 50,6 kuud ja Kd rühmas 50,1 kuud.

Joonis 6. Üldine elulemus Kaplani-Meieri meetodil uuringus 20160275



Taasägenenud ja ravile allumatu müeloomiga patsientide monoravi Kyprolis'ega

Täiendavaid kliinilisi andmeid taasägenenud ja ravile allumatu müeloomiga patsientide monoravist Kyprolis'ega saadi uuringus PX-171-011, mis oli avatud, juhuslikustatud, 3. faasi uuring (N = 315; nõutavad ≥ 3 eelnevat ravikuuri). Uuringusse PX-171-011 kaasatud patsiendid olid eelnevalt rohkem ravitud ning luuüdi ja elundite talitus oli nõrgem kui uuringusse PX-171-009 kaasatud patsientidel. Uuringus PX-171-011 võrreldi monoravi Kyprolis'ega kontrollrühma suhtes (kortikosteroidid ja tsüklofosfamiid). Uuring ei saavutanud eelnevalt määratletud efektiivsuse tulemust, et tõestada Kyprolis'e monoravi paremust võrdlusravi suhtes (HR = 0,975; 95% CI: 0,760; 1,249). PX-171-003A1 oli kontrollrühmata 2. faasi uuring (N = 266; nõutavad ≥ 2 eelnevat ravikuuri), mis saavutas esmase efektiivsuse tulemuse, sõltumatu hindamiskomitee hinnangul põhineva üldise ravivastuse määra (ORR 22,9%).

Südame elektrofüsioloogia

Karfilmsomiibi võimalikku mõju südamealajutlusele hinnati 154 kaugelearenenud pahaloolumulise kasvaja, k.a müeloomiga patsiendil elektrokardiogrammide tsentraliseeritud analüüsil pimemeetodil, kolmes salvestuses. Friderica korrektsiooniga QT-intervalli (QTcF-intervalli) ning kontsentratsiooni ja QTc vahelise sõltuvuse analüüsis ei ilmnenu selgeid märke karfilmsomiibi annusest sõltuva toime kohta südamelihase repolarisatsioonile. C_{max} korral oli QTcF intervallile avalduva ennustatava mõju ühesuunalise 95% usaldusvahemiku ülempiir 4,8 msek. C_{max} korral oli Bazett' korrektsiooniga QT-intervallile (QTcB) avalduva ennustatava mõju ühesuunalise 95% usaldusvahemiku ülempiir 5,9 msek.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Kyprolis'ega läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hulgiüeloomi ravis (teavet lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast 27 mg/m² 2...10-minutilist intravenooset infusiooni oli C_{max} 4232 ng/ml ja AUC 379 ng•h/ml. Pärast Kyprolis'e korduvat manustamist annustes 15 mg/m² ja 20 mg/m² olid süsteemne saadavus (AUC) ja poolväärtusaeg 1. ravitsükli 1., 15. ja 16. päeval sarnased, viidates karfilmsomiibi süsteemse kuhjumise puudumisele. Annusevahemikus 20...56 mg/m² suurenes AUC annusest sõltuvalt.

Pärast 30-minutilist infusiooni olid poolväärtusaeg ja AUC sarnased, kuid C_{max} oli 2...3 korda madalam, kui pärast sama annuse 2...10-minutilist infusiooni. Pärast annuse 56 mg/m² 30-minutilist infusiooni oli AUC ligikaudu 2,5-kordne (948 ng•h/ml), võrreldes annusega 27 mg/m², ja C_{max} oli madalam (2079 ng/ml), kui pärast annuse 27 mg/m² infusiooni 2...10 minuti jooksul.

Jaotumine

Karfilmsomiibi annuse 20 mg/m² keskmine jaotusruumala tasakaalukontsentratsioonis oli 28 l. *In vitro* katses seondu karfilmsomiib inimese vereplasma valkudega keskmiselt 97% kontsentratsioonivahemikus 0,4...4 mikromooli liitris.

Biotransformatsioon

Karfilmsomiib metaboliseerus kiiresti ja ulatuslikult. Inimese vereplasmas ja uriinis mõõdetud ning *in vitro* inimese hepatotsüütides tekkinud põhimetaboliidid olid peptiidfragmendid ja karfilmsomiibi diool, mis viitab, et peamised biotransformatsioonirajad on lõhustumine peptidaasi toimele ja epoksiidhüdrolüüs. Tsütokroom P450 vahendatud mehhanismid olid karfilmsomiibi metabolismis üldiselt vähetähtsad. Metaboliitidel ei ole teadaolevat bioloogilist aktiivsust.

Eritumine

Pärast intravenooset manustamist annuses ≥ 15 mg/m², puhastus süsteemne vereringe karfilmsomiibist kiiresti, poolväärtusajaga ≤ 1 tund 1. ravitsükli 1. päeval. Süsteemne kliirens oli vahemikus 151 kuni 263 l/h, ületades verevoolu määra maksas ning viidates karfilmsomiibi ulatuslikule ekstrahepaatilisele eliminatsioonile organismist. Karfilmsomiib eemaldatakse peamiselt metabolismi teel koos järgneva metaboliitide eritumisega uriiniga.

Eripopulatsioonid

Populatsioonifarmakokineetika analüüsid viitavad, et vanus, sugu ja rass ei mõjuta karfilmsomiibi farmakokineetikat.

Maksakahjustus

Farmakokineetilises uuringus hinnati 33 patsienti retsidiveerunud või progresseeruva, kaugelearenenud pahaloomulise kasvaja (soliidtuumor: $n = 31$; hematoloogiline kasvaja: $n = 2$), kellel oli normaalne maksatalitus (bilirubiin $\leq$ normivahemiku üläpiir; aspartaadi aminotransferaas (ASAT) $\leq$ normivahemiku üläpiir; $n = 10$), kerge maksakahjustus (bilirubiin $> 1 \dots 1,5 \times$ normivahemiku üläpiir või ASAT $>$ normivahemiku üläpiir, kuid bilirubiin $\leq$ normivahemiku üläpiir; $n = 14$) või mõõdukas maksakahjustus (bilirubiin $> 1,5 \dots 3 \times$ normivahemiku üläpiir, ASAT mistahes väärtus; $n = 9$). Raske maksakahjustusega patsientidel (bilirubiin $> 3 \times$ normivahemiku üläpiir, ASAT mistahes väärtus) ei ole karfilsomiibi farmakokineetikat uuritud. Kyprolis't manustati monoravimina intravenoosselt 30 minuti jooksul annuses 20 mg/m^2 1. ravitsükli 1. ja 2. päeval ning annuses 27 mg/m^2 1. ravitsükli 8., 9., 15. ja 16. päeval. Kui ravi oli talutav, manustati alates 2. ravitsüklist 56 mg/m^2 . Maksatalitluse lähteseisund ei mõjutanud oluliselt karfilsomiibi süsteemset saadavust (AUC_{last}) pärast ühekordset ja korduvat manustamist (võrreldes normaalse maksatalitlusega oli AUC_{last} geomeetrilise keskmise suhteline erinevus annusega 27 mg/m^2 1. ravitsükli 16. päeval kerge maksakahjustuse korral 144,4% ja mõõduka maksakahjustuse korral 126,1%; annusega 56 mg/m^2 2. ravitsükli 1. päeval vastavalt 144,7% ja 121,1%). Ravieelse kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel, kellel kõigil oli soliidtuumor, oli maksatalitluse häirete, ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimete ja tõsistest kõrvaltoimete isikuline sagedus kõrgem kui normaalse maksatalitlusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Karfilsomiibi farmakokineetikat neerukahjustuse korral on uuritud kahes spetsiaalses uuringus.

Esimene uuring hõlmas 50 hulgimüeloomiga patsienti, kellel oli normaalne neerutalitlus ($\text{CrCL} > 80 \text{ ml/min}$; $n = 12$), kerge neerukahjustus ($\text{CrCL} 50 \dots 80 \text{ ml/min}$; $n = 12$), mõõdukas neerukahjustus ($\text{CrCL} 30 \dots 49 \text{ ml/min}$; $n = 10$) ja raske neerukahjustus ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$; $n = 8$) või olid kroonilisel dialüüsravil ($n = 8$). Kyprolis't manustati monoravimina intravenoosselt 2...10 minuti jooksul annuses kuni 20 mg/m^2 . Farmakokineetilisi andmeid koguti patsientidelt pärast annust 15 mg/m^2 1. ravitsükli ja annust 20 mg/m^2 2. ravitsükli. Teine uuring hõlmas 23 patsienti retsidiveerunud hulgimüeloomiga, kelle kreatiniini kliirens oli $\geq 75 \text{ ml/min}$ ($n = 13$), või kellel oli lõppstaadiumis neerupuudulikkus, mis vajas dialüüsravi ($n = 10$). Farmakokineetilisi andmeid koguti patsientidelt pärast annuse 27 mg/m^2 manustamist 30-minutilise infusioonina 1. ravitsükli 16. päeval ja pärast annuse 56 mg/m^2 manustamist 2. ravitsükli 1. päeval.

Mõlema uuringu tulemused näitavad, et neerutalitluse seisundil ei ole märkimisväärt mõju karfilsomiibi süsteemsele saadavusele pärast ühekordset ja korduvat manustamist. Võrreldes normaalse neerutalitlusega oli AUC_{last} geomeetrilise keskmise suhteline erinevus annusega 15 mg/m^2 1. ravitsükli 1. päeval kerge neerukahjustuse korral 124,36%, mõõduka neerukahjustuse korral 111,07%, raske neerukahjustuse korral 84,73% ja kroonilise dialüüsravi korral 121,72%. Võrreldes normaalse neerutalitlusega oli lõppstaadiumis neerupuudulikkuse korral AUC_{last} geomeetrilise keskmise suhteline erinevus annusega 27 mg/m^2 1. ravitsükli 16. päeval 139,72% ning annusega 56 mg/m^2 2. ravitsükli 1. päeval 132,75%. Esimeses uuringus suurenes peptiidfragmendi M14 kui peamise ringleva metaboliidi süsteemne saadavus (AUC_{last} põhjal) mõõduka neerukahjustusega patsientidel 2 korda, raske neerukahjustusega patsientidel 3 korda ning dialüüsravi vajavatel patsientidel 7 korda. Teises uuringus oli M14 süsteemne saadavus lõppstaadiumis neerupuudulikkusega uuritavatel (ligikaudu 4 korda) suurem kui normaalse neerutalitlusega uuritavatel. Sellel metaboliidil ei ole teadaolevat bioloogilist aktiivsust. Neerutalitluse halvenemisega seotud tõsised kõrvaltoimed olid sagedasemad uuringueelse neerutalitluse häirega uuritavatel (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Karfilsomiib oli klastogeenne *in vitro* kromosoomide aberratsioonikatses perifeerse vere lümfotsüütidega. Karfilsomiib ei olnud mutageenne *in vitro* bakteriaalse pöördmutatsiooni (Amesi) katses ning ei olnud klastogeenne *in vivo* hiire luuüdi mikrotuumade katses.

Ahvidel, kellele manustati ühekordselt intravenoosse boolusena karfilsomiibi 3 mg/kg (mis vastab 36 mg/m² ja on sarnane soovitusliku annusega inimesel: 27 mg/m² kehapindala kohta), tekkis hüpotensioon, südamerütmi kiirenemine ja troponiin T sisalduse tõus seerumis. Karfilsomiib korduv intravenoosne manustamine boolusena rottidele annuses ≥ 2 mg/kg/annus ja ahvidele annuses 2 mg/kg/annus kliinilist annustamisskeemi järgides põhjustas suuremat toksilisuse tõttu südame-veresoonkonnale (südamepuudulikkus, kardialne fibroos, vedeliku kogunemine perikardiõõnde, kardialne hemorraagia ja degeneratsioon), seedetraktile (nekroos, hemorraagia), neerudele (glomerulonefropaatia, tubulaarne nekroos, düsfunktsioon) ja kopsudele (hemorraagia, põletik). Annus 2 mg/kg/annus rottidele on ligikaudu pool inimese annusest 27 mg/m² kehapindala kohta. Ahvidel oli suurim annus, mis ei põhjustanud rasket toksilisust, 0,5 mg/kg, mille tulemusel tekkis neerude interstitsiaalkoe põletik koos vähese glomerulopaatiaga ja kerge põletikuga südames. Nendest leidudest teatati annusega 6 mg/m², mis on väiksem soovituslikust annusest inimesel 27 mg/m².

Karfilsomiibi mõju fertiilsusele ei ole uuritud. 28-päevastes korduvmanustamisega toksilisusuuringutes rottide ja ahvidega ning 6-kuulises kroonilise toksilisuse uuringus rottidega ja 9-kuulises kroonilise toksilisuse uuringus ahvidega ei täheldatud muutusi reproduktiivorganites. Karfilsomiib oli embrüo- ja lootetoksiline manustamisel tiinetele jänestele annuses, mis olid väiksemad kui soovituslikud annused patsientidel. Tiinetele rottidele organogeneesi perioodil manustatud karfilsomiib ei olnud teratogeenne annuses kuni 2 mg/kg/päev, mis on ligikaudu pool soovituslikust annusest inimesel: 27 mg/m² kehapindala kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumsulfobutüülbetadeks
Veevaba sidrunhape (E330)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

Kyprolis' e süstelahuse pulbrit ei tohi segada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Pulbriviaal (avamata)

3 aastat.

Valmislahus

Viaalis, süstlas või infusioonikotis oleva ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C või 4 tunni jooksul temperatuuril 25°C. Ajavahemik manustamiskõlblikuks muutmisest kuni manustamiseni ei tohi ületada 24 tundi.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ja ei tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kyprolis 10 mg infusioonilahuse pulber

10 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist viaal, suletud fluoropolümeeriga lamineeritud elastomeerkorgiga ja alumiiniumist korgiümbrisega, millel on eemaldatav helesinine plastikkate.

Kyprolis 30 mg infusioonilahuse pulber

30 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist viaal, suletud fluoropolümeeriga lamineeritud elastomeerkorgiga ja alumiiniumist korgiümbrisega, millel on eemaldatav oranž plastikkate.

Kyprolis 60 mg infusioonilahuse pulber

50 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist viaal, suletud fluoropolümeeriga lamineeritud elastomeerkorgiga ja alumiiniumist korgiümbrisega, millel on eemaldatav punakaslilla plastikkate.

Pakendi suurus: üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised ettevaatusabinõud

Karfilsomiib on tsütotoksiline aine. Seetõttu tuleb Kyprolis'e käsitlemisel ja ettevalmistamisel olla ettevaatlik. Soovitatakse kasutada kindaid ja muid kaitsevahendeid.

Lahustamine ja ettevalmistamine intravenoosseks manustamiseks

Kyprolis'e viaalid ei sisalda antibakteriaalseid säilitusaineid ning on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Järgida tuleb asjakohast aseptilist tehnikat.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab karfilsomiibi kontsentratsioonis 2 mg/ml. Lugege kogu ettevalmistusjuhist enne lahustamist.

1. Arvutage annus (mg/m²) ja vajalik Kyprolis'e viaalide arv patsiendi ravieelse kehapindala väärtuse põhjal. Patsientidele, kelle kehapindala on suurem kui 2,2 m², tuleb manustada annus, mis vastab kehapindalale 2,2 m². Kehakaalu muutuste puhul ≤ 20% ei ole annust vaja kohandada.
2. Võtke viaal külmkapist välja vahetult enne manustamist.
3. Iga viaali sisu aseptiliseks lahustamiseks kasutage ainult nõela suurusega 21 G või üle selle (nõela väline diameeter ≤ 0,8 mm), süstides aeglaselt steriilset süstevett 5 ml (10 mg viaali), 15 ml (30 mg viaali) või 29 ml (60 mg viaali) läbi korgi, suunates süstevee joa VASTU VIAALI SISESEINA, et minimeerida vahu teket.
4. Keerutage ja/või pöörake viaali õrnalt ligikaudu 1 minuti jooksul kuni viaali sisu täieliku lahustumiseni. ÄRGE LOKSUTAGE. Kui moodustub vaht, laske lahusel viaalis settida kuni vaht on alla vajunud (ligikaudu 5 minutit) ja lahus on selge.
5. Kontrollige visuaalselt osakeste sisaldust ja värvimuutusi enne manustamist. Valmislahus peab olema selge, värvitu või kergelt kollakas ning seda ei tohi manustada mistahes värvimuutuste ja osakeste sisalduse korral.
6. Viaali jäänud kasutamata lahus tuleb hävitada.

7. Kyprolis't võib manustada otse intravenoosse infusioonina või soovi korral manustada infusioonikotti. Ärge manustage intravenoosse kiire süstina ehk boolusena.
8. Manustamisel infusioonikotti kasutage ainult nõela suurusega 21 G või üle selle (nõela väline diameeter $\leq 0,8$ mm), et tõmmata arvutuslik annus viaalist süstlasse, ning lahustage infusioonikotis sisalduvas 50 ml või 100 ml 5% glükoosilahuses.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. juuni 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kyprolis 10 mg infusioonilahuse pulber
karfilsomiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 10 mg karfilsomiibi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 2 mg karfilsomiibi.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumsulfobutüülbetadeks, veevaba sidrunhape (E330), naatriumhüdroksiid. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber.

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1060/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kyprolis 10 mg infusioonilahuse pulber
karfilsomiib
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kyprolis 30 mg infusioonilahuse pulber
karfilsomiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 30 mg karfilsomiibi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 2 mg karfilsomiibi.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumsulfobutüülbetadeks, veevaba sidrunhape (E330), naatriumhüdroksiid. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber.

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1060/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHETUL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kyprolis 30 mg infusioonilahuse pulber
karfilsomiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 30 mg karfilsomiibi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 2 mg karfilsomiibi.

3. ABIAINED

Naatriumsulfobutüülbetaideks, veevaba sidrunhape (E330), naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1060/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kyprolis 60 mg infusioonilahuse pulber
karfilsomiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 60 mg karfilsomiibi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 2 mg karfilsomiibi.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumsulfobutüülbetadeks, veevaba sidrunhape (E330), naatriumhüdroksiid. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber.

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1060/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHETUL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kyprolis 60 mg infusioonilahuse pulber
karfilsomiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 60 mg karfilsomiibi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 2 mg karfilsomiibi.

3. ABIAINED

Naatriumsulfobutüülbetaideks, veevaba sidrunhape (E330), naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1060/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Kyprolis 10 mg infusioonilahuse pulber
Kyprolis 30 mg infusioonilahuse pulber
Kyprolis 60 mg infusioonilahuse pulber
karfilsomiib

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kyprolis ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kyprolis'e kasutamist
3. Kuidas Kyprolis't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kyprolis't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kyprolis ja milleks seda kasutatakse

Kyprolis on ravim, mis sisaldab toimeainena karfilsomiibi.

Karfilsomiib toimib proteasoomide pärssimise teel. Proteasoomid on rakkudes olev süsteem, mis lõhustab kahjustatud või mittevajalikke valke. Takistades valkude lõhustumist kasvajakudedes, kus on tõenäoliselt rohkem ebanormaalseid valke, põhjustab Kyprolis kasvajakude surma.

Kyprolis on ravim, mida kasutatakse hulgimüeloomi raviks täiskasvanutel, kellel seda haigust on eelnevalt vähemalt üks kord ravitud. Hulgimüeloom on plasmarakkude kasvaja (plasmarakud on teatud tüüpi vere valgelibled).

Kyprolis't kasutatakse koos daratumumabi ja deksametasooniga, lenalidomiidi ja deksametasooniga või ainult koos deksametasooniga. Daratumumab, lenalidomiid ja deksametasoon on teised hulgimüeloomi ravimid.

2. Mida on vaja teada enne Kyprolis'e kasutamist

Arst uurib teid ja vaatab läbi kogu teie haigusloo. Ravi ajal jälgitakse teid hoolikalt. Enne ravi alustamist Kyprolis'ega ja ravi ajal võetakse teilt vereproove. Nende abil kontrollitakse, kas teil on piisavalt vererakke ning kas teie maks ja neerud töötavad korralikult. Teie arst või meditsiiniõde kontrollivad, et te saate piisaval hulgal vedelikke.

Te peate hoolikalt lugema kõikide Kyprolis'ega koos kasutatavate ravimite pakendi infolehti, et te saaksite aru nende ravimite kohta käivast teabest.

Kyprolis't ei tohi kasutada, kui olete karfilsomiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Kyprolis'e kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teil on ükskõik milline alljärgnevalt loetletud seisund. Te võite vajada täiendavaid uuringuid, et kontrollida, kas teie süda, neerud ja maks töötavad korralikult.

- Südameprobleemid, k.a varasemalt esinenud valu rindkeres (stenokardia), südameinfarkt, rütmihäired, kõrge vererõhk või kui te olete millalgi võtnud ravimit südamehaiguse raviks.
- Kopsuprobleemid, k.a varasemalt esinenud õhupuudus puhkeolekus või pingutusel (hingeldus e düspnoe).
- Neeruprobleemid, k.a neerupuudulikkus või te olete millalgi saanud dialüüsravi.
- Maksaprobleemid, k.a eelnev hepatiit, rasvmaks või kui teile on kunagi öeldud, et teie maks ei tööta korralikult.
- Ebataoline veritsus, k.a kergesti tekkivad verevalumid vigastuse korral, nt tavalisest kauem kestev veritsus pärast sisselõiget; sisemine veritsus, nt veriköha, veriokse, tume, tõrvataoline väljaheide või hele veri väljaheites; ajusisene veritsus, mis põhjustab ootamatu tundlikkushäire ja halvatus ühes näopoles, käes või jalas, ootamatu tugeva peavalu, nägemishäired, kõnehäire või neelamisraskuse. See võib viidata, et teil on vähe vereliistakuid (rakke, mis aitavad verel hüübida).
- Varasemalt põetud veenitromboos (tromboos – soonesisene verehüüve, nn veresoone ummistus).
- Käte või jala turse või valulikkus (mis võib olla käe või jala süvaveenitromboosi sümptom), valu rindkeres või õhupuudus (mis võivad olla kopsuveresoonte tromboosi sümptomid).
- Ükskõik milline raske haigus, mille tõttu te olete olnud haiglaravil või võtnud ükskõik milliseid ravimeid.

Seisundid, mille suhtes te peate olema valvas

Te peate jälgima endal teatud seisundite võimalikku teket ravi ajal Kyprolis'ega, et vähendada tüsistuste ohtu. Kyprolis võib süvendada teatud seisundeid või põhjustada tõsisemaid kõrvaltoimeid, mis võivad osutuda surmavaks, nt südameprobleemid, kopsuprobleemid, neeruprobleemid, kasvaja lahustussündroom (eluohulik seisund, mis tekib, kui kasvajakud lagunevad ja nende sisu satub vereringesse), reaktsioonid Kyprolis'e manustamisele, ebataolised verevalumid või veritsused (k.a sisemised veritsused), verehüübed veenides, maksaprobleemid, vere teatud haigusseisundid ja närvisüsteemi haigusseisund, mida nimetatakse posterioorseks pöörduvaks entsefalopaatiaks. Vt alalõiku „Seisundid, mille suhtes te peate olema valvas“, lõigus 4.

Öelge oma arstile, kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon. Seda põhjusel, et see ravim võib põhjustada B-hepatiidi viiruse taasaktiveerumist. Arst jälgib teid selle infektsiooni nähtude esinemise suhtes enne selle ravimi kasutamist, ravi ajal ja mõnda aega pärast ravi. Öelge oma arstile kohe, kui teie väsimus suureneb või nahk või silmavalged muutuvad kollaseks.

Öelge kohe oma arstile või õele, kui teil kas ravi ajal või pärast ravi tekib hägune nägemine, nägemise kadu või kahelinägemine, kõnehäire, nõrkus käsivarres või jalas, muutused kõnnakus või probleemid tasakaaluga, püsiv tuimus, vähenenud tundlikkus või tundlikkuse kadu, mälukaotus või segasus. Need kõik võivad olla märgid raskest ja eluohtlikust ajuhaigusest, mida nimetatakse progresseeruvaks hulgikordeliseks leukoentsefalopaatiaks (PML). Kui teil esinesid need sümptomid enne ravi karfilsomiibiga, teatage arstile nende sümptomite muutustest.

Muud ravimid ja Kyprolis

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See hõlmab ka ilma retseptita ostetud ravimeid, nt vitamiinid ja ravimtaimed.

Öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate ravimeid rasedusest hoidumiseks, nt suukaudsed rasestumisvastased tabletid või muud hormonaalsed rasestumisvastased ravimid, sest need võivad olla Kyprolis'ega kokkusobimatud.

Rasedus ja imetamine

Kyprolis'ega ravitavad naised

Ärge kasutage Kyprolis't, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Rasedate ravi Kyprolis'ega ei ole uuritud. Ravi ajal Kyprolis'ega ja 30 päeva jooksul pärast ravi lõppu peate kasutama sobivat rasestumisvastast vahendit, et vältida enda rasedaksjäämist. Te peate arutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid oma arsti või meditsiiniõega.

Kui te rasestute ravi ajal Kyprolis'ega, teavitage sellest otsekohe oma arsti või meditsiiniõde.

Ärge kasutage Kyprolis't kui te imetate. Ei ole teada, kas Kyprolis eritub rinnapiima.

Lenalidomiid on eeldatavasti sündimata lastele kahjulik. Kyprolis't kasutatakse koos lenalidomiidiga, mistõttu te peate järgima raseduse vältimise programmi (lugege teavet raseduse ärahoidmise kohta lenalidomiidi pakendi infolehest ning arutage seda oma arsti, apteekri või meditsiiniõega).

Kyprolis'ega ravitavad mehed

Ravi ajal Kyprolis'ega ja 90 päeva jooksul pärast ravi lõppu peate te kasutama kondoomi isegi kui teie partner on rase.

Kui teie partner rasestub teie ravi ajal Kyprolis'ega või 90 päeva jooksul pärast ravi lõppu, teavitage sellest otsekohe oma arsti või meditsiiniõde.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravi ajal Kyprolis'ega võite te kogeda väsimust, pööratustunnet, minestamist ja/või vererõhu langust. See võib kahjustada teie võimet juhtida autot või käsitseda masinaid. Kui teil on need sümptomid, ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Kyprolis sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 37 mg naatriumi ühes 10 mg viaalis. See on võrdne 1,9%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab 109 mg naatriumi ühes 30 mg viaalis. See on võrdne 5,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab 216 mg naatriumi ühes 60 mg viaalis. See on võrdne 11%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Kyprolis sisaldab tsüklodekstriini

Ravim sisaldab 500 mg tsüklodekstriini (naatriumsulfobutüülbetadeks) ühes 10 mg viaalis, mis vastab 70 kg kaaluva patsiendi korral annusele 88 mg/kg.

Ravim sisaldab 1500 mg tsüklodekstriini (naatriumsulfobutüülbetadeks) ühes 30 mg viaalis, mis vastab 70 kg kaaluva patsiendi korral annusele 88 mg/kg.

Ravim sisaldab 3000 mg tsüklodekstriini (naatriumsulfobutüülbetadeks) ühes 60 mg viaalis, mis vastab 70 kg kaaluva patsiendi korral annusele 88 mg/kg.

3. Kuidas Kyprolis't kasutada

Kyprolis't manustab teile arst või meditsiiniõde. Ravimi annus arvutatakse teie pikkuse ja kehakaalu (kehapindala) põhjal. Arst või meditsiiniõde määrab teile manustatava Kyprolis'e annuse.

Kyprolis't manustatakse tilkinfusioonina veeni. Infusioon võib kesta kuni 30 minutit. Kyprolis't manustatakse 2 järjestikusel päeval, iga nädal, 3 nädala vältel, millele järgneb üks ravivaba nädal.

Iga 28-päevane periood on üks ravitsükkel. See tähendab, et Kyprolis't manustatakse teile iga 28-päevase ravitsükli 1., 2., 8., 9., 15. ja 16. päeval. Kui te saate ravi Kyprolis'ega koos lenalidomiidi ja deksametasooniga, siis alates 13. ravitsüklist ei manustata enam 8. ja 9. päeva annuseid.

Enamik patsiente saab ravi kuni nende haigus paraneb või püsib stabiilne. Ravi Kyprolis'ega võidakse siiski lõpetada ka siis, kui teil tekivad ravimatud kõrvaltoimed.

Koos Kyprolis'ega saate te ravi ka lenalidomiidi ja deksametasooniga, daratumumabi ja deksametasooniga või ainult deksametasooniga. Teile võidakse määrata ka teisi ravimeid.

Kui te kasutate Kyprolis't rohkem, kui ette nähtud

Seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde, mistõttu on ebatõenäoline, et teile manustatakse liiga palju ravimit. Kui teile siiski manustatakse liiga palju Kyprolis't, jälgib arst teid kõrvaltoimete suhtes.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Seisundid, mille suhtes te peate olema valvas

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Õelge otsekohe oma arstile, kui teil tekib ükskõik milline järgmistest sümptomitest:

- valu rindkeres, õhupuudus või turse jalgadel, mis võivad olla südameprobleemide sümptomid;
- hingamisraskus, k.a hingeldus puhkeolekus või pingutusel või köha (düsnoe); kiire hingamine, tunne, et te ei suuda piisavalt sisse hingata, vilistav hingamine või köha, mis võivad olla kopsukahjustuse sümptomid;
- väga kõrge vererõhk, tugev valu rindkeres, tugev peavalu, segasus, hägune nägemine, iiveldus ja oksendamine, raskekujuline ärevus, mis võivad olla hüpertensiivseks kriisiks nimetatava haigusseisundi sümptomid;
- õhupuudus argitoimingutes või puhkeolekus, ebakorrapärane südamerütm, kiire pulss, väsimus, pööritustunne, minestushood, mis võivad olla pulmonaalhüpertensiooniks nimetatava seisundi sümptomid;
- turses hüppeliigesed, labajalad või käed, isutus, uriinihulga langus või kõrvalekalded vereproovi tulemustes, mis võivad olla neerukahjustuse või neerupuudulikkuse sümptomid;
- kõrvaltoime, mida nimetatakse kasvaja lahustussündroomiks, mis on tingitud kasvajakarude kiirest lagunemisest ja võib põhjustada ebakorrapärase südamerütmi, neerupuudulikkust või kõrvalekaldeid vereanalüüsi tulemustes;
- palavik, külmavärinad või värisemine, liigesvalu, lihasvalu, näoõhetus või näo-, huulte, keele ja/või kõriturse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamishäiret (angioödeem), nõrkus, õhupuudus, madal vererõhk, minestamine, aeglane südame löögisagedus, pitsitustunne rindkeres või rindkere valu võivad tekkida reaktsioonina ravimi infusioonile;

- ebatavalised verevalumid või veritsus, nt tavalisest kauem kestev veritsus pärast sisselõiget; sisemine veritsus, nt veriköha, veriokse, tume, tõrvataoline väljaheide või hele veri väljaheites; ajusisene veritsus, mis põhjustab ootamatu tundlikkushäire ja halvatuse ühes näopooles, käes või jalas, ootamatu tugeva peavalu, nägemishäired, kõnehäire või neelamisraskuse;
- käe või jala turse või valulikkus (mis võib olla käe või jala süvaveenitromboosi sümptom), valu rindkeres või õhupuudus (mis võivad olla kopsuveresoonte tromboosi sümptomid);
- naha ja silmavalgete kollasus (ikterus), kõhuvalu või turse, iiveldus või oksendamine, mis võivad olla maksakahjustuse, k.a maksapuudulikkuse sümptomid. Kui teil on kunagi olnud B-hepatiidi infektsioon, võib see ravim B-hepatiidi infektsiooni uuesti aktiivseks muuta;
- veritsemine, verevalumid, nõrkus, segasus, palavik, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, äge neerupuudulikkus, mis võivad olla trombootiliseks mikroangiopaatiaks nimetatava seisundi sümptomid;
- peavalu, segasus, krambid (tõmbused), nägemiskadu ja kõrge vererõhk (hüpertensioon), mis võivad olla posterioorseks pöörduvaks entsefalopaatiaks nimetatava närvisüsteemi haigusseisundi sümptomid.

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- raske kopsuinfektsioon (kopsupõletik);
- hingamisteede infektsioon;
- vereliistakute arvu langus (trombotsütopeenia), mis võib põhjustada kergesti tekkivaid verevalumeid või veritsusi;
- valgete vereliblede arvu langus, mis nõrgestab teie kaitsevõimet haigusetekitajate vastu ja võib olla seotud palaviku tekkega;
- vere punaliblede arvu langus (aneemia), mis võib põhjustada väsimust ja nõrkust;
- muutused vereanalüüside tulemustes (vere kaaliumisisalduse langus, kreatiniinisalduse tõus);
- söögiisu vähenemine;
- unetus (insomnia);
- peavalu;
- tuimus, torkimistunne või tundlikkuse langus kätes ja/või jalgades;
- pööratustunne;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- õhupuudus;
- köha;
- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- kõhukinnisus;
- oksendamine;
- maovalu;
- seljavalu;
- liigesvalu;
- valu jäsemetes, kätes või jalalabades;
- lihasspasmid;
- palavik;
- külmavärinad;
- käte, jalalabade või hüppeliigeste turse;
- nõrkustunne;
- väsimus (kurnatus).

Sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- infusioonireaktsioon;
- südamepuudulikkus ja probleemid südamega, k.a kiired, tugevad või ebakorrapärased südamelöögid;
- südameinfarkt;

- neeruprobleemid, k.a neerupuudulikkus;
- verehüübed veenides (süvaveenitromboos);
- liigne kuumatunne;
- verehüübed kopsuveresoontes;
- vedelik kopsus;
- vilistav hingamine;
- raske infektsioon, k.a veres (nn veremürgitus ehk sepsis);
- kopsuinfektsioon;
- probleemid maksaga, k.a maksaensüümide aktiivsuse tõus veres;
- gripitaolised sümptomid;
- tuulerõugete viiruse reaktiveerumine, mis võib põhjustada nahalöövet ja valu (vöötohatis ehk *herpes zoster*);
- kuseteede infektsioon;
- köha, millega võib kaasneda pigistus või valu rindkeres ning ninakinnisus (bronhiit);
- kurguvalu;
- nina ja neelu põletik;
- vesine nina, ninakinnisus või aevastamine;
- viirusinfektsioon;
- mao ja soolestiku infektsioon (gastroenteriit);
- mao ja soolestiku veritsus;
- muutused vereanalüüsides tulemustes (vere naatriumi-, magneesiumi, valgu-, kaltsiumi- ja fosforisisalduse langus; kaltsiumi-, kusi- ja kaaliumi-, bilirubiini-, C-reaktiivse valgu või suhkrusisalduse tõus);
- veetustumine (dehüdratsioon);
- ärevus;
- segasusseisund;
- hägune nägemine;
- katarakt;
- madal vererõhk (hüpotensioon);
- ninaverejooks;
- hääle muutus või karedus;
- seedehäire;
- hambavalu;
- lööve;
- luuvalu, lihasvalu, rindkere valu;
- lihasnõrkus;
- lihaste valulikkus;
- nahasügelus;
- nahapunetus;
- liigihigistamine;
- valu;
- valu, turse, ärritus või ebamugavustunne kohas, kus ravimit veeni manustati;
- kõrvakohin (tinnitus);
- üldine haigestumistunne või ebamugavustunne.

Aeg-ajalt tekkivad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- kopsuverejooks;
- jämesoole põletik, mida põhjustab *Clostridium difficile* nimeline bakter;
- allergiline reaktsioon Kyprolis'ele;
- hulgiorganpuudulikkus;
- verevoolu vähenemine südamesse;
- ajusisene veritsus;
- insult;

- hingamisraskus, hingeldus ja/või sõrmeotste ja huulte kerge sinetus (äge hingamisteede düstressi sündroom ehk haiguslik pingeseisund);
- südame väliskesta turse (perikardiit); sümptomid on muuhulgas rinnakutagune valu, mis mõnikord kiirgub kaela ja õlga, mõnikord koos palavikuga;
- vedeliku kogunemine südame väliskesta ja südame vahele (perikardiaalne efusioon); sümptomid on muuhulgas valu või survetunne rindkeres ja hingamisraskus;
- sapi väljavoolu takistus maksas (kolestaas), mis võib põhjustada nahasügelust, kollasust, väga tumedat uriini ja heledat väljaheidet;
- seedekulgla mulgustumine;
- tsütomegaloviirusnakkus;
- uuesti aktiveerunud B-hepatiidi infektsioon (viiruslik maksapõletik);
- kõhunäärmepõletik.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kyprolis't säilitada

Kyprolis't hoitakse apteegis.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Kyprolis't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil ja karbil pärast „Kõlblik kuni“ või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Valmislahus peab olema selge, värvitu või kergelt kollakas ning seda ei tohi manustada mistahes värvimuutuste ja osakeste sisalduse korral.

Kyprolis on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravim ja jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kyprolis sisaldab

- Toimeaine on karfilsomiib. Üks viaal sisaldab 10 mg, 30 mg või 60 mg karfilsomiibi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 2 mg karfilsomiibi.
- Teised koostisosad on naatriumsulfobutüülbetaadeks, veevaba sidrunhape (E330), naatriumhüdroksiid (vt lõik 2, „Kyprolis sisaldab naatriumi“).

Kuidas Kyprolis välja näeb ja pakendi sisu

Kyprolis on valge kuni valkjalt infusioonilahuse pulber klaasviaalis, mis tuleb enne manustamist lahustada. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on selge, värvitu või kergelt kollakas lahus.

Üks pakend sisaldab ühte viaali.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Müügiloa hoidja

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

Manufacturer

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

Manufacturer

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

Österreich

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kyprolis'e infusioonilahuse pulbri lahustamise ja intravenoosse manustamise juhised

Karfilsomiib on tsütotoksiline aine. Seetõttu tuleb Kyprolis'e käsitlemisel ja ettevalmistamisel olla ettevaatlik. Soovitav on kasutada kindaid ja muid kaitsevahendeid.

Kyprolis'e viaalid ei sisalda antibakteriaalseid säilitusaineid ning on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Järgida tuleb asjakohast aseptilist tehnikat.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab karfilsomiibi kontsentratsioonis 2 mg/ml. Lugege kogu ettevalmistusjuhiseid enne lahustamist.

1. Arvutage annus (mg/m^2) ja vajalik Kyprolis'e viaalide arv patsiendi ravieelse kehapindala väärtuse põhjal. Patsientidele, kelle kehapindala on suurem kui $2,2 \text{ m}^2$, tuleb manustada annus, mis vastab kehapindalale $2,2 \text{ m}^2$. Kehakaalu muutuste puhul $\leq 20\%$ ei ole annust vaja kohandada.
2. Võtke viaal külmkapist välja vahetult enne manustamist.
3. Iga viaali sisu aseptiliseks lahustamiseks kasutage ainult nõela suurusega 21 G või üle selle (nõela väline diameeter $\leq 0,8 \text{ mm}$), süstides aeglaselt steriilset süstevett 5 ml (10 mg viaali), 15 ml (30 mg viaali) või 29 ml (60 mg viaali) läbi korgi, suunates süstevee joa VASTU VIAALI SISESEINA, et minimeerida vahu teket.
4. Keerutage ja/või pöörake viaali õrnalt ligikaudu 1 minuti jooksul kuni viaali sisu täieliku lahustumiseni. ÄRGE LOKSUTAGE. Kui moodustub vaht, laske lahusel viaalis settida kuni vaht on alla vajunud (ligikaudu 5 minutit) ja lahus on selge.
5. Kontrollige visuaalselt osakeste sisaldust ja värvimuutusi enne manustamist. Valmislahus peab olema selge, värvitu või kergelt kollakas ning seda ei tohi manustada mistahes värvimuutuste ja osakeste sisalduse korral.
6. Viaali jäänud kasutamata lahus tuleb hävitada.
7. Kyprolis't võib manustada otse intravenoosse infusioonina või soovi korral manustada infusioonikotti. Ärge manustage intravenoosse kiire süstina ehk boolusena.
8. Manustamisel infusioonikotti kasutage ainult nõela suurusega 21 G või üle selle (nõela väline diameeter $\leq 0,8 \text{ mm}$), et tõmmata arvutuslik annus viaalist süstlasse, ning lahustage infusioonikotis sisalduvas 50 ml või 100 ml 5% glükoosilahuses.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ja ei tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril $2^\circ\text{C} \dots 8^\circ\text{C}$.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.