

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kyprolis 10 mg por oldatos infúzióhoz
Kyprolis 30 mg por oldatos infúzióhoz
Kyprolis 60 mg por oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Kyprolis 10 mg por oldatos infúzióhoz
10 mg karfilzomibot tartalmaz injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyag

37 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.
500 mg ciklodextrint (nátrium-szulfobutiléter-betadexet) tartalmaz injekciós üvegenként.

Kyprolis 30 mg por oldatos infúzióhoz
30 mg karfilzomibot tartalmaz injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyag

109 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.
1500 mg ciklodextrint (nátrium-szulfobutiléter-betadexet) tartalmaz injekciós üvegenként.

Kyprolis 60 mg por oldatos infúzióhoz
60 mg karfilzomibot tartalmaz injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyag

216 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.
3000 mg ciklodextrint (nátrium-szulfobutiléter-betadexet) tartalmaz injekciós üvegenként.

Elkészítés után az oldat 2 mg karfilzomibot tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz.

Fehér vagy törtfehér, liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Kyprolis – daratumumabbal és dexametazonnal, vagy lenalidomiddal és dexametazonnal, vagy pedig önmagában adott dexametazonnal kombinálva – olyan, myeloma multiplexes felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban már legalább egy kezelésben részesültek (lásd az 5.1 pontot).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Kyprolis-kezelést a daganatellenes terápiában jártas orvosnak kell felügyelnie.

Adagolás

A dózist a beteg kiindulási testfelszíne (BSA) alapján kell kiszámolni. A 2,2 m²-nél nagyobb testfelszínű betegeket a 2,2 m²-es testfelszínnek megfelelő dózissal kell kezelni. Nincs szükség az adag módosítására 20%-os vagy kisebb mértékű testtömegváltozás esetén.

A Kyprolis együttes alkalmazása lenalidomiddal és dexametazonnal

A Kyprolis-t lenalidomiddal és dexametazonnal kombinálva három héten át, hetente 2 egymást követő napon (az 1., 2., 8., 9., 15. és 16. napon) 10 perces intravénás infúzió formájában kell alkalmazni, majd 12 napig tartó kezelési szünet következik (a 17 – 28. napon), ahogy az 1. táblázatban látható. Egy kezelési ciklus 28 nappal áll.

A Kyprolis kezdőadagja 20 mg/m² (a maximális dózis 44 mg) az 1. ciklus 1. és 2. napján. Ha ez tolerálható, az 1. ciklus 8. napján 27 mg/m²-re kell növelni az adagot (a maximális dózis 60 mg). A 13. ciklustól kezdve a 8. és 9. napon nem kerül sor a Kyprolis alkalmazására.

A kezelés a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig folytatható.

A lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban – több mint 18 cikluson át – alkalmazott Kyprolis-kezelésnek egyéni előny/kockázat értékelésen kell alapulnia, mivel a karfilzomib 18 cikluson túli tolerabilitására és toxicitására vonatkozó adatok korlátozottak (lásd 5.1 pont).

A Kyprolis-szal kombinációban alkalmazott lenalidomid adagja 25 mg, per os a 28 napos ciklus 1 – 21. napján, a Kyprolis-szal kombinációban alkalmazott dexametazon per os vagy intravénás adagja pedig 40 mg, a 28 napos ciklus 1., 8., 15. és 22. napján. Meg kell fontolni a lenalidomid kezdőadagjának megfelelő csökkentését a lenalidomid hatályos alkalmazási előírásának megfelelően, például azon betegek esetében, akik a kiinduláskor vesekárosodásban szenvednek. A dexametazont a Kyprolis alkalmazása előtt 30 perccel – 4 órával kell beadni.

1. táblázat: A Kyprolis együttes alkalmazása lenalidomiddal és dexametazonnal

	1. ciklus										
	1. hét			2. hét			3. hét			4. hét	
	1. nap	2. nap	3-7. nap	8. nap	9. nap	10-14. nap	15. nap	16. nap	17-21. nap	22. nap	23-28. nap
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametazon (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	Napi 1 × 25 mg									-	-
	2 – 12. ciklus										
	1. hét			2. hét			3. hét			4. hét	
	1. nap	2. nap	3-7. nap	8. nap	9. nap	10-14. nap	15. nap	16. nap	17-21. nap	22. nap	23-28. nap
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametazon (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	Napi 1 × 25 mg									-	-

	A 13. ciklustól kezdve										
	1. hét			2. hét			3. hét			4. hét	
	1. nap	2. nap	3-7. nap	8. nap	9. nap	10-14. nap	15. nap	16. nap	17-21. nap	22. nap	23-28. nap
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametazon (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	Napi 1 × 25 mg									-	-

^a. Az infúzió beadási ideje 10 perc, és az egész kezelés alatt ennyi marad

A Kyprolis együttes alkalmazása dexametazonnal

Ha a Kyprolis-t dexametazonnal kombinálva alkalmazzák, a Kyprolis-t három héten át, hetente 2, egymást követő napon (az 1., 2., 8., 9., 15. és 16. napon) 30 perces intravénás infúzió formájában kell alkalmazni, majd 12 napig tartó kezelési szünet következik (a 17 – 28. napon), ahogy a 2. táblázatban látható. Egy kezelési ciklus 28 nappól áll.

A Kyprolis kezdőadagja 20 mg/m² (a maximális dózis 44 mg) az 1. ciklus 1. és 2. napján. Ha ez tolerálható, az 1. ciklus 8. napján 56 mg/m²-re kell növelni az adagot (a maximális dózis 123 mg).

A kezelés a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig folytatható.

Ha a Kyprolis-t csak dexametazonnal kombinálva alkalmazzák, a dexametazon adagja per os vagy intravénásan 20 mg a 28 napos ciklus 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. és 23. napján. A dexametazont a Kyprolis alkalmazása előtt 30 perccel – 4 órával kell beadni.

2. táblázat: A Kyprolis együttes alkalmazása csak dexametazonnal

	1. ciklus											
	1. hét			2. hét			3. hét			4. hét		
	1. nap	2. nap	3-7. nap	8. nap	9. nap	10-14. nap	15. nap	16. nap	17-21. nap	22. nap	23. nap	24-28. nap
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazon (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	2. ciklus és minden későbbi ciklus											
	1. hét			2. hét			3. hét			4. hét		
	1. nap	2. nap	3-7. nap	8. nap	9. nap	10-14. nap	15. nap	16. nap	17-21. nap	22. nap	23. nap	24-28. nap
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazon (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a. Az infúzió beadási ideje 30 perc, és az egész kezelés alatt ennyi marad

A Kyprolis együttes alkalmazása daratumumabbal és dexametazonnal

Ha a Kyprolis-t daratumumabbal és dexametazonnal kombinálva alkalmazzák három héten át, hetente két, egymást követő napon (az 1., 2., 8., 9., 15. és 16. napon) 30 perces intravénás infúzió formájában kell alkalmazni, majd 12 napig tartó kezelési szünet következik (a 17 – 28. napon), ahogy a 3. táblázatban látható. Egy kezelési ciklus 28 nappól áll.

A Kyprolis kezdőadagja 20 mg/m² (a maximális dózis 44 mg) az 1. ciklus 1. és 2. napján. Ha ez tolerálható, az 1. ciklus 8. napján 56 mg/m²-re kell növelni az adagot (a maximális dózis 123 mg).

A kezelés a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig folytatható.

A dexametazon adagja *per os* vagy intravénás 20 mg a 28 napos ciklus 1., 2., 8., 9., 15. és 16. napján, és 40 mg a 28 napos ciklus 22. napján. 75 évesnél idősebb betegek esetében a dexametazon *per os* vagy intravénás adagja az első hét után hetente 20 mg. A dexametazont legalább 30 perccel, de legfeljebb 4 órával a Kyprolis alkalmazása előtt kell beadni.

A daratumumab intravénásan vagy szubkután adagolható.

Intravénásan alkalmazva a daratumumab adagja 16 mg/ttkg (az aktuális testtömeghez viszonyítva), osztott, 8 mg/ttkg-os dózisban az 1. ciklus 1. és 2. napján. Ezután a daratumumabot 16 mg/ttkg-os dózisban kell alkalmazni hetente egyszer, az 1. ciklus 8., 15. és 22. napján, a 2. ciklus 1., 8., 15. és 22. napján, majd az ezt követő 4 ciklus során (3-6. ciklus) kéthetente, végül, a további ciklusok során vagy a betegség progressziójáig 4 hetente.

Alternatív lehetőségként a daratumumab alkalmazható szubkután 1800 mg-os dózisban, az 1. ciklus 8., 15. és 22. napján, a 2. ciklus 1., 8., 15. és 22. napján, majd az ezt követő 4 ciklus során (3-6. ciklus) kéthetente, végül, a további ciklusok során vagy a betegség progressziójáig 4 hetente.

A szubkután gyógyszerforma alkalmazására vonatkozó további információkért tekintse meg a daratumumab alkalmazási előírását.

Azokon a napokon, amikor ezek közül a gyógyszerek közül többet is alkalmaznak, a beadás ajánlott sorrendje a következő: dexametazon, a daratumumab infúzió előtti gyógyszerei (lásd: *Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek*), karfilzomib, daratumumab, végül a daratumumab infúzió utáni gyógyszerei (lásd: *Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek*).

Az alkalmazással kapcsolatos további információkért lásd a daratumumab és a dexametazon alkalmazási előírását.

3. táblázat: A Kyprolis együttes alkalmazása dexametazonnal és daratumumabbal

	1. ciklus											
	1. hét			2. hét			3. hét			4. hét		
	1. nap	2. nap	3–7. nap	8. nap	9. nap	10–14. nap	15. nap	16. nap	17–21. nap	22. nap	23. nap	24–28. nap
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazon (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (Intravénásan VAGY szubkután)												
Intravénás alkalmazás (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Szubkután alkalmazás (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-

	2. ciklus											
	1. hét			2. hét			3. hét			4. hét		
	1. nap	2. nap	3–7. nap	8. nap	9. nap	10–14. nap	15. nap	16. nap	17–21. nap	22. nap	23. nap	24–28. nap
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazon (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (Intravénásan VAGY szubkután)												
Intravénás alkalmazás (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Szubkután alkalmazás (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	3 – 6. ciklus											
	1. hét			2. hét			3. hét			4. hét		
	1. nap	2. nap	3–7. nap	8. nap	9. nap	10–14. nap	15. nap	16. nap	17–21. nap	22. nap	23. nap	24–28. nap
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazon (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (Intravénásan VAGY szubkután)												
Intravénás alkalmazás (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
Szubkután alkalmazás (mg)	1800	-	-	-	-	-	1800	-	-	-	-	-
	7. ciklus és minden későbbi ciklus											
	1. hét			2. hét			3. hét			4. hét		
	1. nap	2. nap	3–7. nap	8. nap	9. nap	10–14. nap	15. nap	16. nap	17–21. nap	22. nap	23. nap	24–28. nap
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazon (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (Intravénásan VAGY szubkután)												
Intravénás alkalmazás (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Szubkután alkalmazás (mg)	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a. Az infúzió beadási ideje 30 perc, és az egész kezelés alatt ennyi marad.

^b. 75 évesnél idősebb betegek esetében a dexametazon *per os* vagy intravénás adagja az első hét után hetente 20 mg.

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek

Kyprolis-szal kezelt betegeknél a herpes zoster reaktiválódása kockázatának csökkentése érdekében fontolóra kell venni az antivirális profilaxis alkalmazását (lásd 4.8 pont).

A Kyprolis-t daratumumabbal és dexametazonnal, vagy lenalidomiddal és dexametazonnal vagy csak dexametazonnal kombinációban kapó betegeknél ajánlott thrombosis-profilaxist végezni a háttérben meghúzódó kockázati tényezők és a beteg klinikai státuszának figyelembevételével. Az egyidejűleg szükségessé váló egyéb készítmények, például az antacidprofilaxis alkalmazására vonatkozó ajánlásokat lásd a lenalidomid és a dexametazon hatályos alkalmazási előírásában.

A daratumumabbal és dexametazonnal kombinált Kyprolis-kezelésben részesülő betegeknél infúzió előtti gyógyszeres kezelést kell alkalmazni a daratumumab-infúzió beadásával kapcsolatos reakciók kockázatának csökkentése érdekében.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel (ideértve az infúzió előtti és utáni gyógyszeres kezelést) kapcsolatos további információkért lásd a daratumumab alkalmazási előírását.

Hidratálás, a folyadék- és elektrolit-háztartás monitorozása

A beteg megfelelő hidrálására van szükség a kezelés előtt az 1. ciklusban, különösen azoknál a betegeknél, akiknél magas a tumorlízis-szindróma vagy a vesetoxicitás kockázata. Minden betegnél figyelni kell a volumentúterhelésre utaló jelekre, és a folyadékigényt a betegek egyéni szükségleteihez kell igazítani. Azoknál a betegeknél, akik a kiinduláskor szívelégtelenségben szenvednek, vagy fennáll a szívelégtelenség kialakulásának veszélye, a folyadék össztérfogatát a klinikai állapot függvényében kell módosítani (lásd 4.4 pont).

A hidrálást *per os* (30 ml/ttkg/nap 48 órán át az 1. ciklus 1. napja előtt) és intravénás folyadékkal (250 ml – 500 ml a megfelelő intravénás folyadékból minden dózis beadása előtt az 1. ciklusban) ajánlott végezni. Szükség esetén a Kyprolis alkalmazása után további 250 ml – 500 ml folyadék adható intravénásan az 1. ciklusban. A *per os* és/vagy intravénás hidrálást szükség szerint folytatni kell a későbbi ciklusokban is.

Intravénás daratumumabbal kombinált alkalmazás esetén nincs szükség *per os* és/vagy intravénás hidrálásra az intravénás daratumumab adagolásának napjain.

A beteg szérum káliumszintjét a klinikai indokoltságnak megfelelően havonta vagy még gyakrabban kell ellenőrizni a Kyprolis-kezelés alatt, a kezelés megkezdése előtt mért káliumszinttől, az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerektől (például azoktól a gyógyszerektől, melyek ismertén fokozzák a hypokalaemia kockázatát) és az együttes megbetegedésektől függően.

Ajánlott adagmódosítások

Az adagolást a Kyprolis toxicitása alapján kell módosítani. Az ajánlott intézkedések és adagmódosítások a 4. táblázatban láthatók. A dózisszintcsökkentések az 5. táblázatban láthatók.

4. táblázat: Adagmódosítások a Kyprolis-kezelés alatt

Hematológiai toxicitás	Ajánlott intézkedés
<ul style="list-style-type: none"> Abszolút neutrophil granulocytaszám $< 0,5 \times 10^9/l$ (lásd 4.4 pont). 	<ul style="list-style-type: none"> Állítsa le a kezelést <ul style="list-style-type: none"> Ha eléri vagy meghaladja a $0,5 \times 10^9/l$ értéket, folytassa a kezelést ugyanazzal az adaggal. Ha ismét a $0,5 \times 10^9/l$ érték alá esik, a fenti ajánlásokat kell követni, és a Kyprolis újratekérésekor mérlegelni kell a dózis 1 szinttel való csökkentését.^a
<ul style="list-style-type: none"> Lázás neutropenia Az abszolút neutrophilszám $< 0,5 \times 10^9/l$ és a szájon mért testhőmérséklet $> 38,5^\circ C$ vagy két, egymást 2 órával követő mérés eredménye $> 38,0^\circ C$. 	<ul style="list-style-type: none"> Állítsa le a kezelést Ha az abszolút neutrophilszám visszatér a kiindulási értékre, és a láz megszűnik, folytassa a kezelést ugyanazzal az adaggal.
<ul style="list-style-type: none"> A thrombocytaszám $< 10 \times 10^9/l$, vagy vérzés jelentkezik thrombocytopeniával (lásd 4.4 pont). 	<ul style="list-style-type: none"> Állítsa le a kezelést <ul style="list-style-type: none"> Ha eléri vagy meghaladja a $10 \times 10^9/l$ értéket, és a vérzés uralható, folytassa a kezelést ugyanazzal az adaggal. Ha ismét a $10 \times 10^9/l$ érték alá esik, a fenti ajánlásokat kell követni, és a Kyprolis újratekérésekor mérlegelni kell a dózis 1 szinttel való csökkentését.^a
Nem hematológiai (vese-) toxicitás	Ajánlott intézkedés
<ul style="list-style-type: none"> Szérum kreatinin ≥ 2-szer a kiindulási érték; vagy Kreatinin-clearance < 15 ml/perc (vagy a kiindulási értékhez képest legalább 50%-kal csökken), vagy dialíziskezelésre van szükség (lásd 4.4 pont). 	<ul style="list-style-type: none"> Állítsa le a kezelést, és folyamatosan ellenőrizze a vesefunkciót (szérum kreatinin vagy kreatinin-clearance). <ul style="list-style-type: none"> Akkor indítható újra a Kyprolis-kezelés, ha a veseműködés a kiindulási értéktől már legfeljebb csak 25%-kal tér el; ilyenkor mérlegelni kell a dózis 1 szinttel való csökkentését.^a Dialíziskezelésben részesülő betegeknél a Kyprolis beadására a dialízálás után kerüljön sor.
Egyéb, nem hematológiai toxicitás	Ajánlott intézkedés
<ul style="list-style-type: none"> Minden egyéb, 3. vagy 4. súlyossági fokozatú nem hematológiai toxicitás (lásd 4.4 pont). 	<ul style="list-style-type: none"> Amíg meg nem szűnik vagy vissza nem tér a kiindulási értékre, szüneteltesse a kezelést. A kezelés újratekérésekor mérlegelni kell a dózis 1 szinttel való csökkentését.^a

^a. A dózisszintcsökkentést lásd az 5. táblázatban

5. táblázat: A Kyprolis dózisszintcsökkentése

Kezelés	Kyprolis-adag	Első Kyprolis-adag-csökkentés	Második Kyprolis-adag-csökkentés	Harmadik Kyprolis-adag-csökkentés
Kyprolis, lenalidomid, és dexametazon	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^a	—
Kyprolis és dexametazon	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a
Kyprolis, daratumumab és dexametazon	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

Megjegyzés: A Kyprolis infúzió beadási ideje változatlan marad az adagcsökkentés(ek) alatt

^a. Ha a tünetek nem szűnnek meg, a Kyprolis-kezelést abba kell hagyni

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket a Kyprolis-dexametazon kombinációval végzett vizsgálatokba bevonták, de a Kyprolis-lenalidomid kombinációval végzett

vizsgálatokból kizárták. Ezért korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a Kyprolis lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban történő alkalmazásáról 50 ml/percnél kisebb kreatinin-clearance-ű betegeknél (CrCL < 50 ml/perc). A kiinduláskor vesekárosodásban szenvedő betegeknél meg kell fontolni a lenalidomid kezdőadagjának megfelelő csökkentését a lenalidomid hatályos alkalmazási előírásának megfelelően.

A rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok alapján nem ajánlott a Kyprolis kezdőadagjának módosítása azoknál a betegeknél, akik a kiinduláskor enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvednek, vagy krónikus dialíziskezelésben részesülnek (lásd 5.2 pont). Azonban III. fázisú klinikai vizsgálatokban az akut veseelégtelenség mellékhatás előfordulása magasabb volt az alacsonyabb kiindulási kreatinin-clearance-ű betegeknél, mint azok között, akik kiindulási kreatinin-clearance-e magasabb volt.

A vesefunkciót a kezelés elején értékelni kell, és legalább havonta vagy az elfogadott klinikai gyakorlati útmutatóknak megfelelően ellenőrizni kell, különösen az alacsonyabb kiindulási kreatinin-clearance-ű betegeknél (CrCL < 30 ml/perc). Az adagolást a toxicitás alapján kell megfelelően módosítani (lásd 4. táblázat). Korlátozott mennyiségű biztonságossági és hatásossági adat áll rendelkezésre a < 30 ml/perc kiindulási kreatinin-clearance-ű betegeknél.

Mivel a Kyprolis dialízis okozta kiürülését nem vizsgálták, ezért a gyógyszert a dialíziskezelést követően kell beadni.

Májkárosodás

A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket kizárták mind a lenalidomiddal és dexametazonnal, mind pedig a csak dexametazonnal kombinálva adott Kyprolis-szal végzett vizsgálatokból.

A Kyprolis farmakokinetikáját nem értékelték súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. A rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok alapján nem ajánlott a kezdőadag módosítása az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Azonban magasabb számban jelentették kóros májfunkció, ≥ 3 -as súlyossági fokú nemkívánatos események és súlyos nemkívánatos események előfordulását a kezelés megkezdésekor enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, mint a normál májfunkciójú betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont). A kezelés indításakor értékelni, majd a karfilzomib-kezelés alatt havonta ellenőrizni kell a májenzimszinteket és a bilirubinszintet, a kiindulási értékektől függetlenül, és az adagolást a toxicitás alapján kell megfelelően módosítani (lásd 4. táblázat). Különös figyelmet kell fordítani a közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre, tekintettel az ennél a populációnál rendelkezésre álló igen korlátozott mennyiségű hatásossági és biztonságossági adatokra.

Idősek

Bizonyos mellékhatások (például a szívelégtelenség) a klinikai vizsgálatok során összességében gyakrabban jelentkeztek a 75 éves vagy idősebb betegeknél, mint a 75 év alattiaknál (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Kyprolis biztonságosságát és hatásosságát gyermekeknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Kyprolis-t intravénás infúzió formájában kell alkalmazni. A 20/27 mg/m²-es adag 10 perc alatt kerül beadásra. A 20/56 mg/m²-es adagot 30 perc alatt kell beadni.

Tilos gyors intravénás injekcióban vagy bolusban beadni a Kyprolis-t.

Az infúziós szerelékot fiziologiás nátrium-klorid-oldattal vagy 5%-os glükóz oldatos injekcióval át kell mosni közvetlenül a Kyprolis beadása előtt és után.

A Kyprolis nem keverhető, illetve nem adható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Szoptató nők (lásd 4.6 pont).

Mivel a Kyprolis más gyógyszerekkel kombinációban adandó, olvassa el az adott gyógyszerek alkalmazási előírását a további ellenjavallatokat illetően.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mivel a Kyprolis más gyógyszerekkel kombinációban adandó, olvassa el az adott gyógyszerek alkalmazási előírását a Kyprolis-kezelés megkezdése előtt. Mivel a lenalidomid kombinációban alkalmazható a Kyprolis-szal, különös figyelmet kell fordítani a lenalidomidnál előírt terhességi teszt elvégzésére és a fogamzásgátlás alkalmazására (lásd 4.6 pont).

Szívbetegségek

A Kyprolis alkalmazása után előfordult újonnan kialakuló vagy súlyosbodó szívelégtelenség (például pangásos szívelégtelenség, tüdővizenyő, csökkent ejekciós frakció), myocardialis ischaemia és infarctus. A Kyprolis alkalmazása után egy napon belül előfordult szívmegeállás miatti halálozás, és jelentettek halálos kimenetelű szívelégtelenséget és myocardialis infarctust is. A lehetséges dóziszfüggő hatásokért lásd a 4.8 pontot.

Noha a betegeknek megfelelően hidrált állapotban kell lenniük a kezelés előtt az 1. ciklusban, minden beteget, de különösen azokat, akiknél fennáll a szívelégtelenség kockázata, ellenőrizni kell a volumentúlterhelésre utaló jelek felismerése érdekében. Azoknál a betegeknél, akik a kiinduláskor szívelégtelenségben szenvednek, vagy fennáll a szívelégtelenség kialakulásának veszélye, a folyadék ösztérfogatát a klinikai állapot függvényében kell módosítani (lásd 4.2 pont).

3. vagy 4. súlyossági fokozatú cardialis események jelentkezése esetén az állapot rendeződéséig le kell állítani a Kyprolis-kezelést, és az előny/kockázat értékelése alapján mérlegelni kell a Kyprolis eggyel alacsonyabb dózisszinten történő újakezdését (lásd 4.2 pont).

Idős (75 éves vagy idősebb) betegeknél fokozott a szívelégtelenség kockázata. Ázsiai betegeknél szintén fokozott a szívelégtelenség kockázata.

A kezelés megkezdése előtt javasolt a szív- és érrendszeri kockázati tényezők részletes kivizsgálása.

Nem voltak beválaszthatók a klinikai vizsgálatokba azok a betegek, akik a New York Heart Association (NYHA) szerinti III. vagy IV. stádiumú szívelégtelenségben, közelmúltban lezajlott myocardialis infarctusban és gyógyszeresen nem rendezhető ingervezetési zavarban szenvedtek. Ezeknél a betegeknél fokozott lehet a cardialis szövödmények kockázata. Ha a betegnél a NYHA III. vagy IV. stádiumú szívelégtelenség jelei és tünetei észlelhetők, a közelmúltban (az utóbbi 4 hónapban) myocardialis infarctus zajlott le, illetve ha nem kontrollálható angina vagy arrhythmia áll fenn, átfogó kardiológiai kivizsgálást kell végezni a Kyprolis-kezelés elkezdése előtt. A kivizsgálás során optimalizálni kell a beteg állapotát, különös tekintettel a vérnyomás beállítására és a folyadékháztartásra. Ezt követően a beteget körültekintően kell kezelni és szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Változások az elektrokardiográfiában

A QT-szakasz megnyúlásának eseteit jelentették klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal követően. Kyprolis-szal kezelt betegeknél kamrai tachycardia előfordulásáról számoltak be.

Tüdőtoxicitás

A Kyprolis-kezelés mellett előfordult akut respiratorikus distressz-szindróma (ARDS), akut légzési elégtelenség és akut diffúz infiltratív tüdőbetegség, például pneumonitis és interstitialis tüdőbetegség. Az esetek közül némelyik fatális kimenetelű volt. Az eseményt ki kell vizsgálni, a Kyprolis adását pedig le kell állítani, amíg az állapot nem rendeződik, majd az előny/kockázat értékelése alapján mérlegelni kell, hogy újramezhető-e a Kyprolis-kezelés (lásd 4.2 pont).

Pulmonalis hypertonia

Kyprolis-szal kezelt betegeknél pulmonalis hypertoniát jelentettek. Az esetek közül némelyik fatális kimenetelű volt. Az eseményt megfelelő módon ki kell vizsgálni. Pulmonalis hypertonia esetén a Kyprolis adását le kell állítani, amíg a hypertonia meg nem szűnik, illetve a pulmonalis nyomás vissza nem áll a kiindulási értékre, majd az előny/kockázat értékelése alapján mérlegelni kell, hogy újramezhető-e a Kyprolis-kezelés (lásd 4.2 pont).

Dyspnoe

Kyprolis-szal kezelt betegeknél gyakran jelentettek nehézlégzést. A dyspnoét ki kell vizsgálni az olyan cardiopulmonalis állapotok kizárása érdekében, mint például a szívelégtelenség és különböző pulmonalis szindrómák. 3. vagy 4. súlyossági fokozatú nehézlégzés esetén a Kyprolis adását le kell állítani, amíg a dyspnoe meg nem szűnik, illetve vissza nem tér a kiinduláskor megfigyelt mértékre, majd az előny/kockázat értékelése alapján mérlegelni kell, hogy újramezhető-e a Kyprolis-kezelés (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Hypertonia

A Kyprolis alkalmazása során magas vérnyomást észleltek, ideértve a hypertoniás krízist és a különböző hypertoniás sürgősségi állapotokat. Az esetek közül némelyik végzetes kimenetelű volt. A daratumumabbal kombinált Kyprolis-kezelésben részesülő betegeknél gyakrabban jelentettek hypertoniát a 20160275-ös vizsgálat során. A kezelés megkezdése előtt és annak időtartama alatt javasolt a hypertoniát kontrollálni. Az összes beteget rutinszerűen ki kell vizsgálni hypertonia irányában a Kyprolis-kezelés alatt, és szükség szerint kezelni kell őket. Ha a hypertonia nem kontrollálható, a Kyprolis adagját csökkenteni kell. Hypertoniás krízis esetén a Kyprolis adását le kell állítani, amíg az állapot meg nem szűnik, illetve a vérnyomás vissza nem tér a kiindulási értékre, majd az előny/kockázat értékelése alapján mérlegelni kell, hogy újramezhető-e a Kyprolis-kezelés (lásd 4.2 pont).

Akut veseelégtelenség

Kyprolis-szal kezelt betegeknél akut veseelégtelenség előfordulásáról számoltak be. Az esetek közül némelyik fatális kimenetelű volt. Akut veseelégtelenség gyakrabban fordult elő azoknál a betegeknél, akik előrehaladott, relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedtek, és Kyprolis-monoterápiát kaptak. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban az alacsonyabb kiindulási kreatinin-clearance-ű betegeknél az akut veseelégtelenség mellékhatás előfordulása magasabb volt, mint azok között a betegek között, akik a kiinduláskor magasabb kreatinin-clearance-szel rendelkeztek. Az idő előrehaladtával a kreatinin-clearance a betegek nagy részénél stabil volt. A vesefunkciót legalább havonta vagy az elfogadott klinikai gyakorlati útmutatóknak megfelelően ellenőrizni kell, különösen az alacsonyabb kiindulási kreatinin-clearance-ű betegeknél. A dózist csökkenteni kell, vagy le kell állítani a kezelést (lásd 4.2 pont).

Tumorlízis-szindróma

Kyprolis-szal kezelt betegeknél – időnként halálos kimenetelű – tumorlízis-szindróma (TLS) előfordulásáról számoltak be. A TLS kockázata magasabb azoknál a betegeknél, akiknél nagy a tumortömeg. Biztosítani kell a betegek megfelelő hidráltságát a Kyprolis adása előtt az 1. ciklusban, illetve – szükség szerint – a későbbi ciklusokban is (lásd 4.2 pont). Meg kell fontolni a húgysavcsökkentő gyógyszerek alkalmazását azoknál a betegeknél, akiknél magas a TLS kockázata. A kezelés alatt a szérum elektrolitszintjeinek rendszeres mérésével ellenőrizni kell a TLS-re utaló jeleket, melyeket jelentkezésük esetén azonnal kezelni szükséges. A TLS megszűnéséig a Kyprolis-kezelést le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Infúziós reakciók

Kyprolis-szal kezelt betegeknél infúziós reakciókról, esetenként életveszélyes reakciókról számoltak be. A következő tünetek fordulhatnak elő: láz, hidegrázás, ízületi fájdalom, izomfájdalom, az arc kipirulása vagy duzzanata, hányás, gyengeség, légszomj, hypotonia, syncope, bradycardia, mellkasi szorító érzés vagy angina. Ezek a tünetek a Kyprolis alkalmazása után azonnal vagy 24 órán belül jelentkezhetnek. A reakciók gyakoriságának és súlyosságának csökkentése érdekében a Kyprolis alkalmazása előtt dexametazont kell adni (lásd 4.2 pont).

Haemorrhagia és thrombocytopenia

Kyprolis-szal kezelt betegeknél haemorrhagiáról (pl. gastrointestinalis, pulmonalis és intracranialis haemorrhagiáról) számoltak be, mely gyakran thrombocytopeniával járt együtt. Az események közül némelyik fatális kimenetelű volt (lásd 4.8 pont).

A Kyprolis thrombocytopeniát okoz a 28 napos ciklusok 8. vagy 15. napján megfigyelhető mélyponttal – a vérlemezkeszám rendszerint visszatér a kiindulási értékre a következő ciklus kezdetéig (lásd 4.8 pont). A vérlemezkeszám gyakori ellenőrzése szükséges a Kyprolis-kezelés alatt. A dózist csökkenteni kell, vagy le kell állítani a kezelést (lásd 4.2 pont).

Vénás thromboemboliás események

Kyprolis-szal kezelt betegeknél vénás thrombosis eseményekről, köztük mélyvénás thrombosisról és halálos kimenetelű tüdőemboliáról számoltak be.

A thromboembolia ismert kockázati tényezőivel – beleértve a korábbi thrombosis is – rendelkező betegeket szoroson ellenőrizni kell. Intézkedéseket kell hozni az összes befolyásolható kockázati tényező (pl. a dohányzás, hypertonia és hyperlipidaemia) csökkentése érdekében. Elővigyázatosság szükséges az olyan szerek egyidejű adagolásakor, amelyek a thrombosis kockázatát növelhetik (pl. erithropoeticus szerek vagy hormonpótló terápia). A betegeknél és a kezelőorvosoknak is tanácsos figyelniük a thromboembolia okozta panaszokra és tünetekre. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy forduljanak orvoshoz, ha olyan tüneteket észlelnek, mint a nehézlégzés, mellkasi fájdalom, haemoptoe, kéz- vagy lábdagadás, illetve fájdalom.

Egyéni előny/kockázat értékelés alapján a thromboprophylaxist fontolóra kell venni.

Májtoxicitás

Májjelégtelenségről, köztük halálos kimenetelű esetekről számoltak be. A Kyprolis a szérum transzaminázok szintjének emelkedését okozhatja (lásd 4.8 pont). A dózist csökkenteni kell, vagy le kell állítani a kezelést (lásd 4.2 pont). A kezelés indításakor, majd a karfilzomib-kezelés alatt havonta ellenőrizni kell a májenzimszinteket és a bilirubinszintet a kiindulási értékektől függetlenül.

Thromboticus microangiopathia

Kyprolis-szal kezelt betegeknél thromboticus microangiopathiáról, így thromboticus thrombopeniás purpuráról (TTP-ről) és haemolyticus uraemiás szindrómáról (HUS-ról) számoltak be. Az esetek közül némelyik fatális kimenetelű volt. Rendszeresen ellenőrizni kell, hogy nem lépnek-e fel a TTP/HUS jelei és tünetei. Ha felmerül a TTP/HUS gyanúja, le kell állítani a Kyprolis-kezelést, a beteget pedig ki kell vizsgálni e kórképek irányában. Ha kizárható a TTP/HUS diagnózisa, újramezhető a Kyprolis-kezelés. Nem ismert, hogy biztonságos-e a Kyprolis-kezelés újramezdése olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében TTP/HUS szerepel.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma

Kyprolis-szal kezelt betegeknél posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) kialakulásáról számoltak be. A PRES, korábbi nevén reverzibilis posterior leukoencephalopathia (RPLS) ritka, neuroradiológiai képalkotó eljárásokkal diagnosztizálható neurológiai betegség, melynek tünetei a görcsroham, fejfájás, letargia, zavartság, vakság, megváltozott tudatállapot, egyéb látási és neurológiai zavarok, valamint hypertonia. PRES gyanúja esetén abba kell hagyni a Kyprolis alkalmazását. Nem ismert, hogy biztonságos-e a Kyprolis-kezelés újramezdése olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében PRES szerepel.

Hepatitis B-vírus (HBV) reaktiválódás

A karfilzomib-kezelésben részesülő betegeknél a hepatitis B-vírus reaktiválódását jelentették.

A karfilzomib-kezelés megkezdése előtt minden beteget ki kell vizsgálni HBV-re nézve. Pozitív HBV-szerológia esetén a betegnél meg kell fontolni az antivirális profilaxis lehetőségét. A kezelés időtartama alatt és a kezelés befejeződése után monitorozni kell a HBV-reaktiválódás klinikai és laboratóriumi jeleit. Szükség szerint konzultálni kell a HBV-fertőzés kezelésében jártas szakemberekkel. A HBV-reaktiválódás megfelelő kontrollálása után a karfilzomib-kezelés folytatásának biztonságossága nem ismert. Ezért a kezelés folytatásával kapcsolatban a HBV kezelésében jártas szakemberekkel kell konzultálni.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia

A karfilzomib-kezelésben részesülő és korábban vagy egyidejűleg immunuszuppresszív kezelést kapó betegeknél progresszív multifokális leukoencephalopathiát (PML) jelentettek.

A karfilzomib-kezelésben részesülő betegeket monitorozni kell a PML-re utaló új vagy súlyosbodó neurológiai, kognitív vagy viselkedési jelekre és tünetekre nézve, a központi idegrendszeri rendellenességek differenciáldiagnózisának részeként.

PML gyanúja esetén a gyógyszer alkalmazását fel kell függeszteni a PML specialista általi, megfelelő diagnosztikai vizsgálatokkal történő kizárásáig. PML diagnosztizálása esetén a karfilzomib alkalmazását abba kell hagyni.

Fogamzásgátlás

A fogamzóképes korban lévő nőknek (és/vagy partnereiknek) hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és azt követően egy hónapig. A férfi betegeknél hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és azt követően 3 hónapig, ha partnerük gyermeket vár vagy fogamzóképes korban van és nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást (lásd 4.6 pont). A karfilzomib csökkentheti az orális fogamzásgátlók hatását (lásd 4.5 pont).

Nátriumtartalom

Kyprolis 10 mg por oldatos infúzióhoz

Ez a gyógyszer 37 mg nátriumot tartalmaz minden 10 mg-os injekciós üvegben, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,9%-ának felnőtteknél.

Kyprolis 30 mg por oldatos infúzióhoz

Ez a gyógyszer 109 mg nátriumot tartalmaz minden 30 mg-os injekciós üvegben, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 5,5%-ának felnőtteknél.

Kyprolis 60 mg por oldatos infúzióhoz

Ez a gyógyszer 216 mg nátriumot tartalmaz minden 60 mg-os injekciós üvegben, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 11%-ának felnőtteknél.

Ciklodextrin-tartalom

Kyprolis 10 mg por oldatos infúzióhoz

Ez a gyógyszer 500 mg ciklodextrint (nátrium-szulfobutiléter-betadexet) tartalmaz minden 10 mg-os injekciós üvegben, ami egy 70 kg testtömegű felnőttél 88 mg/ttkg-nak felel meg.

Kyprolis 30 mg por oldatos infúzióhoz

Ez a gyógyszer 1500 mg ciklodextrint (nátrium-szulfobutiléter-betadexet) tartalmaz minden 30 mg-os injekciós üvegben, ami egy 70 kg testtömegű felnőttél 88 mg/ttkg-nak felel meg.

Kyprolis 60 mg por oldatos infúzióhoz

Ez a gyógyszer 3000 mg ciklodextrint (nátrium-szulfobutiléter-betadexet) tartalmaz minden 60 mg-os injekciós üvegben, ami egy 70 kg testtömegű felnőttél 88 mg/ttkg-nak felel meg.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A karfilzomib elsődlegesen peptidáz és epoxid-hidroláz tevékenységek révén metabolizálódik, ezért nem valószínű, hogy a karfilzomib farmakokinetikai profilját befolyásolják az egyidejűleg alkalmazott citokróm P450-gátló és -serkentő készítmények.

In vitro vizsgálatokban kimutatták, hogy a karfilzomib nem indukálja a humán CYP3A4 izoenzimet humán hepatocytakultúrákban. Egy 27 mg/m²-es adagolású (2-10 perces infúzióban adott) karfilzomibbal végzett klinikai vizsgálatban, amelyben per os midazolámot alkalmaztak CYP3A-tesztszubsztrátként, kimutatták, hogy a karfilzomib egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a midazolám farmakokinetikáját. Ez arra utal, hogy a karfilzomib várhatóan nem gátolja a CYP3A4/5 szubsztrátjainak metabolizmusát, és az emberi szervezetben nincs CYP3A4-indukáló hatása. Az 56 mg/m²-es adaggal nem végeztek erre vonatkozóan klinikai vizsgálatot. Bár nem ismert, hogy terápiás koncentrációkban a karfilzomib indukálja-e a CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 és 2B6 izoenzimeket. Körültekintően kell eljárni, ha olyan gyógyszerekkel adják együtt a karfilzomibot, például orális fogamzásgátlókkal, melyek a felsorolt izoenzimek szubsztrátjai. A terhesség elkerülése érdekében hatékony módszereket kell alkalmazni (lásd 4.6 pont, továbbá a lenalidomid hatályos alkalmazási előírása). Ha a beteg orális fogamzásgátlót szed, ehelyett más hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni.

A karfilzomib *in vitro* nem gátolja a CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 és 2D6 izoenzimeket, így várhatóan nem befolyásolja azoknak a gyógyszereknek az expozícióját, melyek a felsorolt izoenzimek szubsztrátjai.

A karfilzomib a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja, de nem BCRP-szubsztrát. Mindamelletttel tekintettel arra, hogy a Kyprolis alkalmazása intravénásan történik, és a készítmény nagymértékben metabolizálódik, nem valószínű, hogy a P-gp vagy a BCRP gátlói vagy serkentői befolyásolnák a karfilzomib farmakokinetikai profilját. *In vitro*, a terápiás adag mellett várhatóan kialakuló koncentrációnál alacsonyabb (3 µmól) koncentrációban a karfilzomib 25%-kal gátolja a digoxin

(P-gp-szubsztrát) effluxtranszportját. Körültekintően kell eljárni, ha a karfilzomibot P-gp-szubsztrátokkal (pl. digoxin, kolhicin) kombinációban alkalmazzák.

In vitro, a karfilzomib gátolja az OATP1B1 izoenzimet ($IC_{50} = 2,01 \mu\text{mól}$), ugyanakkor nem ismert, hogy a karfilzomib szisztémás szinten gátolhatja-e vagy sem a többi transzporter molekulát, az OATP1B3-at, az OAT1-et, az OAT3-at, az OCT2-t és a BSEP-t. A karfilzomib nem gátolja a humán UGT2B7 enzimet, de gátolja a humán UGT1A1 enzimet ($IC_{50} = 5,5 \mu\text{mól}$). Ennek ellenére, figyelembe véve a karfilzomib gyors eliminációját, nevezetesen a szisztémás koncentráció gyors csökkenését az infúzió vége után 5 perccel, az OATP1B1 és UGT1A1 szubsztrátaival való klinikailag releváns interakciók kockázata alacsony.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A Kyprolis-szal kezelt fogamzóképes korban lévő nőknek (és/vagy partnereiknek) hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és azt követően egy hónapig.

Nem kizárt, hogy a karfilzomib-kezelés alatt az orális fogamzásgátlók hatása csökken (lásd 4.5 pont). Továbbá a karfilzomibhoz társuló vénás thromboemboliás események megnövekedett kockázata miatt, a kezelés folyamán a nőbetegeknek kerülniük kell a hormonális fogamzásgátlók használatát, amelyek szintén fokozzák a thrombosis kockázatát (lásd 4.4 és 4.8 pont). Ha egy beteg aktuálisan orális fogamzásgátlót vagy olyan hormonális fogamzásgátlást alkalmaz, melyhez a thrombosis kockázata társul, a betegnek át kell térnie valamilyen más hatékony fogamzásgátló módszerre.

A férfi betegeknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és azt követően 3 hónapig, ha partnerük gyermeket vár vagy fogamzóképes korban van és nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást.

Terhesség

A karfilzomib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Hatásmechanizmusa és az állatkísérletek eredményei alapján a Kyprolis terhes nőknél alkalmazva károsíthatja a magzatot. A Kyprolis alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha a várható előnyök meghaladják a potenciális kockázatot a magzatra nézve. Ha a Kyprolis-t terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg a Kyprolis-kezelés ideje alatt esik teherbe, tájékoztatni kell a beteget a magzatkárosodás veszélyéről.

A lenalidomid szerkezetileg rokon a talidomiddal. A talidomid ismert emberre nézve teratogén hatású hatóanyag, ami súlyos, életveszélyes születési rendellenességeket okoz. Ha a terhesség alatt lenalidomidot szednek, embernél a lenalidomid várhatóan teratogén hatású. A lenalidomidhoz előírt terhességmegelőző program követelményeit minden betegnek be kell tartania, hacsak nincs megbízható bizonyíték arra, hogy a beteg nem fogamzóképes. Kérjük, olvassa el a lenalidomid hatályos alkalmazási előírását.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a karfilzomib vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Farmakológiai tulajdonságaira tekintettel, az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ennek eredményeként, elővigyázatosságból, a szoptatás nem javallott a Kyprolis-kezelés alatt és utána legalább 2 napig.

Termékenység

Termékenységi vizsgálatokat állatokon nem végeztek (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kyprolis kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A klinikai vizsgálatok során fáradtságot, szédülést, ájulást, homályos látást, aluszékonyságot és/vagy vérnyomásesést figyeltek meg. Tájékoztatni kell a Kyprolis-szal kezelt betegeket, hogy nem szabad gépjárművet vezetniük vagy gépeket kezelniük, ha a felsoroltak közül bármelyik tünetet észlelik.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Kyprolis-kezelés alatt jelentkező súlyos mellékhatások a következők lehetnek: szívelégtelenség, myocardialis infarctus, szívmegállás, myocardialis ischaemia, interstitialis tüdőbetegség, pneumonitis, akut légúti distressz szindróma, heveny légzési elégtelenség, pulmonalis hypertonia, dyspnoe, magas vérnyomás, így hypertóniás krízis, akut vesekárosodás, tumorlízis-szindróma, infúzió beadásával kapcsolatos reakciók, gastrointestinalis haemorrhagia, intracranialis haemorrhagia, pulmonalis haemorrhagia, thrombocytopenia, májelégtelenség, hepatitis B-vírus reaktiválódása, PRES, thromboticus microangiopathia és TTP/HUS. A Kyprolis-szal végzett klinikai vizsgálatokban a cardialis toxicitás és a nehézlégzés jellemzően a kezelés korai szakaszában jelentkezett (lásd 4.4 pont). A leggyakrabban (a résztvevők több mint 20%-ánál) előforduló mellékhatások a következők voltak: anaemia, fáradtság, thrombocytopenia, hányinger, hasmenés, láz, dyspnoe, légúti fertőzés, köhögés és neutropenia.

A karfilzomib kezdeti, 20 mg/m²-es dózist követően az adagot 27 mg/m²-re emelték a PX-171-009 számú vizsgálatban, és 56 mg/m²-re a 2011-003 számú vizsgálatban (lásd 5.1 pont). A 2011-003 számú vizsgálat Kyprolis és dexametazon (Kd) karán és a PX-171-009 számú vizsgálat Kyprolis, lenalidomid és dexametazon (KRd) karán jelentkező mellékhatások vizsgálatok közötti összehasonlítása arra utal, hogy összefüggés lehet a dózis és a következő mellékhatások megjelenése között: szívelégtelenség (Kd 8,2%, KRd 6,4%), dyspnoe (Kd 30,9%, KRd 22,7%), hypertonia (Kd 25,9%, KRd 15,8%) és pulmonalis hypertonia (Kd 1,3%, KRd 0,8%).

A 20160275-ös vizsgálatban (lásd 5.1 pont), amelyben a Kyprolis daratumumabbal és dexametazonnal (KdD) együtt történő alkalmazását hasonlították össze a Kyprolis dexametazonnal (Kd) együtt történő alkalmazásával, nemkívánatos események miatti halál a vizsgálati kezelés utolsó dózisától számított 30 napon belül a betegek 10%-ánál következett be a KdD-karon, szemben a Kd-karon tapasztalt 5%-kal. A leggyakoribb halálok mindkét karon a fertőzés volt (KdD: 5%; Kd: 3%). A kezeléssel összefüggő, halálos kimenetelű nemkívánatos események kialakulásának kockázata nagyobb volt a 65 éves vagy idősebb betegek esetében. Súlyos nemkívánatos eseményeket a betegek 56%-ánál jelentettek a KdD-karon és 46%-ánál a Kd-karon. A leggyakrabban jelentett súlyos nemkívánatos események a KdD-karon, szemben a Kd-karral: anaemia (2% versus 1%), hasmenés (2% versus 0%), láz (4% versus 2%), tüdőgyulladás (12% versus 9%), influenza (4% versus 1%), szepszis (4% versus 1%) és bronchitis (2% versus 0%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások szervrendszerek és gyakoriság szerint rendszerezve kerültek az alábbiakban felsorolásra (lásd 6. táblázat). Az egyes mellékhatások gyakoriságát a klinikai vizsgálatok összevont adatállományából (n = 3878) származó nyers gyakorisági arányok alapján határozták meg. Az egyes szervrendszereken, illetve gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

6. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása

MedDRA szerinti szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori (≥ 1/10)	Gyakori (≥ 1/100 – < 1/10)	Nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100)	Ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Tüdőgyulladás Légúti fertőzés	Szeepszis Tüdőfertőzés Influenza Herpes zoster* Húgyúti fertőzés Bronchitis Gastroenteritis Vírusfertőzés Nasopharyngitis Rhinitis	Clostridium difficile colitis Cytomegalovírus fertőzés Hepatitis B-vírus reaktiválódása	
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Gyógyszer-túlérzékenység	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia Neutropenia Anaemia Lymphopenia Leukopenia	Lázás neutropenia	HUS TTP	Thromboticus microangiopathia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypokalaemia Étvágycsökkenés	Dehydratio Hyperkalaemia Hypomagnesaemia Hyponatraemia Hypercalcaemia Hypocalcaemia Hypophosphataemia Hyperuricaemia Hypoalbuminaemia Hyperglykaemia	Tumorlízis-szindróma	
Pszichiátriai kórképek	Álmatlanság	Nyugtalanág Zavart állapot		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Perifériás neuropathia Fejfájás	Paraesthesia Hypoesthesia	Intracranialis haemorrhagia Cerebrovascularis törtézés PRES	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Cataracta Homályos látás		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Tinnitus		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség Myocardialis infarctus Pitvarremegés Tachycardia Csökkent ejekciós frakció Palpitatio	Szívmeállás Cardiomyopathia Myocardialis ischaemia Pericarditis Pericardialis effúzió Kamrai tachycardia	

MedDRA szerinti szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori (≥ 1/10)	Gyakori (≥ 1/100 – < 1/10)	Nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100)	Ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000)
Érbetegségek és tünetek	Hypertonia	Mélyvénás thrombosis Hypotonia Kipirulás	Hypertoniás krízis Haemorrhagia	Hypertoniás sürgősségi állapot
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe Köhögés	Tüdőembólia Tüdőoedema Epistaxis Oropharyngealis fájdalom Dysphonia Zihálás Pulmonalis hypertonia	ARDS Heveny légzési elégtelenség Pulmonalis haemorrhagia Interstitialis tüdőbetegség Pneumonitis	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányás Hasmenés Székrekedés Hasi fájdalom Hányinger	Gastrointestinalis haemorrhagia Dyspepsia Fogfájás	Gastrointestinalis perforáció Akut pancreatitis	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Magas alanin-aminotranszferázszint Magas aszpartát-aminotranszferázszint Magas gamma-glutamiltranszferázszint Hyperbilirubinaemia	Májelégtelenség Cholestasis	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Bőrkiütés Viszketés Erythema Hyperhidrosis		Angiooedema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás Ízületi fájdalom Végtagfájdalom Izomgörcsök	Csont-izom rendszeri fájdalom Csont- és izomeredetű mellkasi fájdalom Csontfájdalom Myalgia Izomgyengeség		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Magas kreatininszint	Akut vesekárosodás Veseelégtelenség Vesekárosodás Csökkent renalis kreatinin-clearance		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz Perifériás oedema Asthenia Fáradtság Hidegrázás	Mellkasi fájdalom Fájdalom Az infúzió beadásának helyén jelentkező reakció Influenzaszerű megbetegedés Rossz közérzet	Többszervi diszfunkciós szindróma	

MedDRA szerinti szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori (≥ 1/10)	Gyakori (≥ 1/100 – < 1/10)	Nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100)	Ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		A C-reaktív protein szintjének emelkedése Magas húgysavszint a vérben		
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Az infúzió beadásával kapcsolatos reakciók		

* A gyakoriságot azon klinikai vizsgálatok alapján számították ki, ahol a legtöbb beteg profilaxist alkalmazott.

Egyes, kiválasztott mellékhatások leírása

Szívelégtelenség, myocardialis infarctus és myocardialis ischaemia

A Kyprolis-szal végzett klinikai vizsgálatok során szívelégtelenséget jelentettek a résztvevők mintegy 5%-ánál (a résztvevők mintegy 3%-ánál voltak az események legalább 3. súlyossági fokozatúak), myocardialis infarctust a résztvevők mintegy 1%-ánál (a résztvevők mintegy 1%-ánál voltak az események legalább 3. súlyossági fokozatúak) és myocardialis ischaemiát a résztvevők kevesebb mint 1%-ánál (a résztvevők kevesebb mint 1%-ánál voltak az események legalább 3. súlyossági fokozatúak). Ezek az események jellemzően a Kyprolis-kezelés korai szakaszában (< 5 ciklus) következtek be.

A 20160275-ös vizsgálatban a szívbetegségek (bármely és bármilyen fokú) előfordulása a kiindulásnál érbetegségben szenvedő betegeknél 29,9% volt a KdD-karon és 19,8% volt a Kd-karon, a hypertóniában szenvedő betegeknél pedig 30,6% volt a KdD-karon és 18,1% volt a Kd-karon. A halálos kardiológiai események előfordulása érbetegség esetén 1,9% volt a KdD-karon, 0,0% volt a Kd-karon, hypertónia esetén pedig 1,5% volt a KdD-karon és 0,0% volt a Kd-karon. Nem volt egyetlen típusú kardiológiai esemény, amely indokolta volna a KdD- és Kd-karon tapasztalt eltérést azon betegek esetében, akik kiindulási érbetegségben vagy hypertóniában szenvedtek.

A Kyprolis-kezelés alatt jelentkező szívproblémák klinikai ellátására vonatkozóan lásd a 4.4 pontot.

Dyspnoe

Kyprolis-szal végzett klinikai vizsgálatok során a résztvevők körülbelül 24%-ánál nehézlégzés jelentkezéséről számoltak be. A dyspnoe a legtöbb esetben nem volt súlyos (a résztvevők < 5%-ánál voltak az események ≥ 3. súlyossági fokozatúak), megszűnt, ritkán vezetett a kezelés megszakításához, és a vizsgálat korai szakaszában (a 3. ciklus előtt) jelentkezett. A Kyprolis-kezelés alatt jelentkező nehézlégzés klinikai ellátására vonatkozóan lásd a 4.4 pontot.

Hypertonia, ideértve a hypertóniás krízist is

A Kyprolis alkalmazását követően előfordult hypertóniás krízis (hypertóniás sürgősségi állapot). Az esetek közül némelyik fatális kimenetelű volt. A klinikai vizsgálatokban hypertónia a betegek mintegy 21%-ánál alakult ki, és a betegek 8%-ánál voltak ≥ 3. súlyossági fokozatú hypertóniás események. Hypertóniás krízis azonban csak a betegek < 0,5%-ánál lépett fel. A hypertónia gyakorisága hasonló volt függetlenül attól, hogy a betegek kórelőzményében szerepelt-e vagy sem magas vérnyomás. A Kyprolis-kezelés alatt jelentkező hypertónia klinikai ellátására vonatkozóan lásd a 4.4 pontot.

Thrombocytopenia

Kyprolis-szal végzett klinikai vizsgálatok során a résztvevők körülbelül 33%-ánál jelentettek thrombocytopeniát és a résztvevők körülbelül 20%-ánál voltak ≥ 3. súlyossági fokozatú események. A 20160275-ös számú vizsgálatban a ≥ 3. súlyossági fokozatú thrombocytopenia előfordulása 24,4%

volt a KdD-karon, és 16,3% volt a Kd-karon. A Kyprolis gátolja a vérlemezkék lefűződését a megakaryocytaóráról, ezáltal thrombocytopeniát okoz. A Kyprolis-kezelés klasszikus ciklikus thrombocytopeniát eredményez, a mélypont a 28 napos ciklusok 8. és 15. napján megfigyelhető, majd a következő ciklus kezdetére a vérlemezkeshám általában visszatér a kiindulási értékre. A Kyprolis-kezelés alatt jelentkező thrombocytopenia klinikai ellátására vonatkozóan lásd a 4.4 pontot.

Vénás thromboemboliás események

Kyprolis-szal kezelt betegeknél vénás thromboemboliás eseményekről, köztük mélyvénás thrombosisról és halálos kimenetelű tüdőemboliáról számoltak be (lásd 4.4 pont). A vénás thromboemboliás események általános előfordulási gyakorisága magasabb volt három, III. fázisú vizsgálat Kyprolis-karán. A PX-171-009 számú vizsgálatban a thromboemboliás események előfordulása 15,6% volt a KRd-karon, és 9,0% volt az Rd-karon. ≥ 3 . súlyossági fokozatú vénás thromboemboliás eseményeket a betegek 5,6%-ánál jelentettek a KRd-karban és 3,9%-ánál az Rd-karon. A 2011-003 számú vizsgálatban a vénás thromboemboliás események előfordulása 12,5% volt a Kd-karon és 3,3% a borteptomib + dexametazon (Vd)-karon. ≥ 3 . súlyossági fokozatú vénás thromboemboliás eseményeket a betegek 3,5%-ánál jelentettek a Kd-karon és 1,8%-ánál a Vd-karon. A 20160275-ös számú vizsgálatban a vénás thromboemboliás események előfordulása 6,2% volt a KdD-karon, és 11,1% volt a Kd-karon. ≥ 3 . súlyossági fokozatú vénás thromboemboliás eseményeket a betegek 1,9%-ánál jelentettek a KdD-karon és 6,5%-ánál a Kd-karon.

Májjelégtelenség

A Kyprolis-szal végzett klinikai vizsgálatok folyamán a betegek < 1%-ánál májelégtelenségről, köztük halálos kimenetelű esetekről számoltak be. A Kyprolis-kezelés alatt jelentkező májtotoxicitás klinikai ellátására vonatkozóan lásd a 4.4 pontot.

Perifériás neuropathia

Egy randomizált, nyílt elrendezésű, több központú vizsgálatban a Kyprolis-t 20/56 mg/m²-es, 30 perces infúzióban kapó betegeknél dexametazonnal együtt adva (Kd, n = 464) versus borteptomib + dexametazonnal együtt adva (Vd, n = 465) 2. vagy magasabb súlyossági fokú perifériás neuropathiát jelentettek a kiújuló myeloma multiplexben szenvedő betegek 7%-ánál a Kd-karon, szemben a Vd-kar betegeinek 35%-ával az előre tervezett teljes túlélési (OS) elemzés idején. A 20160275-ös vizsgálatban 2. vagy magasabb súlyossági fokú perifériás neuropathiát a kiújuló myeloma multiplexben szenvedő betegek 10,1%-ánál jelentettek a KdD-karon, és 3,9%-ánál a Kd-karon.

Infúziós reakciók

A 20160275-ös vizsgálatban az infúziós reakciók kialakulásának kockázata magasabb volt, ha a karfilzomibot daratumumabbal együtt alkalmazták.

Légúti fertőzések

A 20160275-ös vizsgálatban súlyos mellékhatásként jelentett légúti fertőzés minden kezelési csoportban előfordult (27,6% a KdD-karon, illetve 15,0% a Kd-karon). A 20160275-ös vizsgálatban súlyos mellékhatásként jelentett tüdőgyulladás minden kezelési csoportban előfordult (15,3% a KdD-karon, illetve 9,8% a Kd-karon). A KdD-karon az esetek 1,3%-a volt halálos, míg a Kd-karon 0%-a.

Másodlagos primer malignitások

A 20160275-ös vizsgálatban minden kezelési csoportban jelentettek másodlagos primer malignitásokat (1,9% a KdD-karon és 1,3% a Kd-karon).

Opportunista fertőzések

A 20160275-ös vizsgálatban minden kezelési csoportban jelentettek oportunist fertőzéseket (9,4% a KdD-karon és 3,9% a Kd-karon). A KdD-karon a betegek $\geq 1\%$ -ánál jelentkeztek oportunist fertőzések, beleértve a herpes zostert, a szájúregi candidiasist, az orális herpeszt és a herpes simplexet.

Hepatitis B-reaktiválódás

A 20160275-ös vizsgálatban a hepatitis B-reaktiválódási események előfordulása 0,6% volt a KdD-karon és 0% a Kd-karon.

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek

Bizonyos mellékhatások (például a szívritmuszavarok, szívelégtelenség [lásd 4.4 pont], dyspnoe, leukopenia és thrombocytopenia) a Kyprolis klinikai vizsgálatai alatt összességében gyakrabban jelentkeztek a 75 éves vagy idősebb betegeknél, mint a 75 év alattiaknál.

A 20160275-ös vizsgálatban a hetente kétszer 20/56 mg/m² KdD-kezelésben részesülő 308 beteg 47%-a 65 éves vagy idősebb volt. A vizsgálat KdD-karján a kezeléssel összefüggő, halálos kimenetelű nemkívánatos esemény a 65 évesnél fiatalabb betegek 6%-ánál, a 65 éves vagy idősebb betegek 14%-ánál fordult elő. A Kd-karon ilyen esemény a 65 évesnél fiatalabb betegek 8%-ánál, a 65 éves vagy idősebb betegek 3%-ánál fordult elő.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelenleg kevés adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni a klinikai vizsgálatokban értékelt adagoknál magasabb dózisok biztonságosságát illetően. A Kyprolis tévedésből beadott 200 mg-os adagja után akután jelentkező hidegrázásról, alacsony vérnyomásról, veseelégtelenségről, thrombocytopeniáról és lymphopeniáról számoltak be.

A karfilzomib túlادagolásának nincsen ismert, specifikus antidotuma. Túlادagolás esetén a beteget folyamatosan ellenőrizni kell, különösen a 4.8 pontban felsorolt mellékhatások észlelése érdekében.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01XG02

Hatásmechanizmus

A karfilzomib tetrapeptid-epoxiketon proteaszóma-gátló készítmény, mely szelektíven és irreverzibilisen kötődik a 20S-proteaszóma N-terminális treonint tartalmazó aktív helyéhez, a 26S-proteaszómán belül elhelyezkedő proteolitikus magrészecskéhez, és más proteázosztályokra nem, vagy csak kismértékben hat. A karfilzomib antiproliferatív és proapoptotikus hatásának bizonyult a hematológiai daganatok preklinikai modelljeiben. Állatokban a karfilzomib gátolta a vérben és a szövetekben található proteaszómák aktivitását, és lassította a daganatnövekedést a myeloma

multiplex modellekben. *In vitro* a karfilzomib neurotoxicitása és nem proteaszomális proteázokra gyakorolt hatása minimális.

Farmakodinámiai hatások

Az intravénásan alkalmazott karfilzomib gátolta a proteaszóma kimotripszinszerű működését az első dózis beadása után 1 órával vett vérmintán végzett mérés alapján. A 15 mg/m²-es vagy magasabb dózisok következetesen (legalább 80%-kal) gátolták a proteaszóma kimotripszinszerű működését. Ezenkívül a karfilzomib 20 mg/m²-es dózisban az immunproteaszóma látens membránfehérje-2 (LMP2) alegységének 26-32%-os, valamint a multikatalitikus endopeptidáz komplexszerű-1 (MECL1) alegységének 41-49%-os gátlását okozta. A proteaszóma gátlása legalább 48 órán át fennmaradt a karfilzomib első adagja után minden héten, amikor alkalmazták a készítményt. A lenalidomiddal és dexametazonnal való együttes alkalmazás nem befolyásolta a proteaszóma gátlását.

Az 56 mg/m²-es magasabb adag nemcsak a CT-L-alegységek erőteljesebb (≥ 90%-os) gátlását idézte elő a 15-20 mg/m²-es dózishoz képest, hanem más proteaszóma-alegységek (LMP7, MECL1 és LMP2) erőlyesebb inhibitorának is bizonyult. Sorrendben mintegy 8%-kal, 23%-kal, illetve 34%-kal növekedett az LMP7-, MECL1-, illetve LMP2-alegységek gátlása az 56 mg/m²-es adag mellett a 15-20 mg/m²-es dózishoz viszonyítva. Hasonló proteaszóma-gátlást értek el a karfilzomibbal a 2-10 perces, illetve 30 perces infúzióban alkalmazott, vizsgált 2 dózisszint (20, illetve 36 mg/m²) mellett.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált Kyprolis a kiújuló myeloma multiplexben szenvedő betegek kezelésére – a PX-171-009 vizsgálat (ASPIRE)

A Kyprolis biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, nyílt elrendezésű, többközpontú vizsgálatban értékelték 792, kiújuló myeloma multiplexes beteg bevonásával. Az 1:1 arányú randomizálás után a lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált Kyprolis-kezelést, valamint a lenalidomid + dexametazon kombinációt hasonlították össze.

A vizsgálatban a hetente kétszer 10 perces infúzióban, 4 hétből 3 héten át adott Kyprolis-t értékelték 20 mg/m²-es kezdőadagban, melyet az 1. ciklus 8. napján 27 mg/m²-re emeltek. A Kyprolis-kezelést a betegek legfeljebb 18 cikluson át kapták, hacsak a betegség progressziója vagy elfogadhatatlan toxicitás nem indokolta a kezelés korábbi leállítását. A lenalidomid- és dexametazon-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig folytatták.

A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a következő állapotok álltak fenn: a kreatinin-clearance < 50 ml/perc, NYHA III. vagy IV. stádiumú pangásos szívelégtelenség, vagy az utóbbi 4 hónapban bekövetkezett myocardialis infarctus, progresszió a bortezomibot tartalmazó kezelés alatt, vagy a lenalidomid- és dexametazon-kezelés első 3 hónapjában tapasztalt progresszió, vagy a lenalidomid- és dexametazon-kezelés alatt bármikor bekövetkezett progresszió, ha a betegnél ez volt a legutóbb alkalmazott kezelési séma. A vizsgálat beválasztási kritériumai megengedték, hogy bortezomibra (n = 118) vagy lenalidomidra (n = 57) refrakter myelomás betegek egy kisebb csoportja is bevonásra kerülhessen. A bevont betegeket egy kezelésre refrakterként határozták meg, ha a következő 3 kritérium valamelyike teljesült: nem reagáló (< minimális válasz) bármely terápiás rezsimre; progresszió bármely terápiás rezsim alatt; vagy progresszió egy terápiás rezsim befejezte után 60 napon belül. Ez a vizsgálat nem értékelte az előny/kockázat arányt szélesebb refrakter populációban.

A két vizsgálati kar esetében jól kiegyenlített volt a betegség státusza és más kiindulási jellemzők tekintetében, ideértve az életkort (64 év, tartomány: 31–91 év), a nemet (56% férfi), az ECOG teljesítmény státuszt (48% 1-es teljesítmény státusz), a magas kockázatú genetikai mutációkat – t(4;14), t(14;16) genetikai altípusok vagy a 17p delécioja a plazmasejtek ≥ 60%-ában (13%) –, az ismeretlen kockázatú genetikai mutációkat (47%) – ebbe a csoportba tartoztak olyan betegek, akikről nem áll rendelkezésre eredmény, vagy akiknek nem elemezték a mintáját –, valamint a kiinduláskor az

ISS szerinti III. stádiumú betegséget (20%). A betegek előzőleg 1-3 (átlagosan 2) vonalbeli kezelésben részesültek, ideértve a korábbi bortezomib- (66%), talidomid- (44%) vagy lenalidomid-kezelést (20%).

A PX-171-009 vizsgálat eredményeinek összefoglalása a 7. táblázatban, illetve az 1. és 2. ábrán látható.

7. táblázat: A kiújuló myeloma multiplexes betegek bevonásával végzett PX-171-009 vizsgálat hatásossági elemzésének összefoglalása

	KRd kombinációs kezelés	
	KRd-kar ^a (N = 396)	Rd-kar ^a (N = 396)
Medián PFS, hónap (95%-os CI)	26,3 (23,3, 30,5)	17,6 (15,0, 20,6)
HR (95%-os CI); egyoldalas <i>p</i> -érték ^b	0,69 (0,57, 0,83); < 0,0001	
Medián OS, hónap (95%-os CI)	48,3 (42,4, 52,8)	40,4 (33,6, 44,4)
HR (95%-os CI); egyoldalas <i>p</i> -érték ^b	0,79 (0,67, 0,95); 0,0045	
ORR, n (%)	345 (87,1)	264 (66,7)
sCR	56 (14,1)	17 (4,3)
CR	70 (17,7)	20 (5,1)
VGPR	151 (38,1)	123 (31,1)
PR	68 (17,2)	104 (26,3)
95%-os CI (ORR)	83,4, 90,3	61,8, 71,3
Egyoldalas <i>p</i> -érték	< 0,0001	

KRd = Kyprolis, lenalidomid és dexametazon; Rd = lenalidomid és dexametazon; PFS = progressziómentes túlélés; HR = relatív hazard; CI = konfidenciaintervallum; OS = teljes túlélés; ORR = teljes válaszarány; sCR = szoros értelemben vett teljes válasz; CR = teljes válasz; VGPR = nagyon jó részleges válasz; PR = részleges válasz; IMWG = international myeloma working group; EBMT = European society for blood and marrow transplantation

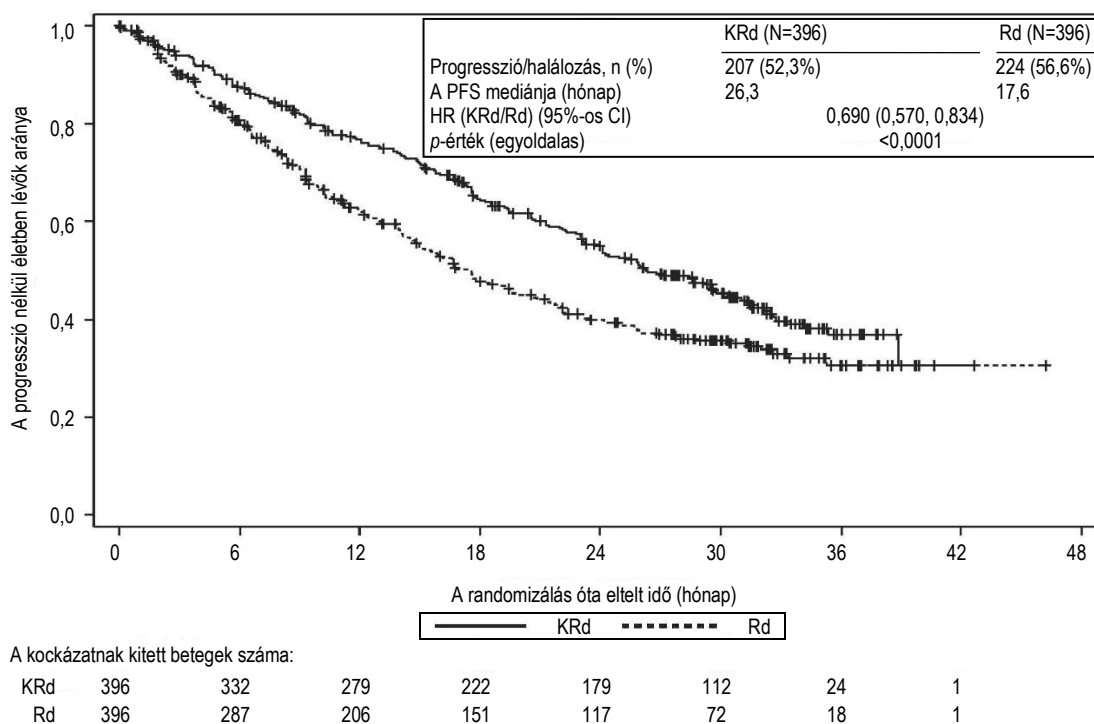
^a. A standard objektív IMWG/EBMT válaszkritériumok használatával független felülvizsgáló bizottság határozta meg

^b. Statisztikailag szignifikáns

A Kyprolis-szal, lenalidomiddal és dexametazonnal kezelt (KRd-) karon jobb volt a progressziómentes túlélés (PFS), mint a lenalidomiddal és dexametazonnal kezelt (Rd-) karon (HR = 0,69, egyoldalas *p*-érték < 0,0001). Ez a PFS 45%-os javulását vagy a PFS kockázatának 31%-os csökkenését jelenti, ahogyan azt a független felülvizsgáló bizottság az International Myeloma Working Group (IMWG)/European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) standard objektív válaszkritériumai segítségével meghatározta.

A KRd-kezeléssel elért előnyösebb PFS minden alcsoportban megfigyelhető volt, így a 75 éves vagy idősebb betegeknél (n = 96), a magas (n = 100) vagy ismeretlen (n = 375) kockázatú genetikai mutációt hordozó betegeknél, és a 30 - <50 ml/perc kreatinin-clearance értékkel rendelkező betegeknél (n = 56) is.

1. ábra. A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje kiújuló myeloma multiplexben^a



GRH0183HU v1

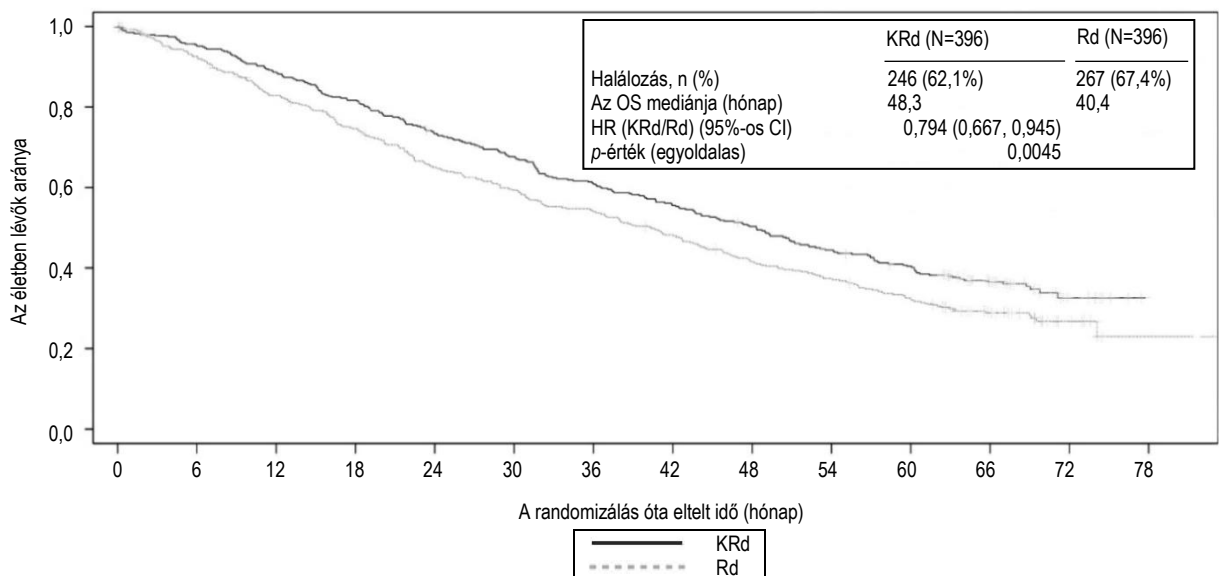
KRd = Kyprolis, lenalidomid és dexametazon; Rd = lenalidomid és dexametazon; PFS = progressziómentes túlélés; HR = relatív házard; CI = konfidenciaintervallum; IMWG = international myeloma working group; EBMT = European blood and marrow transplantation

Megjegyzés: A választ és a farmakodinámiás eredményeket a standard objektív IMWG/EBMT válaszkritériumok használatával határozták meg.

^a. PX-171-009 vizsgálat

Az előre tervezett OS-elemzést a KRd-karon 246 halálozás után, az Rd-karon pedig 267 halálozás után végezték. A követés medián időtartama körülbelül 67 hónap volt. Statisztikailag szignifikáns előnyt figyeltek meg az OS esetében a KRd-kar betegeinél az Rd-karon levő betegekhez viszonyítva. A KRd-kar betegeinek halálozási kockázatában 21%-os csökkenés volt megfigyelhető az Rd-karhoz viszonyítva (HR = 0,79; 95%-os CI: 0,67, 0,95; p-érték = 0,0045). Az OS mediánja 7,9 hónappal javult a KRd-kar betegeinél az Rd-karhoz viszonyítva (lásd 7. táblázat és 2. ábra).

2. ábra. A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje kiújuló myeloma multiplexben^a



A kockázatnak kitett betegek száma:

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

KRd = Kyprolis, lenalidomid és dexametazon; Rd = lenalidomid és dexametazon; OS = teljes túlélés;

HR = relatív hazard; CI = konfidenciaintervallum

^a. PX-171-009 vizsgálat

A 18 ciklusból álló kezelés alatt a KRd-vel kezelt betegek az Rd-kezelésben részesülőkhöz képest jobb általános egészségi állapotról számoltak be, jobb általános egészségi állapot/életminőség pontszámokkal (a multiplicitást nem korrigálva az egyoldalas p -érték = 0,0001), melyet a myeloma multiplexre hitelesített kérdőív, az EORTC QLQ-C30 használatával határoztak meg.

A dexametazonnal kombinált Kyprolis a kiújuló myeloma multiplexben szenvedő betegek kezelésére – a 2011-003 vizsgálat (ENDEAVOR)

A Kyprolis biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű, többközpontú vizsgálatban értékelték, melyben a Kyprolis + dexametazon (Kd) és a bortezomib + dexametazon (Vd) kombinációt hasonlították össze. Összesen 929 olyan beteget vontak be és randomizáltak (464 főt a Kd-karba; 465 főt pedig a Vd-karba), akik kiújuló vagy kezelésre nem reagáló myeloma multiplexben szenvedtek, és korábban 1-3 vonal kezelésben részesültek.

A vizsgálatban a hetente kétszer 30 perces infúzióban, 4 hétből 3 héten át adott Kyprolis-t értékelték 20 mg/m²-es kezdőadagban, melyet az 1. ciklus 8. napján 56 mg/m²-re emeltek, majd a kezelést progresszió vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig folytatták.

A Vd-karba randomizált betegeknél a bortezomib adagolásának módja intravénás (n = 108) vagy szubkután (n = 357) volt. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a következő állapotok álltak fenn: a kreatinin-clearance < 15 ml/perc, NYHA III. vagy IV. stádiumú pangásos szívelégtelenség, az utóbbi 4 hónapban bekövetkezett myocardialis infarctus, valamint a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) < 40%. A vizsgálat beválasztási feltételei lehetővé tették a korábban karfilzomibbal (n = 3) és bortezomibbal (n = 502) kezelt betegek bevonását, ha a korábbi proteaszóma-gátló terápiával legalább részleges választ (PR-t) értek el, a kezelést nem kellett toxicitás miatt leállítani, valamint a proteaszóma-gátló készítmény utolsó adagja után eltelt legalább 6 hónap.

A 2011-003 vizsgálat két csoportja hasonló volt a demográfiai adatok és a kiindulási jellemzők tekintetében, ideértve a korábbi bortezomib-kezelést (54%), a korábbi lenalidomid-kezelést (38%), a lenalidomidra refrakter résztvevőket (25%), az életkort (65 év, tartomány: 30–89 év), a nemet (51% férfi), az ECOG teljesítmény státuszt (45% 1-es teljesítmény státusszal), a magas kockázatú genetikai mutációkat – t(4;14) vagy t(14;16) genetikai altípusok a szűrt plazmasejtek legalább

10%-ában, vagy a 17p deléciója a plazmasejtek $\geq 20\%$ -ában (23%) –, az ismeretlen kockázati genetikai mutációkat (9%) – ebbe a csoportba tartoztak olyan résztvevők, akiktől nem áll rendelkezésre eredmény, vagy akiknek nem elemezték a mintáját –, valamint a vizsgálat megkezdésekor az ISS szerinti III. stádiumú betegséget (24%).

A 2011-003 vizsgálat eredményeinek összefoglalása a 8. táblázatban látható.

8. táblázat: A kiújuló myeloma multiplexes betegek bevonásával végzett 2011-003 vizsgálat hatásossági elemzésének összefoglalása

	Kd-kar (N = 464)	Vd-kar (N = 465)
Medián PFS, hónap (95%-os CI) ^a	18,7 (15,6, NB)	9,4 (8,4, 10,4)
HR (95%-os CI); egyoldalas <i>p</i> -érték ^b	0,533 (0,44, 0,65); < 0,0001	
Medián teljes túlélés, hónap (95%-os CI)	47,6 (42,5, NB)	40,0 (32,6, 42,3)
HR (95%-os CI); egyoldalas <i>p</i> -érték ^b	0,791 (0,65, 0,96); 0,010	
ORR n (%) ^{a, c}	357 (76,9)	291 (62,6)
≥ CR ^d	58 (12,5)	29 (6,2)
≥ VGPR ^e	252 (54,3)	133 (28,6)
95%-os CI (ORR)	72,8, 80,7	58,0, 67,0
Egyoldalas <i>p</i> -érték ^b	< 0,0001	

Kd = Kyprolis + dexametazon; Vd = bortezomib + dexametazon; CI = konfidenciaintervallum; NB = nem becsülhető; HR = relatív hazard; ORR = teljes válaszarány; CR = teljes válasz; VGPR = nagyon jó részleges válasz

^a. Ezeket a végpontokat egy független felülvizsgáló bizottság határozta meg

^b. Statisztikailag szignifikáns

^c. A teljes válasz definíciója: a legjobb válaszként PR-t, VGPR-t, CR-t és sCR-t elérő betegek együttesen

^d. Statisztikailag szignifikáns, az egyoldalas *p*-érték = 0,0005

^e. Statisztikailag szignifikáns, az egyoldalas *p*-érték = 0,0001

A vizsgálat során a PFS jelentős javulása igazolódott a Kd-kar betegeinél a Vd-kar betegeihez képest (HR: 0,53, 95%-os CI: 0,44, 0,65 [*p*-érték < 0,0001]) (lásd 3. ábra).

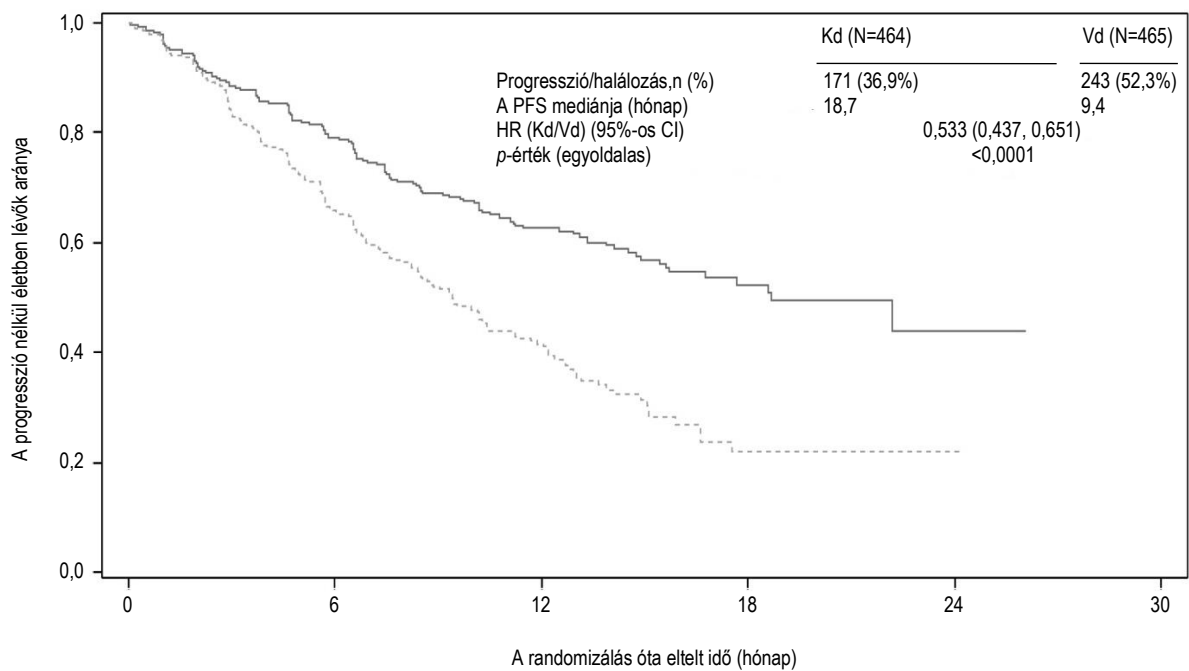
A PFS tekintetében hasonló eredményeket figyeltek meg azoknál a betegeknél, akik korábban bortezomib-kezelésben részesültek (HR = 0,56, 95%-os CI: 0,44, 0,73), valamint a bortezomibbal még nem kezelt betegeknél is (HR = 0,48, 95%-os CI: 0,36, 0,66).

A Kd-kezeléssel elért előnyösebb PFS minden alcsoportban megfigyelhető volt, így a 75 éves vagy idősebb betegeknél (n = 143), a magas kockázati genetikai mutációt hordozó betegeknél (n = 210), és a 30 – <50 ml/perc kreatinin-clearance-szel rendelkező betegeknél is (n = 128).

A korábban bortezomib-kezelésben részesülő betegeknél (54%) a medián PFS 15,6 hónap volt a Kd-karon, szemben a Vd-karon tapasztalt 8,1 hónappal (HR = 0,56, 95%-os CI: 0,44, 0,73), az ORR pedig 71,2%-nak, illetve 60,3%-nak adódott.

A korábban lenalidomid-kezelésben részesülő betegeknél (38%) a medián PFS 12,9 hónap volt a Kd-karon, szemben a Vd-karon tapasztalt 7,3 hónappal (HR = 0,69, 95%-os CI: 0,52, 0,92), az ORR pedig 70,1%-nak, illetve 59,3%-nak adódott. A lenalidomidra refrakter betegeknél (25%) a medián PFS 8,6 hónap volt a Kd-karon, szemben a Vd-karon tapasztalt 6,6 hónappal (HR = 0,80, 95%-os CI: 0,57, 1,11), az ORR pedig 61,9%-nak, illetve 54,9%-nak adódott.

3. ábra. A 2011-003 vizsgálatban megfigyelt progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje, melyet a független felülvizsgáló bizottság adott meg (a kezelni kívánt populációra vonatkoztatva)



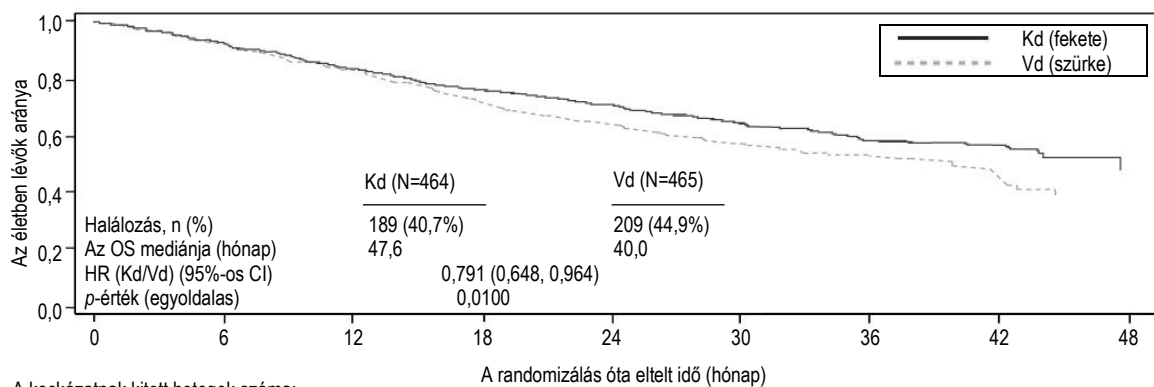
A kockázatnak kitett betegek száma:

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

Kd = Kyprolis + dexametazon; Vd = bortezomib + dexametazon; PFS = progressziómentes túlélés; hónap = hónap; HR = relatív hazárd; CI = konfidenciaintervallum

Az előre tervezett második időközi OS-elemzést a Kd-karon 189 halálozás után, a Vd-karon pedig 209 halálozás után végezték. Az elemzés idején a célzott események 80%-át regisztrálták. A követés medián hossza körülbelül 37 hónap volt. Statisztikailag szignifikáns előnyt figyeltek meg az OS esetében a Kd-kar betegeinél a Vd-karon levő betegekhez viszonyítva (HR = 0,791; 95%-os CI:0,65, 0,96; p-érték = 0,010) (lásd 4. ábra).

4. ábra. A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje a kiújuló myeloma multiplex indikációban végzett 2011-003 vizsgálatban



A kockázatnak kitett betegek száma:

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

Kd = Kyprolis + dexametazon; Vd = bortezomib + dexametazon; OS = teljes túlélés; hónap = hónap; HR = relatív hazárd; CI = konfidenciaintervallum

A daratumumabbal és dexametazonnal kombinált Kyprolis a kiújuló vagy kezelésre nem reagáló myeloma multiplexben szenvedő betegek kezelésére – a 20160275-ös vizsgálat (CANDOR)

A Kyprolis biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű, többcentrumos vizsgálatban értékelték, amely azt kívánta igazolni, hogy a Kyprolis + daratumumab + dexametazon (KdD) alkalmazása előnyösebb (superiority) a Kyprolis + dexametazon (Kd) kombinációjával szemben. Összesen 466 olyan beteget vontak be és randomizáltak 2:1 arányban (312 főt a KdD-karba; 154 főt pedig a Kd-karba), akik kiújuló vagy kezelésre nem reagáló myeloma multiplexben szenvedtek, és már túl vannak az 1-3. vonalbeli kezelésen.

A KdD- és Kd-karon a hetente kétszer 30 perces infúzióban, 4 hétből 3 héten át adott Kyprolis-t értékelték 20 mg/m²-es kezdőadagban, melyet az 1. ciklus 8. napján 56 mg/m²-re emeltek.

A következők esetén a betegeket kizárták a vizsgálatból: ismert, közepesen súlyos vagy súlyos, perzisztáló asztma az elmúlt 2 évben, ismert krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), a becsült normál érték 50%-a alatti FEV1-gyel, aktív pangásos szívelégtelenség.

A két vizsgálati kar esetében a betegek demográfiai adatai és kiindulási jellemzői általánosságban véve következetesek voltak, beleértve a következőket: nem (57,5% férfi), rassz (78,5% fehér), kor (64 év, tartomány: 29-84 év), korábbi kezelés bortezomibbal (90%), bortezomib-kezelésre nem reagáló (29%), magas kockázatú genetikai mutációk – t(4; 14), t(14; 16) genetikai altípusok vagy a 17p deléciója (16%), valamint ismeretlen kockázatú genetikai mutációk – ebbe a csoportba tartoztak azok a betegek, akiknek nem volt eredménye, illetve az hibás vagy nem megfelelő minőségű volt (51%). A betegek kisebb százaléka volt 75 éves vagy idősebb a KdD-csoportban (9,0%), mint a Kd-csoportban (14,3%). A betegek korábbi kezelési vonalainak mediánja 2,0 (tartomány: 1-4) volt. A KdD-csoportban a betegek nagyobb százaléka esett át korábban transzplantáción (62,5%), mint a Kd-csoportban (48,7%). A KdD-csoportban csak 1 beteg részesült korábbi anti-CD38 monoklonális antitest kezelésben.

A 20160275-ös vizsgálat elsődleges elemzéséből származó eredmények összefoglalása a 9. táblázatban, illetve az 5. és 6. ábrán látható.

9. táblázat: A hatásosság összefoglalása a 20160275-ös vizsgálat elsődleges elemzése alapján

	KdD-kar (N = 312)	Kd-kar (N = 154)
Medián PFS, hónap (95%-os CI) ^a	NB (NB, NB)	15,8 (12,1, NB)
HR (95%-os CI); egyoldalas <i>p</i> -érték ^b	0,630 (0,464, 0,854); 0,0014	
ORR (%) (95%-os CI) ^{a, c}	84,3 (79,8, 88,1)	74,7 (67,0, 81,3)
Válasz kategória, n (%)		
N (válasszal rendelkező)	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)
Esélyhányados	1,925 (1,184, 3,129)	
Egyoldalas <i>p</i> -érték ^b	0,0040	
MRD[-]CR 12 hónapnál	12,5 (9,0, 16,7)	1,3 (0,2, 4,6)
Esélyhányados	11,329 (2,703, 47,476)	
Egyoldalas <i>p</i> -érték ^b	< 0,0001	

KdD = Kyprolis + dexametazon és daratumumab; Kd = Kyprolis + dexametazon; CI = konfidenciaintervallum; NB = nem becsülhető; HR = relatív hazárd; ORR = teljes válaszarány; CR = teljes válasz; VGPR = nagyon jó részleges válasz; MRD[-]CR = teljes válasz negatív (vagy nem) minimális reziduális betegséggel.

^a. Ezeket a végpontokat egy független felülvizsgáló bizottság határozta meg az IMWG válaszkritériumai segítségével.

^b. Statisztikailag szignifikáns

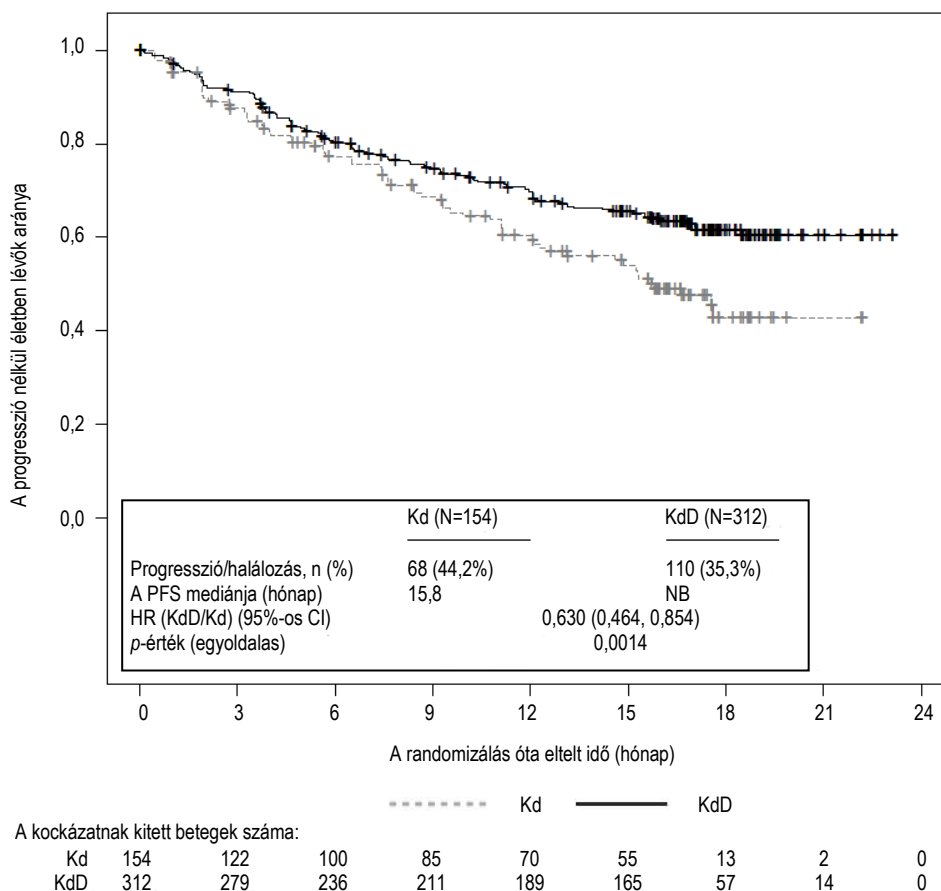
^c. A teljes válasz definíciója: a legjobb válaszként PR-t, VGPR-t, CR-t és jobbat elérő betegek együttesen. Az adatbázis lezárása az elsődleges elemzéshez: 2019. július 14.

Az elsődleges PFS-elemzés időpontjában a KdD-karon a vizsgálat a PFS javulását mutatta a Kd-karhoz képest (relatív hazárd [HR] = 0,630; 95%-os CI: 0,464, 0,854; p = 0,0014), amely a betegségprogresszió vagy halál kockázatának 37%-os csökkenését jelenti a KdD-vel kezelt betegeknél. A medián PFS a KdD-karon nem volt becsülhető, a Kd-karon pedig 15,8 hónap volt.

A korábban lenalidomid-kezelésben részesülő betegeknél (42,3%) a medián PFS nem volt becsülhető a KdD-karon, szemben a Kd-karon tapasztalt 12,1 hónappal (HR = 0,52, 95%-os CI: 0,34, 0,80), az ORR a KdD-karon 78,9%-nak, a Kd-karon 74,3%-nak (esélyhányados [OR] = 1,29, 95%-os CI: 0,65, 2,54), az MRD[-]CR 12 hónapnál pedig a KdD-karon 11,4%-nak, a Kd-karon 0,0%-nak adódott (OR = NB, 95%-os CI: NB, NB). A lenalidomidra refrakter betegeknél (33%) a medián PFS nem volt becsülhető a KdD-karon, szemben a Kd-karon tapasztalt 11,1 hónappal (HR = 0,45, 95%-os CI: 0,28, 0,74), az ORR a KdD-karon 79,8%-nak, a Kd-karon 72,7%-nak (OR = 1,48, 95%-os CI: 0,69, 3,20), az MRD[-]CR 12 hónapnál pedig a KdD-karon 13,1%-nak, a Kd-karon 0,0%-nak adódott (OR = NB, 95%-os CI: NB, NB).

Idős (75 éves vagy annál idősebb) betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A 20160275-ös vizsgálatban összesen 43, 75 év feletti beteg vett részt (25 beteg a KdD-csoportban és 18 beteg a Kd-csoportban). A megfigyelt relatív hazárd 1,459 (95%-os CI: 0,504, 4,223) volt a PFS esetében. A kezeléssel összefüggő, halálos kimenetelű nemkívánatos események kialakulásának kockázata nagyobb volt a 65 éves vagy idősebb betegek esetében (lásd. 4.8 pont). 75 éves vagy idősebb betegek esetében a KdD-t körültekintően kell alkalmazni, az egyén szempontjából értékelt előnyök és kockázatok alapos megfontolása után.

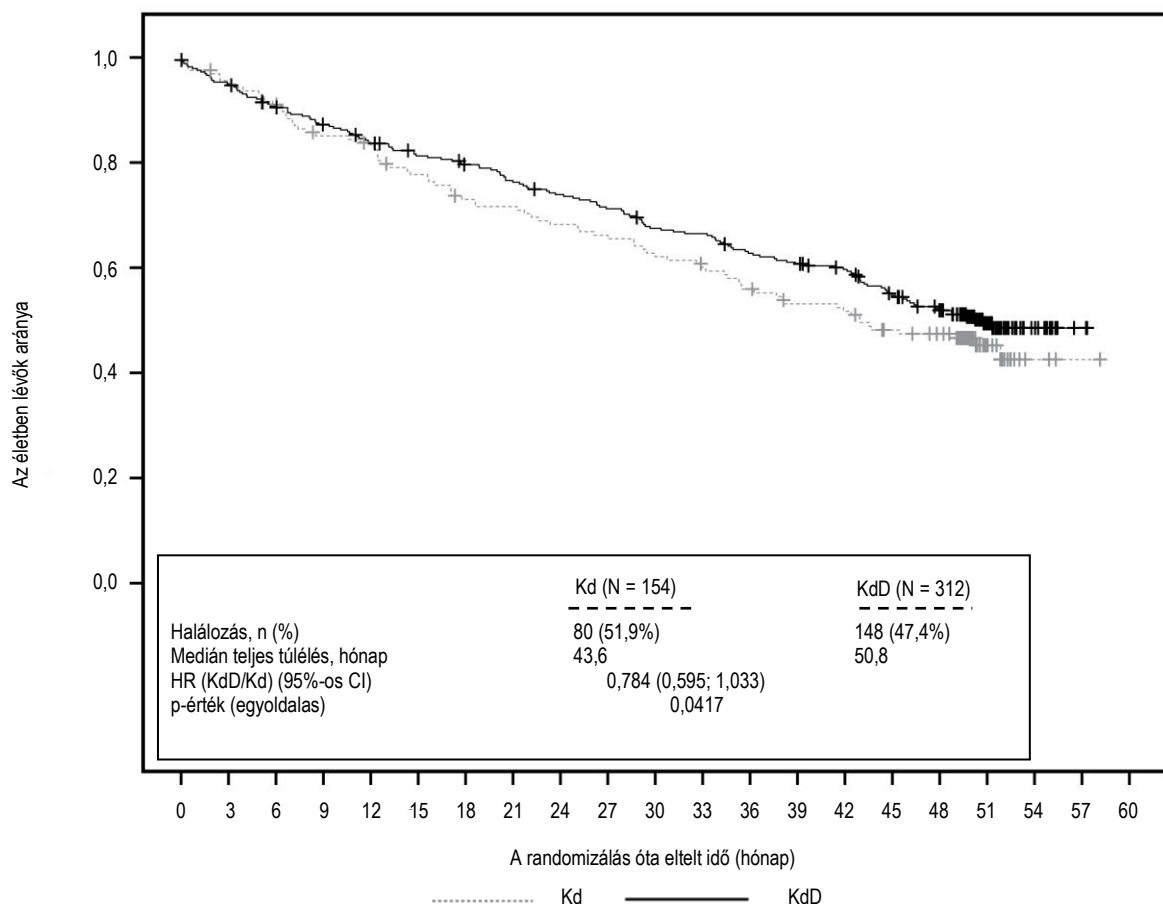
5. ábra. A 20160275-ös vizsgálatban megfigyelt progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (a kezelni kívánt populációra vonatkoztatva), melyet a független felülvizsgáló bizottság adott meg



Az ORR 84,3% volt a KdD-karon lévő betegek esetében, a Kd-karon pedig 74,7% (lásd 9. táblázat). A válasz medián időtartama a KdD-karon nem volt becslhető, szemben a Kd-csoportban tapasztalt 16,6 hónappal (13,9, NB). A válaszig eltelt medián idő a KdD-karon 1,0 (1, 14) hónap volt, és 1,0 (1, 10) hónap a Kd-karon.

A végső elemzés időpontjában a KdD-csoportban 148 beteg (47,4%), a Kd-csoportban pedig 80 beteg (51,9%) halt meg. A medián OS (95%-os CI) 50,8 (44,7, NB) hónap volt a KdD-csoportban és 43,6 (35,3, NB) hónap a Kd-csoportban, HR (KdD/Kd) = 0,784 (95%-os CI: 0,595, 1,033; egyoldalas p = 0,0417) mellett. Ez az egyoldalas p-érték nem érte el a végső elemzéshez szükséges 0,021 statisztikai szignifikanciaszintet. A medián utánkötési idő 50,6 hónap volt a KdD-csoportban és 50,1 hónap a Kd-csoportban.

6. ábra. A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje a 20160275-ös vizsgálatban



A kockázatnak kitett betegek száma:

Kd	154	146	140	129	126	116	108	106	101	98	93	88	82	76	74	66	62	20	3	1	0
KdD	312	297	281	268	256	246	239	229	221	213	201	198	186	180	173	156	141	65	16	2	0

Kyprolis-monoterápia alkalmazása kiújuló és kezelésre nem reagáló myeloma multiplexes betegeknél

A kiújuló és kezelésre nem reagáló myeloma multiplexben szenvedő betegeknél a Kyprolis-monoterápiával is van klinikai tapasztalat. A PX-171-011 nyílt elrendezésű, randomizált, III. fázisú vizsgálat volt (N = 315; feltétel volt a legalább 3 korábbi kezelés). A PX-171-011 vizsgálatba bevont betegek több előzetes kezelésben részesültek a rosszabb szerv- és csontvelőműködés miatt, mint a PX-171-009 vizsgálat betegei. A PX-171-011 vizsgálatban a Kyprolis-monoterápiát aktív kontrollal (kortikoszteroidokkal és ciklofoszfamiddal) hasonlították össze. A vizsgálat nem érte el az elsődleges hatásossági végpontját, amely igazolta volna, hogy a Kyprolis-monoterápia előnyösebb (superiority), mint az aktív kontroll a teljes túlélés tekintetében (HR = 0,975 [95%-os CI: 0,760, 1,249]). A PX-171-003A1 egykarú, II. fázisú vizsgálat volt (N = 266; feltétel volt a legalább 2 korábbi kezelés), melynél teljesült az elsődleges hatásossági végpont: a független felülvizsgáló bizottság által meghatározott ORR (22,9%).

Szív-elektrofiziológia

Végeztek egy értékelést a karfilzomib szívfunkcióra való lehetséges hatásáról, 154 alany – előrehaladott malignitásokban, köztük myeloma multiplexben szenvedő betegek – háromszoros EKG-jának központi, vak elemzésével. A karfilzomib hatása a szívrepolarizációra a QT-intervallumot Fridericia-korrektcióval (QTcF intervallum) és a koncentráció-QTc összefüggés analízisét használva nem mutatott egyértelműen bármilyen dózisfüggő hatást. A QTcF-re való becsült hatás egyoldalas 95%-os konfidenciaintervallum (CI) felső határa C_{max} esetén 4,8 ezredmásodperc volt.

Bazett-korrekcióval (QTcB intervallum), a QTcB-re való becsült hatás egyoldalas 95%-os konfidenciaintervallum (CI) felső határa C_{max} esetén 5,9 ezredmásodperc volt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Kyprolis vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől myeloma multiplexben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az intravénás infúzióban 2-10 perc alatt beadott 27 mg/m²-es Kyprolis-dózis után a C_{max} 4232 ng/ml, az AUC pedig 379 ng•óra/ml volt. A Kyprolis ismételt, 15 és 20 mg/m²-es dózisai után a szisztémás expozíció (AUC) és a felezési idő hasonló volt az 1. ciklus 1., 15. vagy 16. napján, mely a karfilzomib szisztémás felhalmozódása ellen szól. A 20-56 mg/m²-es dózistartományban az expozíció növekedése dóziszfüggő volt.

A 30 perces infúzió hasonló felezési időt és AUC-értéket eredményezett, de 2-3-szor alacsonyabb C_{max} -ot, mint ugyanennek az adagnak a 2-10 perces infúziója. Az 56 mg/m²-es adag 30 perces infúziója után az AUC (948 ng•óra/ml) körülbelül két és félszer magasabb, a C_{max} (2079 ng/ml) pedig alacsonyabb volt, mint a 2-10 perc alatt beadott 27 mg/m²-es adag után megfigyelt AUC és C_{max} .

Eloszlás

A karfilzomib 20 mg/m²-es dózisának átlagos eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyban 28 l volt. *In vitro* a 0,4-4 mikromólos koncentrációtartományban a karfilzomib humán plazmafehérjékhez való kötődése átlagosan 97%-os volt.

Biotranszformáció

A karfilzomib gyorsan és nagymértékben metabolizálódik. A karfilzomib humán plazmában és vizeletben mérhető, illetve a humán májsejtekben *in vitro* termelődő legfontosabb metabolitjai peptidfragmentumok és a karfilzomib diolja, mely arra utal, hogy a vegyület elsődlegesen peptidáz hasítás és epoxid hidrolízis útján metabolizálódik. A citokróm P450 által mediált mechanizmusoknak kevés szerepük volt a karfilzomib általános metabolizmusában. A metabolitoknak nincs ismert biológiai aktivitása.

Elimináció

15 mg/m²-es vagy magasabb adagok intravénás alkalmazása után a karfilzomib gyorsan, ≤ 1 órás felezési idővel távozott a szisztémás keringésből az 1. ciklus 1. napján. A szisztémás clearance 151-263 l/óra volt, meghaladta a hepatikus keringés mértékét, ami arra utal, hogy a karfilzomib eltávolításában nagyobb részt nem a májnak van szerepe. A karfilzomib metabolitjai elsődlegesen a vizelettel távoznak.

Különleges betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai elemzések alapján az életkor, a nem vagy a rassz nincs befolyással a karfilzomib farmakokinetikájára.

Májkárosodás

Egy farmakokinetikai vizsgálat 33 kiújuló vagy progresszív, előrehaladott rosszindulatú betegségekben szenvedő beteget értékelt (szolid tumor; n = 31 vagy haematológiai malignitások; n = 2), akiknek a májfunkciója normális volt (bilirubin ≤ a normálérték felső határa [ULN]);

aszpartát-aminotranszferáz [GOT, ASAT] \leq ULN, n = 10), enyhe májkárosodásban (bilirubin $>$ 1-1,5 \times ULN vagy GOT/ASAT $>$ ULN, de bilirubin \leq ULN, n = 14) vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedtek (bilirubin $>$ 1,5-3 \times ULN; bármilyen GOT/ASAT, n = 9). A karfilzomib farmakokinetikáját súlyos májkárosodásban (bilirubin $>$ 3 \times ULN és bármilyen GOT/ASAT) szenvedő betegeknek nem vizsgálták. A Kyprolis-t monoterápiaként 30 percen át az 1. ciklus 1. és 2. napján 20 mg/m², a 8., 9., 15. és 16. napon pedig 27 mg/m²-es adagban intravénásan alkalmazták. Ha ez tolerálható volt, a betegek 56 mg/m² kezdődőzist kaptak a 2. ciklusban. A kiindulási májfunkciónak nem volt jelentős hatása a karfilzomib teljes szisztémás expozíciójára (AUC_{last}) egyszeri vagy ismételt alkalmazáskor (az AUC_{last} geometriai átlagértéke az 1. ciklus 16. napján 27 mg/m²-es dózissal enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás esetén 144,4% volt, szemben a normális májműködés 126,1%-ával; és a 2. ciklus 1. napján 56 mg/m²-es dózissal pedig 144,7% és 121,1% volt). Azonban az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek, akiknek mindannyiuknak szolid tumoruk volt, gyakrabban fordult elő káros májfunkció, \geq 3-as súlyossági fokú nemkívánatos események és súlyos nemkívánatos események, összehasonlítva a normál májfunkciójú betegekkel (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A karfilzomib farmakokinetikáját két vesekárosodásra irányuló vizsgálatban tanulmányozták.

Az első vizsgálatot 50 myeloma multiplexben szenvedő, normál vesefunkciójú (CrCL $>$ 80 ml/perc, n = 12), enyhe vesekárosodásban szenvedő (CrCL 50-80 ml/perc, n = 12), közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (CrCL 30-49 ml/perc, n = 10), súlyos vesekárosodásban szenvedő (CrCL $<$ 30 ml/perc, n = 8) és krónikus dialízis kezelésben részesülő betegen (n = 8) végezték. A Kyprolis-t monoterápiaként 2-10 percen át intravénásan alkalmazták, legfeljebb 20 mg/m²-es dózisban. A betegektől a farmakokinetikai adatokat az 1. ciklusban a 15 mg/m²-es adagot, a 2. ciklusban a 20 mg/m²-es adagot követően gyűjtötték. A második vizsgálatot 23, relabáló myeloma multiplexben szenvedő, \geq 75 ml/perc kreatinin-clearance-ű (n = 13), illetve dialízist igénylő, végstádiumú vesebetegségben szenvedő (ESRD = end stage renal disease) (n = 10) betegen végezték. A betegektől a farmakokinetikai adatokat az 1. ciklus 16. napján 30 perces infúzióban adott 27 mg/m²-es adag, illetve a 2. ciklus 1. napján az 56 mg/m²-es adag beadását követően gyűjtötték.

Mindkét vizsgálat eredménye azt mutatja, hogy egyszeri vagy ismételt alkalmazáskor a vesefunkciónak nem volt jelentős hatása a karfilzomib expozíciójára. Az AUC_{last} geometriai átlagértéke az 1. ciklus 1. napján 15 mg/m²-es dózissal enyhe, közepesen súlyos, súlyos vesekárosodásban és krónikus dialízis esetén, szemben a normál vesefunkcióval, sorrendben 124,36%, 111,07%, 84,73% és 121,72% volt. Az AUC_{last} geometriai átlagértéke az 1. ciklus 16. napján 27 mg/m²-es dózissal és a 2. ciklus 1. napján 56 mg/m²-es dózissal dialízist igénylő végstádiumú vesebetegeknek (ESRD), szemben a normál vesefunkcióval, sorrendben 139,72% és 132,75% volt. Az első vizsgálatban az M-14 metabolit, egy peptidfragmentum és a legnagyobb mennyiségben keringő metabolit közepesen súlyos vesekárosodás esetén 2-szeresére, súlyos vesekárosodás esetén 3-szorosára és dialízist igénylő betegeknek 7-szeresére nőtt (az AUC_{last} alapján). A második vizsgálatban az M-14-expozíció nagyobb volt (körülbelül 4-szeres) a dialízist igénylő végstádiumú vesebetegeknek (ESRD), mint a normál vesefunkciójú betegeknek. Ennek a metabolitnak nincs ismert biológiai hatása. A vesefunkció romlásával kapcsolatos súlyos nemkívánatos események gyakoribbak voltak a vizsgálat megkezdésekor vesekárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A karfilzomib klasztogénnek bizonyult a perifériás vérből kinyert lymphocytákon végzett *in vitro* kromoszómaaberrációs vizsgálat során. A karfilzomib nem volt mutagén az *in vitro* bakteriális reverz mutációs (Ames) vizsgálatban, és nem volt klasztogén az *in vivo* egér csontvelő mikronukleusz vizsgálatban.

Majmokban a 3 mg/ttkg egyszeri intravénás dózisban (mely megfelel 36 mg/m²-nek és hasonló az embereknek ajánlott, testfelszínre számított 27 mg/m²-es adagnak) alkalmazott karfilzomib alacsony vérnyomást, szívfrekvencia emelkedést és a troponin-T szérumszintjének emelkedését okozta.

Patkányoknál a karfilzomib 2 mg/ttkg vagy magasabb dózisu, majmoknál 2 mg/ttkg dózisu ismételt bolus intravénás alkalmazása, a klinikai vizsgálatokéhoz hasonló adagolási rendet használva az állatok pusztulását eredményezte, melynek oka szív-ér rendszeri (szívelégtelenség, szívfibrosis, pericardialis folyadékgyülem, cardialis vérzés/degeneratio), gyomor-bél rendszeri (necrosis/vérzés), vese- (glomerulonephropathia, tubularis necrosis, kóros működés) és légzőrendszeri (vérzés/gyulladás) toxicitás volt. A patkányoknál alkalmazott 2 mg/ttkg adag körülbelül fele az embereknel ajánlott, testfelületre számított 27 mg/m²-es dózissnak. A legmagasabb, 0,5 mg/ttkg nem súlyosan toxikus dózis majmokban enyhe glomerulopáthiával járó vese intersticiális gyulladást és enyhe szívgyulladást eredményezett. Ezeket 6 mg/m²-es dózissnál észlelték, amely alacsonyabb az embernel ajánlott 27 mg/m²-es dózissnál.

A karfilzomibbal nem végeztek termékenységvi vizsgálatokat. Nem figyeltek meg reprodukív szövetekre gyakorolt hatást patkányoknál és majmoknál a 28 napig tartó, ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban, illetve a 6 hónapig tartó, patkányokkal végzett, és a 9 hónapig tartó, majmokkal végzett krónikus toxicitási vizsgálatokban. A karfilzomib toxikusnak bizonyult az embrióra és a magzatra nézve vemhes patkányoknál olyan dózissokban, melyek alacsonyabbak voltak, mint a betegeknel alkalmazott ajánlott dózissok. Vemhes patkányoknál az organogenezis időszakában alkalmazott karfilzomib nem volt teratogén 2 mg/ttkg/nap dózissban, ami körülbelül fele az embereknel ajánlott, testfelszínre számított 27 mg/m²-es dózissnak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-szulfobutiléter-betadex
Vízmentes citromsav (E330)
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

A Kyprolis por oldatos infúzióhoz készítményt tilos 9 mg/ml nátrium-kloridot tartalmazó (0,9%-os) oldatos injekcióval keverni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Por injekciós üvegben (bontatlanul)

3 év.

Elkészített oldat

Az elkészített oldat az injekciós üvegben, fecskendőben vagy intravénás infúziós tasakban, kémiai és fizikai szempontból használat közben stabilnak bizonyult 24 órán át 2 °C – 8 °C-on vagy 4 órán át 25 °C-on. Az elkészítéstől a beadásig eltelő idő nem haladhatja meg a 24 órát.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználást megelőző tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez az idő 2 °C – 8 °C-on történő tárolás esetén nem haladhatja meg a 24 órát.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Kyprolis 10 mg por oldatos infúzióhoz

Fluoropolimerrel laminált elasztomer dugóval ellátott, alumínium fémezéssel és lezárható világoskék műanyag kupakkal lezárta, 10 ml-es, I-es típusú, átlátszó üvegből készült injekciós üveg.

Kyprolis 30 mg por oldatos infúzióhoz

Fluoropolimerrel laminált elasztomer dugóval ellátott, alumínium fémezéssel és lezárható narancsszínű műanyag kupakkal lezárta, 30 ml-es, I-es típusú, átlátszó üvegből készült injekciós üveg.

Kyprolis 60 mg por oldatos infúzióhoz

Fluoropolimerrel laminált elasztomer dugóval ellátott, alumínium fémezéssel és lezárható lila műanyag kupakkal lezárta, 50 ml-es, I-es típusú, átlátszó üvegből készült injekciós üveg.

Egy db injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános óvintézkedések

A karfilzomib egy citotoxikus szer. Ezért a Kyprolis-szal való tevékenység, illetve annak elkészítése közben elővigyázatossággal kell eljárni. Javasolt kesztyű és más védőfelszerelés használata.

Feloldás és elkészítés intravénás alkalmazásra

A Kyprolis injekciós üvegei nem tartalmaznak mikrobaellenes tartósítószeret és csak egyszer használhatók. Megfelelő aseptikus technikát kell alkalmazni.

Az elkészített oldatban a karfilzomib koncentrációja 2 mg/ml. Elkészítés előtt olvassa el az elkészítésre vonatkozó összes utasítást:

1. A beteg kiindulási testfelszíne (BSA) alapján számítsa ki a Kyprolis adagját (mg/m^2) és a szükséges injekciós üvegek számát. A $2,2 \text{ m}^2$ -nél nagyobb testfelszínű betegeket a $2,2 \text{ m}^2$ -es testfelszínnek megfelelő dózissal kell kezelni. Nincs szükség az adag módosítására $\leq 20\%$ -os testtömegváltozás esetén.
2. Az injekciós üveget csak közvetlenül a felhasználás előtt vegye ki a hűtőszekrényből.
3. Kizárólag 21 G-s vagy magasabb G-számú tűt használjon (0,8 mm vagy kisebb külső átmérőjű tűt) minden egyes injekciós üveg tartalmának aseptikus körülmények között történő feloldásához, melynek során a gumidugón keresztül lassan fecskendezzen be 5 ml (10 mg-os injekciós üveghez), 15 ml (30 mg-os injekciós üveghez), vagy 29 ml (60 mg-os injekciós üveghez) steril, injekcióhoz való vizet, melyet a habképződés minimalizálása érdekében az INJEKCIÓS ÜVEG BELSŐ FALÁRA kell irányítani.
4. Óvatosan, körkörös mozgassa és/vagy lassan fordítsa meg és vissza az injekciós üveget körülbelül 1 percig, illetve a por teljes feloldódásáig. NEM SZABAD RÁZNI! Habképződés esetén hagyja az oldatot ülepedni az injekciós üvegben mindaddig, míg a képződött hab el nem tűnik (körülbelül 5 perc), és az oldat fel nem tisztul.
5. Beadás előtt ellenőrizni kell, hogy az oldat nem tartalmaz-e részecskéket, és nem színeződött-e el. Az elkészített oldat tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás oldat, mely elszíneződés vagy szilárd részecskék jelenléte esetén nem adható be.

6. Az injekciós üvegben maradt, fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.
7. A Kyprolis beadható közvetlenül intravénás infúzió formájában vagy opcionálisan intravénás infúziós tasakból is. Ne adja be gyors intravénás injekcióban vagy bolusban.
8. Intravénás infúziós tasakból történő beadáskor kizárólag 21 G-s vagy magasabb G-számú tűt használjon (0,8 mm vagy kisebb külső átmérőjű tűt) a kiszámított dózis injekciós üvegből történő felszívásához, majd hígítsa egy 50 ml-es vagy 100 ml-es, 5%-os glükóz oldatos injekciót tartalmazó intravénás infúziós tasakban.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. november 19.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. június 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Hollandia

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Írország

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kyprolis 10 mg por oldatos infúzióhoz
karfilzomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg karfilzomibot tartalmaz injekciós üvegenként.
Elkészítés után az oldat 2 mg karfilzomibot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Nátrium-szulfobutiléter-betadex, vízmentes citromsav (E330), nátrium-hidroxid.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz.

1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt mennyiséget a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1060/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kyprolis 10 mg por oldatos infúzióhoz
karfilzomib
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kyprolis 30 mg por oldatos infúzióhoz
karfilzomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg karfilzomibot tartalmaz injekciós üvegenként.
Elkészítés után az oldat 2 mg karfilzomibot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Nátrium-szulfobutiléter-betadex, vízmentes citromsav (E330), nátrium-hidroxid.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz.

1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt mennyiséget a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1060/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kyprolis 30 mg por oldatos infúzióhoz
karfilzomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg karfilzomibot tartalmaz injekciós üvegenként.
Elkészítés után az oldat 2 mg karfilzomibot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-szulfobutiléter-betadex, vízmentes citromsav (E330), nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt mennyiséget a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1060/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kyprolis 60 mg por oldatos infúzióhoz
karfilzomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg karfilzomibot tartalmaz injekciós üvegenként.
Elkészítés után az oldat 2 mg karfilzomibot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Nátrium-szulfobutiléter-betadex, vízmentes citromsav (E330), nátrium-hidroxid.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz.

1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt mennyiséget a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1060/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kyprolis 60 mg por oldatos infúzióhoz
karfilzomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg karfilzomibot tartalmaz injekciós üvegenként.
Elkészítés után az oldat 2 mg karfilzomibot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-szulfobutiléter-betadex, vízmentes citromsav (E330), nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt mennyiséget a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1060/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Kyprolis 10 mg por oldatos infúzióhoz
Kyprolis 30 mg por oldatos infúzióhoz
Kyprolis 60 mg por oldatos infúzióhoz
karfilzomib

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kyprolis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kyprolis alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Kyprolis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kyprolis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Kyprolis és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Kyprolis egy gyógyszer, melynek hatóanyaga a karfilzomib.

A karfilzomib hatását a proteaszóma blokkolásával fejt ki. A proteaszóma egy sejten belüli rendszer, mely lebontja a fehérjéket, amikor azok károsodnak vagy többé már nincs szükség rájuk. A daganatos sejtekben lévő, valószínűleg rendellenes fehérjék lebontásának megakadályozásával a Kyprolis a daganatsejtek halálát okozza.

A Kyprolis a mielóma multiplex kezelésére szolgáló gyógyszer olyan felnőtteknél, akik korábban már legalább egy kezelést kaptak erre a betegségre. A mielóma multiplex plazmasejtekből kiinduló daganat (a plazmasejt a fehérvérsejtek egy fajtája).

A Kyprolis-t daratumumabbal és dexametazonnal együtt, vagy lenalidomiddal és dexametazonnal együtt, vagy csak dexametazonnal együtt fogja kapni. A daratumumab, a lenalidomid és a dexametazon a mielóma multiplex kezelésére használatos egyéb gyógyszerek.

2. Tudnivalók a Kyprolis alkalmazása előtt

Kezelőorvosa megvizsgálja Önt, és áttekinti a teljes kórtörténetét. Szorosan ellenőrizni fogják a kezelés időszakában. A Kyprolis elkezdése előtt, valamint a kezelés alatt vérvizsgálatokat végeznek Önénél. Ezekkel azt ellenőrzik, hogy van-e elegendő vörsejtje, illetve hogy a mája és veséje megfelelően működik-e. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellenőrizni fogja, hogy elegendő folyadékot kap-e.

El kell olvasnia az összes – Kyprolis-szal egyidejűleg alkalmazott – gyógyszer betegtájékoztatóját, hogy tisztában legyen az adott gyógyszerekkel kapcsolatos információkkal.

Ne alkalmazza a Kyprolis-t, ha allergiás a karfilzomibra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Kyprolis alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alább felsorolt állapotok fennállnak Önnél. Lehetséges, hogy további vizsgálatokra van szükség a szív-, vese- és májműködés ellenőrzése céljából.

- Szívproblémák, például szerepel a kórelőzményében mellkasi fájdalom (angina), szívroham, szívritmuszavar, magas vérnyomás vagy korábban már szedett szívgyógyszert.
- Tüdőproblémák, azaz korábban már tapasztalt nyugalmi állapotban vagy tevékenység közben jelentkező légszomjat (diszpnóé).
- Veseproblémák, például veseelégtelenség vagy korábban már részesült dialíziskezelésben.
- Májproblémák, például szerepel a kórelőzményében májgyulladás, zsírmáj vagy korábban már mondták Önnek, hogy nem működik megfelelően a mája.
- Szokatlan vérzések, például könnyen kialakuló véraláfutás, olyan vérzés, amely sérülés – mint például egy vágás miatt – alakul ki, és a vártnál hosszabb idő alatt áll el; vagy belső vérzés, mint például vér felköhögése, vérhányás, kátrány színű, fekete széklet vagy élénkpiros vér a székletében; vagy agyvérzés, ami az arc, a lábak vagy a karok egyik oldali, hirtelen kialakuló zsibbadásához vagy bénulásához, hirtelen kialakuló erős fejfájáshoz vagy látászavarhoz vagy beszédzavarhoz vagy nyelési nehézséghez vezet. Ez azt jelezheti, hogy alacsony a vérlemezkesszáma (a vérlemezkék olyan sejtek, melyek segítik a véralvadást).
- A kórelőzményében vénás vérrögképződés szerepel.
- Láb- vagy karfájás, dagadás (amik a láb vagy a kar mélyvénáiban lévő vérrögök tünetei lehetnek), mellkasi fájdalom vagy légszomj (ami a tüdőben lévő vérrögök tünete lehet).
- Bármilyen más komolyabb betegség, amely miatt kórházba került vagy bármilyen gyógyszert kapott.

Milyen állapotokra kell figyelnie?

A Kyprolis alkalmazásának időszakában figyelnie kell bizonyos tünetekre, hogy csökkentse az esetleges problémák kialakulásának kockázatát. Kyprolis hatására egyes betegségek súlyosbodhatnak, illetve a gyógyszer súlyos mellékhatásokat okozhat, melyek halálos kimenetelűek lehetnek, mint például szív-, tüdő- vagy veseproblémákat, tumorlízis-szindrómát (egy életveszélyes állapot, ami akkor következik be, amikor a daganatsejtek szétesnek és tartalmukat a véráramba engedik), a Kyprolis infúzióval szembeni reakciókat, szokatlan véraláfutásokat vagy vérzést (ideértve a belső vérzést is), vérrögöket a vénáiban, májproblémákat, bizonyos vérképeltéréseket vagy a PRES néven ismert neurológiai problémát. Lásd a „Milyen állapotokra kell figyelnie?” című részt a 4. pontban.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek volt, vagy ha jelenleg lehet hepatitis B-fertőzése. Ez azért szükséges, mert a gyógyszer hatására a hepatitisz B-vírus újra aktívvá válhat. Kezelőorvosa vizsgálni fogja Önnél a fertőzés jeleit a gyógyszerrel történő kezelés előtt, közben és a kezelés befejeződése után. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha súlyosbodó fáradtságot, illetve ha a bőr vagy a szem fehér részének sárgulását tapasztalja.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a kezelés időtartama alatt vagy a kezelés befejeződése után a következőket tapasztalja: homályos látás, látásvesztés vagy kettős látás, beszédzavar, a kar vagy a láb gyengesége, változás a járásban vagy egyensúlyproblémák, tartós zsibbadás, érzékeléscsökkenés vagy érzékelésvesztés, emlékezetvesztés vagy emlékezetzavar. Ezek egy súlyos, és potenciálisan halálos agyi rendellenesség, a progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) tünetei lehetnek. Amennyiben ezek a tünetek a karfilzomib-kezelés előtt is fennálltak Önnél, tájékoztassa kezelőorvosát a tünetekben bekövetkező bármilyen változás esetén.

Egyéb gyógyszerek és a Kyprolis

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez vonatkozik minden recept nélkül kapható gyógyszerre, így a vitaminokra és a gyógynövénykészítményekre is.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha terhesség megelőzésére szolgáló gyógyszert, például fogamzásgátló tablettát vagy más, hormontartalmú fogamzásgátlót használ, mivel előfordulhat, hogy ezek nem alkalmazhatók a Kyprolis-szal együtt.

Terhesség és szoptatás

Tájékoztatás a Kyprolis-szal kezelt nőknek

Nem alkalmazható a Kyprolis, ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy ha gyermeket szeretne. A Kyprolis-kezelést nem vizsgálták terhes nőknél. A Kyprolis-kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követő 30 napig megfelelő fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia, nehogy teherbe essen. Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a megfelelő fogamzásgátló módszereket illetően.

Ha a Kyprolis-kezelés alatt teherbe esik, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Nem kezelhető Kyprolis-szal, ha Ön szoptat. Nem ismert, hogy a Kyprolis átjut-e az emberi anyatejbe.

A lenalidomid magzatkárosító hatású. Mivel a Kyprolis-t a lenalidomiddal együtt kell alkalmazni, követnie kell a lenalidomidot szedők számára előírt terhességmegelőző programot (olvassa el a lenalidomid beteg tájékoztatóját a terhességmegelőzésről, és beszélje meg kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel).

Tájékoztatás a Kyprolis-szal kezelt férfiaknak

A Kyprolis-kezelés alatt, valamint a kezelést követő 90 napig óvszert kell alkalmaznia akkor is, ha partnere terhes.

Ha partnere teherbe esik az alatt, amíg Ön Kyprolis-kezelésben részesül vagy a kezelést követő 90 napon belül, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kyprolis-kezelés alatt fáradtságot, szédülést, ájulást és/vagy vérnyomásesést tapasztalhat. Ezek ronthatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen gépeket, ha fennállnak Önnél a fenti tünetek.

A Kyprolis nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 37 mg nátriumot tartalmaz minden 10 mg-os injekciós üvegben, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,9%-ának felnőtteknél.

Ez a gyógyszer 109 mg nátriumot tartalmaz minden 30 mg-os injekciós üvegben, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 5,5%-ának felnőtteknél.

Ez a gyógyszer 216 mg nátriumot tartalmaz minden 60 mg-os injekciós üvegben, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 11%-ának felnőtteknél.

A Kyprolis ciklodextrint tartalmaz

Ez a gyógyszer 500 mg ciklodextrint (nátrium-szulfobutiléter-betadexet) tartalmaz minden 10 mg-os injekciós üvegben, ami egy 70 kg testtömegű felnőttél 88 mg/testtömegkilogrammnak felel meg.

Ez a gyógyszer 1500 mg ciklodextrint (nátrium-szulfobutiléter-betadexet) tartalmaz minden 30 mg-os injekciós üvegben, ami egy 70 kg testtömegű felnőttél 88 mg/testtömegkilogrammnak felel meg.

Ez a gyógyszer 3000 mg ciklodextrint (nátrium-szulfobutiléter-betadexet) tartalmaz minden 60 mg-os injekciós üvegben, ami egy 70 kg testtömegű felnőttél 88 mg/testtömegkilogrammnak felel meg.

3. Hogyan kell alkalmazni a Kyprolis-t?

A Kyprolis-t a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek. Az adagot a testmagassága és testtömege (testfelszíne) alapján számítják ki. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja meghatározni, hogy Ön milyen Kyprolis-adagot kap.

A Kyprolis-t infúzió formájában adják egy vénába. Az infúzió beadása 30 percig is eltarthat. A Kyprolis-t a hét 2 egymást követő napján, 3 héten át adják, majd egy kezelésmentes hét következik.

Egy kezelési ciklus 28 napból áll. Ez azt jelenti, hogy a Kyprolis-t minden 28 napos ciklus 1., 2., 8., 9., 15. és 16. napján kapja meg. A 13. ciklussal kezdődően a 8. és 9. napi adag kimarad, ha Önt a Kyprolis mellett lenalidomiddal és dexametazonnal is kezelik együttesen.

A legtöbb beteg addig kapja a kezelést, amíg betegsége javul vagy stabil marad. Mindamellet a Kyprolis-kezelés leállítható, ha nem lehet enyhíteni a mellékhatásokat.

A Kyprolis-szal együtt vagy lenalidomidot és dexametazont, vagy daratumumabot és dexametazont, vagy csak dexametazont fog kapni. Ezek mellett más gyógyszereket is rendelhetnek Önnek.

Ha az előírtnál több Kyprolis-t kapott

Mivel a gyógyszert a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be, nem valószínű, hogy az előírtnál többet kap belőle. Mindazonáltal, ha az előírtnál nagyobb Kyprolis-adagot kapott, kezelőorvosa ellenőrzi, hogy nem lép-e fel mellékhatás.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Milyen állapotokra kell figyelnie?

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a következő tünetek közül bármelyiket észleli:

- Mellkasi fájdalom, légszomj vagy lábdagadás – ezek szívbetegség tünetei lehetnek.
- Nehézlégzés – például nyugalmi állapotban, vagy tevékenység közben, vagy köhögés közben érzett légszomj (diszpnoé) – szapora légzés, olyan érzés, mintha nem tudna elég levegőt belélegezni, zihálás vagy köhögés – ezek a tüdőkárosító hatás jelei lehetnek.

- Nagyon magas vérnyomás, erős mellkasi fájdalom, erős fejfájás, zavartság, homályos látás, hányinger és hányás, vagy súlyos szorongás – ezek a hipertóniás krízisnek nevezett állapot jelei lehetnek.
- Légszomj a mindennapos tevékenységek végzése során vagy nyugalmi állapotban, szabálytalan szívverés, szapora pulzus, fáradtság, szédülés és ájulások rosszulletek – ezek a pulmonális hipertóniának nevezett állapot jelei lehetnek.
- Bokaduzzanat, lábfejduzzanat vagy kézduzzanat, étvágytalanság, kevesebb vizelet ürítése vagy rendellenes vizeletvizsgálati eredmények – ezek vesebetegség vagy veseelégtelenség tünetei lehetnek.
- Tumorlízis-szindróma: ezt a mellékhatást a daganatsejtek gyors pusztulása okozhatja, ami szabálytalan szívveréshez, veseelégtelenséghez vagy rendellenes vizeletvizsgálati eredményekhez vezethet.
- Láz, hidegrázás vagy reszketés, ízületi fájdalom, izomfájdalom, arckipirulás vagy az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanata, amely légzési vagy nyelési nehézséget okozhat (angioödéma), gyengeség, légszomj, alacsony vérnyomás, ájulás, alacsony pulzus (lassú szívverés), mellkasi szorítás vagy mellkasi fájdalom jelentkezhet az infúzióval szembeni reakcióként.
- Szokatlan véraláfutások vagy vérzés, például megvágja magát és a szokásosnál hosszabb ideig vérzik; vagy belső vérzés, mint például vér felkötődése, vérhányás, kátrány színű, fekete széklet vagy élénkpiros vér a székletében; vagy agyvérzés, ami az arc, a lábak vagy a karok egyik oldali, hirtelen kialakuló zsibbadásához vagy bénulásához, hirtelen kialakuló erős fejfájáshoz vagy látászavarhoz vagy beszédzavarhoz vagy nyelési nehézséghez vezet.
- Lábfájás, karfájás, illetve a láb vagy a kar dagadása (amik a láb vagy a kar mélyvénáiban lévő vérrögök tünetei lehetnek), mellkasi fájdalom vagy légszomj (ami a tüdőben lévő vérrögök tünete lehet).
- A bőr és a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság), hasi fájdalom vagy duzzanat, hányinger vagy hányás, melyek májproblémák, többek között májelégtelenség tünetei lehetnek. Amennyiben Önnek korábban volt hepatitis B-fertőzése, a gyógyszerrel történő kezelés hatására a hepatitisz B-fertőzés újra aktívvá válhat.
- Vérzés, véraláfutás, gyengeség, zavartság, láz, hányinger, hányás, hasmenés és akut veseelégtelenség – ezek a trombotikus mikroangiopátiának nevezett vérbetegség jelei lehetnek.
- Fejfájás, zavartság, görcsrohamok (rángások), látásromlás és magas vérnyomás (hipertónia) – ezek a hátsó reverzibilis encefalopátia szindrómának (röviden PRES-nek) nevezett idegrendszeri betegség tünetei lehetnek.

További lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthetnek)

- Súlyos tüdőfertőzés (tüdőgyulladás)
- Légúti fertőzés
- Alacsony vérlemezkeszám, ami véraláfutásokat vagy vérzéseket okozhat (trombocitopénia)
- Alacsony fehérvérsejtszám, ami ronthatja a fertőzésekkel szembeni védekezőképességét, és lázzal járhat
- Alacsony vörösvértestszám (vérszegénység, anémia), mely fáradtságot és kimerültséget okozhat
- A vizeletvizsgálati eredmények változása (alacsony káliumszint, magas kreatininszint)
- Étvágycsökkenés
- Alvászavar (álmatlanság, inszomnia)
- Fejfájás
- Zsibbadás, bizsergés vagy érzéscsökkenés a kezekben és/vagy lábokban
- Szédülés
- Magas vérnyomás (hipertónia)
- Légszomj
- Köhögés
- Hasmenés
- Hányinger

- Székrekedés
- Hányás
- Gyomorfájdalom
- Hátfájás
- Ízületi fájdalom
- A végtagokban, kezekben vagy lábokban jelentkező fájdalom
- Izomgörcsök
- Láz
- Hidegrázás
- Kéz, láb vagy boka duzzanata
- Gyengeségérzés
- Fáradtság (kimerültség)

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Infúziós reakciók
- Szívelégtelenség és más szívproblémák, például szapora, erős vagy szabálytalan szívverés
- Szívroham
- Veseproblémák, például veseelégtelenség
- Vértömegképződés a vénákban (mélyvénás trombózis)
- Forróságérzés
- Vérrög a tüdőben
- Folyadék a tüdőben
- Zihálás
- Súlyos fertőzés, ideértve a véráramban kialakuló fertőzést (szepszis)
- Tüdőfertőzés
- Májproblémák, például a májenzimek vérszintjének emelkedése
- Influenzaszerű tünetek (influenza)
- A bárányhimlő vírusának újraaktiválódása (övsömör), amely bőrkiütést és fájdalmat okozhat (herpes zoster)
- Húgyúti fertőzés (a vizeletet szállító szervek fertőzése)
- Köhögés, ami mellkasi szorítással és fájdalommal járhat, orrdugulás (hörghurut, bronhitisz)
- Torokfájás
- Orrgyulladás, torokgyulladás
- Orrfolyás, orrdugulás vagy tüszögés
- Vírusfertőzés
- A gyomor és a belek fertőzése (gasztroenteritisz)
- A gyomor és a belek vérzése
- A vérvizsgálati eredmények változása (a nátrium, magnézium, fehérje, kalcium vagy foszfát vérszintjének csökkenése, illetve a kalcium, húgysav, kálium, bilirubin, C-reaktív fehérje vérszintjének, vagy a vércukorszintnek az emelkedése)
- Kiszáradás
- Nyugtalanosság
- Zavartság érzése
- Homályos látás
- Szürkehályog (katarakta)
- Alacsony vérnyomás (hipotónia)
- Orrvérzés
- A beszédhang megváltozása vagy rekedtség
- Emésztési zavar
- Fogfájás
- Bőrkiütés
- Csontfájdalom, izomfájdalom, mellkasi fájdalom
- Izomgyengeség
- Fájdalmas izmok

- Bőrviszketés
- Bőrpír
- Fokozott verejtékezés
- Fájdalom
- Fájdalom, duzzanat, irritáció vagy kellemetlen érzés azon a területen, ahova beadták Önnek a vénás infúziót
- Fülzúgás (tinnitusz)
- Általános betegségérzet vagy rossz közérzet

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- A tüdő vérzése
- Vastagbélgyulladás, amelyet a *Clostridium difficile* nevű baktérium okoz
- Allergiás reakció a Kyprolis-szal szemben
- Többszervi elégtelenség
- Csökkent véráramlás a szívet ellátó erekben
- Agyvérzés
- Szélütés (sztrók)
- Légzési nehézség, szapora légzés és/vagy az ujjbegyek és ajak enyhén kékes elszíneződése (akut respiratorikus distressz szindróma)
- A szívet bélelő nyálkahártya duzzanata (perikarditisz), melynek tünetei többek között a mellcsont mögötti fájdalom, ami néha a nyakba és a vállakba is kisugárzik, és előfordul, hogy lázzal jár
- Folyadékfelhalmozódás a szívburokban (perikardiális folyadékgyülem), melynek tünetei többek között a mellkasi fájdalom vagy nyomás, és a nehézlégzés
- A máj által elválasztott epe elfolyása gátolt (kolesztázis), ami a bőr viszketését, sárgás elszíneződését, valamint igen sötét vizeletet és nagyon világos székletet okozhat
- Az emésztőrendszer falának átfúródása (perforációja)
- Citomegalovírus-fertőzés
- A hepatitis B-fertőzés (a máj vírusos gyulladásának) újra aktívvá válása
- A hasnyálmirigy gyulladása

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kyprolis-t tárolni?

A Kyprolis-t a gyógyszertárban tárolják.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a Kyprolis-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Az elkészített oldat tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás oldat, mely elszíneződés vagy szilárd részecskék jelenléte esetén nem adható be.

A Kyprolis kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kyprolis?

- A készítmény hatóanyaga a karfilzomib. 10 mg, 30 mg, vagy 60 mg karfilzomibot tartalmaz injekciós üvegenként. Elkészítés után 2 mg karfilzomibot tartalmaz milliliterenként.
- További összetevők a nátrium-szulfobutiléter-béta-ciklodextrin, a vízmentes citromsav (E330) és a nátrium-hidroxid (lásd 2. pont – „A Kyprolis nátriumot tartalmaz”).

Milyen a Kyprolis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Kyprolis injekciós üvegbe töltött, alkalmazás előtt elkészítendő (feloldandó) fehér vagy törtfehér por oldatos infúzióhoz. Az elkészített oldat tiszta, színtelen vagy halványsárga.

A csomagolás 1 db injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Gyártó

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Útmutató az intravénás beadásra szánt Kyprolis por oldatos infúzióhoz feloldásához és előkészítéséhez

A karfilzomib egy citotoxikus szer. Ezért a Kyprolis-szal való tevékenység, illetve annak elkészítése közben elővigyázatossággal kell eljárni. Javasolt kesztyű és más védőfelszerelés használata.

A Kyprolis injekciós üvegei nem tartalmaznak mikrobaellenes tartósítószeret és csak egyszer használhatók. Megfelelő aszeptikus technikát kell alkalmazni.

Az elkészített oldatban a karfilzomib koncentrációja 2 mg/ml. Elkészítés előtt olvassa el az elkészítésre vonatkozó összes utasítást:

1. A beteg kiindulási testfelszíne (BSA) alapján számítsa ki a Kyprolis adagját (mg/m²) és a szükséges injekciós üvegek számát. A 2,2 m²-nél nagyobb testfelszínű betegeket a 2,2 m²-es testfelszínnek megfelelő dózissal kell kezelni. Nincs szükség az adag módosítására ≤ 20%-os testtömegváltozás esetén.
2. Az injekciós üveget közvetlenül a felhasználás előtt vegye ki a hűtőszekrényből.
3. Kizárólag 21 G-s vagy magasabb G-számú tűt használjon (0,8 mm vagy kisebb külső átmérőjű tűt) minden egyes injekciós üveg tartalmának aszeptikus körülmények között történő feloldásához, melynek során a gumidugón keresztül lassan fecskendezzen be 5 ml (10 mg-os injekciós üveghez), 15 ml (30 mg-os injekciós üveghez), vagy 29 ml (60 mg-os injekciós üveghez) steril, injekcióhoz való vizet, melyet a habképződés minimalizálása érdekében az INJEKCIÓS ÜVEG BELSŐ FALÁRA kell irányítani.
4. Óvatosan, körkörös mozgassa és/vagy lassan fordítsa meg és vissza az injekciós üveget körülbelül 1 percig, illetve a por teljes feloldódásáig. NEM SZABAD RÁZNI! Habképződés esetén hagyja az oldatot ülepedni az injekciós üvegben mindaddig, míg a képződött hab el nem tűnik (körülbelül 5 perc), és az oldat fel nem tisztul.
5. Beadás előtt ellenőrizni kell, hogy az oldat nem tartalmaz-e részecskéket, és nem színeződött-e el. Az elkészített oldat tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás oldat, mely elszíneződés vagy szilárd részecskék jelenléte esetén nem adható be.
6. Az injekciós üvegben maradt, fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.
7. A Kyprolis beadható közvetlenül intravénás infúzió formájában vagy opcionálisan intravénás infúziós tasakból is. Ne adja be gyors intravénás injekcióban vagy bolusban.
8. Intravénás infúziós tasakból történő beadáskor kizárólag 21 G-s vagy magasabb G-számú tűt használjon (0,8 mm vagy kisebb külső átmérőjű tűt) a kiszámított dózis injekciós üvegből történő felszívásához, majd hígítsa egy 50 ml-es vagy 100 ml-es, 5%-os glükóz oldatos injekciót tartalmazó intravénás infúziós tasakban.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználást megelőző tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez az idő 2 °C – 8 °C-on történő tárolás esetén nem haladhatja meg a 24 órát.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.