

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kyprolis 10 mg prášok na infúzny roztok
Kyprolis 30 mg prášok na infúzny roztok
Kyprolis 60 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Kyprolis 10 mg prášok na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg karfilzomibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 37 mg sodíka.

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg cyklodextrínu (sodná soľ sulfobutyléter betadexu).

Kyprolis 30 mg prášok na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 30 mg karfilzomibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 109 mg sodíka.

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 500 mg cyklodextrínu (sodná soľ sulfobutyléter betadexu).

Kyprolis 60 mg prášok na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 60 mg karfilzomibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 216 mg sodíka.

Každá injekčná liekovka obsahuje 3 000 mg cyklodextrínu (sodná soľ sulfobutyléter betadexu).

Po rekonštitúcii 1 ml roztoku obsahuje 2 mg karfilzomibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely až sivobiely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kyprolis v kombinácii s daratumumabom a dexametazónom, s lenalidomidom a dexametazónom alebo iba s dexametazónom je indikovaný dospelým pacientom na liečbu mnohopočetného myelómu, ktorí absolvovali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Kyprolisom má prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v používaní onkologickej liečby.

Podávanie

Dávka sa vypočíta podľa plochy povrchu tela (body surface area, BSA) pacienta na začiatku liečby. Pacienti s BSA väčšou ako 2,2 m² majú dostať dávku na základe BSA 2,2 m². Úpravy dávky nie sú potrebné pri zmenách telesnej hmotnosti menších alebo rovnajúcich sa 20 %.

Kyprolis v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom

Kyprolis v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom sa podáva intravenózne ako 10-minútová infúzia dva po sebe nasledujúce dni každý týždeň po dobu troch týždňov (1., 2., 8., 9., 15. a 16. deň), po ktorých nasleduje 12-dňová prestávka (17. až 28. deň), ako je uvedené v tabuľke 1. Každé 28-dňové obdobie sa považuje za jeden liečebný cyklus.

Kyprolis sa podáva v začiatkovej dávke 20 mg/m² (maximálna dávka 44 mg) 1. a 2. deň v 1. cykle. Ak je táto dávka tolerovaná, 8. deň 1. cyklu sa má zvýšiť na 27 mg/m² (maximálna dávka 60 mg). Od 13. cyklu sa 8. a 9. deň dávky Kyprolisu vynechajú.

V liečbe možno pokračovať do progresie ochorenia alebo výskytu neprijateľnej toxicity.

Liečba Kyprolisom v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom trvajúca dlhšie ako 18 cyklov sa má zakladať na individuálnom zhodnotení prínosu a rizika liečby, pretože údaje o tolerovateľnosti a toxicite karfilzomibu nad rámec 18 cyklov sú obmedzené (pozri časť 5.1).

V kombinácii s Kyprolisom sa lenalidomid podáva v dávke 25 mg perorálne 1. – 21. deň a dexametazón sa podáva v dávke 40 mg perorálne alebo intravenózne 1., 8., 15. a 22. deň 28-dňových cyklov. Príslušné zníženie dávky pre začiatkovú dávku lenalidomidu sa má zvážiť podľa odporúčaní v aktuálnom súhrne charakteristických vlastností lieku pre lenalidomid, napríklad u pacientov s poškodenou funkciou obličiek na začiatku liečby. Dexametazón sa má podať 30 minút až 4 hodiny pred Kyprolisom.

Tabuľka 1. Kyprolis v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom

	1. cyklus										
	1. týždeň			2. týždeň			3. týždeň			4. týždeň	
	1. deň	2. deň	3. – 7. deň	8. deň	9. deň	10. – 14. deň	15. deň	16. deň	17. – 21. deň	22. deň	23. – 28. deň
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametazón (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg denne									-	-
	2. – 12. cyklus										
	1. týždeň			2. týždeň			3. týždeň			4. týždeň	
	1. deň	2. deň	3. – 7. deň	8. deň	9. deň	10. – 14. deň	15. deň	16. deň	17. – 21. deň	22. deň	23. – 28. deň
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametazón (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg denne									-	-

	13. cyklus a ďalšie										
	1. týždeň			2. týždeň			3. týždeň			4. týždeň	
	1. deň	2. deň	3. – 7. deň	8. deň	9. deň	10. – 14. deň	15. deň	16. deň	17. – 21. deň	22. deň	23. – 28. deň
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametazón (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg denne									-	-

^a. Čas infúzie je 10 minút a ostáva nemenný počas celého režimu.

Kyprolis v kombinácii s dexametazónom

Kyprolis v kombinácii s dexametazónom sa podáva intravenózne ako 30-minútová infúzia dva po sebe nasledujúce dni, každý týždeň po dobu troch týždňov (1., 2., 8., 9., 15. a 16. deň), po ktorých nasleduje 12-dňová prestávka (17. až 28. deň), ako je uvedené v tabuľke 2. Každé 28-dňové obdobie sa považuje za jeden liečebný cyklus.

Kyprolis sa podáva v začiatkovej dávke 20 mg/m² (maximálna dávka 44 mg) 1. a 2. deň v 1. cykle. Ak je táto dávka tolerovaná, 8. deň 1. cyklu sa má zvýšiť na 56 mg/m² (maximálna dávka 123 mg).

V liečbe možno pokračovať do progresie ochorenia alebo výskytu neprijateľnej toxicity.

Keď sa Kyprolis kombinuje iba s dexametazónom, dexametazón sa podáva v dávke 20 mg perorálne alebo intravenózne 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. a 23. deň 28-dňových cyklov. Dexametazón sa má podať 30 minút až 4 hodiny pred Kyprolisom.

Tabuľka 2. Kyprolis v kombinácii iba s dexametazónom

	1. cyklus											
	1. týždeň			2. týždeň			3. týždeň			4. týždeň		
	1. deň	2. deň	3. - 7. deň	8. deň	9. deň	10. - 14. deň	15. deň	16. deň	17. - 21. deň	22. deň	23. deň	24. - 28. deň
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazón (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	2. cyklus a všetky ďalšie											
	1. týždeň			2. týždeň			3. týždeň			4. týždeň		
	1. deň	2. deň	3. - 7. deň	8. deň	9. deň	10. - 14. deň	15. deň	16. deň	17. - 21. deň	22. deň	23. deň	24. - 28. deň
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazón (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a. Čas infúzie je 30 minút a ostáva nemenný počas celého režimu.

Kyprolis v kombinácii s daratumumabom a dexametazónom

V kombinácii s daratumumabom a dexametazónom sa Kyprolis podáva intravenózne ako 30-minútová infúzia dva po sebe nasledujúce dni každý týždeň po dobu troch týždňov (1., 2., 8., 9., 15. a 16. deň), po ktorých nasleduje 12-dňová prestávka (17. až 28. deň), ako je uvedené v tabuľke 3. Každé 28-dňové obdobie sa považuje za jeden liečebný cyklus.

Kyprolis sa podáva v začiatkovej dávke 20 mg/m² (maximálna dávka 44 mg) 1. a 2. deň v 1. cykle. Ak je táto dávka tolerovaná, 8. deň 1. cyklu sa má zvýšiť na 56 mg/m² (maximálna dávka 123 mg).

V liečbe možno pokračovať do progresie ochorenia alebo výskytu neprijateľnej toxicity.

Dexametazón sa podáva v dávke 20 mg perorálne alebo intravenózne 1., 2., 8., 9., 15. a 16. deň a v dávke 40 mg perorálne alebo intravenózne 22. deň v každom 28-dňovom cykle. V prípade pacientov vo veku > 75 rokov sa dexametazón podáva v dávke 20 mg perorálne alebo intravenózne každý týždeň po prvom týždni. Dexametazón sa musí podávať 30 minút až 4 hodiny pred Kyprolisom.

Daratumumab sa môže podávať intravenózne alebo subkutánne.

Ak sa daratumumab podáva intravenózne, podáva sa v dávke 16 mg/kg súčasnej hmotnosti tela, a to ako rozdelená dávka 8 mg/kg v 1. a 2. deň 1. cyklu. Následne sa daratumumab podáva v dávke 16 mg/kg raz týždenne v 8., 15. a 22. deň 1. cyklu a v 1., 8., 15. a 22. deň 2. cyklu, potom každé 2 týždne počas 4 cyklov (3. až 6. cyklus) a potom každé 4 týždne počas zvyšných cyklov alebo do progresie ochorenia.

Alternatívne sa daratumumab môže podávať subkutánne v dávke 1 800 mg v 1., 8., 15. a 22. deň 1. cyklu a v 1., 8., 15. a 22. deň 2. cyklu, potom každé 2 týždne počas 4 cyklov (3. až 6. cyklus) a potom každé 4 týždne počas zvyšných cyklov alebo do progresie ochorenia.

Ďalšie informácie o používaní subkutánnej formulácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku daratumumabu.

Počas dní, kedy sa podáva viac ako jeden z týchto liekov, je odporúčané nasledovné poradie podávania: dexametazón, lieky pred infúziou daratumumabu (pozri časť *Súbežne užívané lieky*), karfilzomib, daratumumab a lieky po infúzii daratumumabu (pozri časť *Súbežne užívané lieky*).

Pre ďalšie podrobnosti týkajúce sa podávania si pozrite súhrny charakteristických vlastností liekov pre daratumumab a dexametazón.

Tabuľka 3. Kyprolis v kombinácii s dexametazónom a daratumumabom

	1. cyklus											
	1. týždeň			2. týždeň			3. týždeň			4. týždeň		
	1. deň	2. deň	3. – 7. deň	8. deň	9. deň	10. – 14. deň	15. deň	16. deň	17. – 21. deň	22. deň	23. deň	24. – 28. deň
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazón (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenózne ALEBO subkutánne)												
i.v. podávanie (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
s.c. podávanie (mg)	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-

	2. cyklus											
	1. týždeň			2. týždeň			3. týždeň			4. týždeň		
	1. deň	2. deň	3. – 7. deň	8. deň	9. deň	10. – 14. deň	15. deň	16. deň	17. – 21. deň	22. deň	23. deň	24. – 28. deň
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazón (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenózne ALEBO subkutánne)												
i.v. podávanie (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
s.c. podávanie (mg)	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-
	3. – 6. cyklus											
	1. týždeň			2. týždeň			3. týždeň			4. týždeň		
	1. deň	2. deň	3. – 7. deň	8. deň	9. deň	10. – 14. deň	15. deň	16. deň	17. – 21. deň	22. deň	23. deň	24. – 28. deň
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazón (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenózne ALEBO subkutánne)												
i.v. podávanie (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
s.c. podávanie (mg)	1 800	-	-	-	-	-	1 800	-	-	-	-	-
	7. cyklus a všetky ďalšie											
	1. týždeň			2. týždeň			3. týždeň			4. týždeň		
	1. deň	2. deň	3. – 7. deň	8. deň	9. deň	10. – 14. deň	15. deň	16. deň	17. – 21. deň	22. deň	23. deň	24. – 28. deň
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametazón (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenózne ALEBO subkutánne)												
i.v. podávanie (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
s.c. podávanie (mg)	1 800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a. Čas infúzie je 30 minút a ostáva nemenný počas celého režimu.

^b. V prípade pacientov vo veku > 75 rokov sa dexametazón podáva v dávke 20 mg perorálne alebo intravenózne každý týždeň po prvom týždni.

Súbežne užívané lieky

U pacientov liečených Kyprolisom treba zvažovať antivírusovú profylaxiu na zníženie rizika reaktívacie herpesu zoster (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených Kyprolisom v kombinácii s daratumumabom a dexametazónom, s lenalidomidom a dexametazónom alebo iba s dexametazónom sa odporúča tromboprolaxia a má sa zakladať na posúdení základných rizík a klinického stavu pacienta. Pokiaľ ide o prípadne potrebné

ďalšie súbežne užívané lieky, ako sú profylakticky užívané antacidá, pozrite aktuálne súhrny charakteristických vlastností lieku pre lenalidomid a dexametazón.

U pacientov liečených Kyprolisom v kombinácii s daratumumabom a dexametazónom treba pred infúziou podať lieky, aby sa znížilo riziko reakcií súvisiacich s infúziou daratumumabu.

Pre ďalšie podrobnosti týkajúce sa súbežného podávania liekov vrátane liekov pred a po infúzii si pozrite súhrn charakteristických vlastností lieku pre daratumumab.

Sledovanie hydratácie, tekutín a elektrolytov

Pred podaním dávok v 1. cykle je potrebná primeraná hydratácia, najmä u pacientov s vysokým rizikom syndrómu z rozpadu nádoru alebo renálnej toxicity. Všetkých pacientov treba sledovať z hľadiska preukázaného objemového preťaženia tekutinami a požiadavky na tekutiny sa musia prispôbiť potrebám jednotlivých pacientov. Celkový objem tekutín možno upraviť, ak je to klinicky indikované pacientom so zlyhaním srdca na začiatku liečby alebo pacientom, ktorí sú ohrození zlyhaním srdca (pozri časť 4.4).

Odporúčaná hydratácia zahŕňa tak perorálne tekutiny (30 ml/kg/deň po dobu 48 hodín pred 1. dňom 1. cyklu), ako aj intravenózne tekutiny (250 ml až 500 ml vhodnej intravenózne tekutiny pred každou dávkou v 1. cykle). Po podaní Kyprolisu v 1. cykle podajte podľa potreby ďalších 250 ml až 500 ml intravenózných tekutín. V nasledujúcich cykloch sa má v perorálnej a/alebo intravenózne hydratácii pokračovať podľa potreby.

Pri podaní v kombinácii s intravenóznou formou daratumumabu sa perorálna a/alebo intravenózna hydratácia nevyžaduje počas dní, kedy sa dávkuje intravenózna forma daratumumabu.

Počas liečby Kyprolisom sa majú hladiny draslíka v sére sledovať raz mesačne alebo častejšie, ak je to klinicky indikované, a v závislosti od hladín draslíka nameraných pred začatím liečby, použitej súbežnej liečby (napr. lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú riziko hypokaliémie) a súvisiacich komorbidít.

Odporúčané úpravy dávky

Dávkovanie treba upravovať na základe toxicity Kyprolisu. Odporúčaný postup a úpravy dávky sú uvedené v tabuľke 4. Úrovne zníženia dávok sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 4. Úpravy dávky počas liečby Kyprolisom

Hematologická toxicita	Odporúčaný postup
Absolútny počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$ (pozri časť 4.4)	- Prerušte liečbu - Keď sa hodnota znovu vráti na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, pokračujte v rovnakej úrovni dávky - V prípade ďalších poklesov na hodnotu $< 0,5 \times 10^9/l$ sa riadte rovnakými odporúčaniami ako vyššie a pri opätovnom začatí liečby Kyprolisom zvážte zníženie dávky o jednu úroveň^a
- Febrilná neutropénia - Absolútny počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$ a teplota v ústach $> 38,5^\circ C$ alebo dve po sebe namerané hodnoty $> 38,0^\circ C$ za 2 hodiny	- Prerušte liečbu - Ak sa absolútny počet neutrofilov vráti na východiskový stupeň a horúčka pominie, opäť začnite v dávke rovnakej úrovne
Počet krvných doštičiek $< 10 \times 10^9/l$ alebo preukázané krvácanie s trombocytopéniou (pozri časť 4.4)	- Prerušte liečbu - Keď sa hodnota znovu vráti na $\geq 10 \times 10^9/l$ a/alebo krvácanie je zvládnuté, pokračujte v dávke rovnakej úrovne - V prípade ďalších poklesov na hodnotu $< 10 \times 10^9/l$ sa riadte rovnakými odporúčaniami ako vyššie a pri opätovnom začatí liečby Kyprolisom zvážte zníženie dávky o jednu úroveň^a
Nehematologická toxicita (renálna)	Odporúčaný postup
- Kreatinín v sére rovnaký alebo väčší ako 2-násobok východiskovej hodnoty; alebo - Klírens kreatinínu $< 15 \text{ ml/min}$ (alebo pokles klírensu kreatinínu na $\leq 50\%$ východiskovej hodnoty) alebo potreba dialýzy (pozri časť 4.4)	- Prerušte liečbu a pokračujte v sledovaní funkcie obličiek (kreatinín v sére alebo klírens kreatinínu) - V liečbe Kyprolisom opäť pokračujte vtedy, keď sa renálna funkcia vráti na hodnoty predstavujúce 25 % východiskových hodnôt; zvážte obnovenie liečby s dávkou zníženou o 1 úroveň^a - V prípade dialyzovaných pacientov používajúcich Kyprolis sa má dávka podať po dialýze
Iná nehematologická toxicita	Odporúčaný postup
Všetky iné nehematologické toxicity 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.4)	- Prerušte liečbu, kým sa toxicita nezmierni alebo nevráti na východiskovú úroveň - Zvážte opätovné začatie ďalšej plánovanej liečby s dávkou zníženou o 1 úroveň^a

^a. Pre úrovne zníženia dávok pozri tabuľku 5.

Tabuľka 5. Úrovně zníženia dávok Kyprolisu

Režim	Dávka Kyprolisu	Prvé zníženie dávky Kyprolisu	Druhé zníženie dávky Kyprolisu	Tretie zníženie dávky Kyprolisu
Kyprolis, lenalidomid a dexametazón	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^a	—
Kyprolis a dexametazón	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a
Kyprolis, daratumumab a dexametazón	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

Poznámka: Časy podávania infúzie Kyprolisu ostávajú počas zníženia (znížení) dávky nezmenené.

^a. Ak príznaky neustúpia, liečbu Kyprolisom prerušte.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Pacienti so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek boli zaradení do kombinovaných štúdií s Kyprolisom a dexametazónom, ale z kombinovaných štúdií s Kyprolisom a lenalidomidom boli vylúčení. O Kyprolise v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom

u pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) $< 50 \text{ ml/min}$ sú teda obmedzené údaje. U pacientov s poruchou funkcie obličiek na začiatku liečby treba pri začiatkovej dávke lenalidomidu zväžiť príslušné zníženie dávky podľa odporúčaní v súhrne charakteristických vlastností lieku lenalidomid.

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek na začiatku liečby alebo u dlhodobo dialyzovaných pacientov sa úprava začiatkovej dávky Kyprolisu na základe dostupných farmakokinetických údajov neodporúča (pozri časť 5.2). V klinických štúdiách fázy 3 bol však výskyt nežiaducich udalostí akútneho zlyhania obličiek vyšší u pacientov s nižším klírensom kreatinínu na začiatku liečby ako u pacientov s vyšším východiskovým klírensom kreatinínu.

Funkcia obličiek sa má vyhodnotiť na začiatku liečby a sledovať najmenej každý mesiac alebo podľa schválených zásad klinickej praxe, a to predovšetkým u pacientov s nižším klírensom kreatinínu na začiatku liečby ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$). Je potrebné vykonať vhodné úpravy dávky na základe toxicity (pozri tabuľku 4). O pacientoch s východiskovým klírensom kreatinínu $< 30 \text{ ml/min}$ sú k dispozícii obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti.

Pretože dialyzačný klírens koncentrácií Kyprolisu sa neskúmal, liek sa má podávať po dialýze.

Porucha funkcie pečene

Pacienti so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene boli vylúčení zo štúdií s Kyprolisom v kombinácii buď s lenalidomidom a dexametazónom, alebo iba s dexametazónom.

Farmakokinetika Kyprolisu nebola hodnotená u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa úprava začiatkovej dávky Kyprolisu na základe dostupných farmakokinetických údajov neodporúča. Vyšší výskyt abnormalít funkcie pečene, nežiaducich udalostí ≥ 3 . stupeň a závažných nežiaducich udalostí bol však hlásený na začiatku liečby u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (pozri časti 4.4 a 5.2). Pečeňové enzýmy a bilirubín sa bez ohľadu na východiskové hodnoty majú vyhodnotiť na začiatku liečby, sledovať každý mesiac počas liečby karfilzomibom a na základe toxicity treba vykonať vhodné úpravy dávky (pozri tabuľku 4). Osobitnú pozornosť treba venovať pacientom so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene vzhľadom na veľmi obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti v tejto populácii.

Starší pacienti

Celkovo bol výskyt niektorých nežiaducich udalostí (vrátane zlyhania srdca) v klinických štúdiách vyšší u pacientov vo veku ≥ 75 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku < 75 rokov (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Kyprolisu u pediatrických pacientov nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Kyprolis sa podáva vo forme intravenózneho infúzie. Dávka $20/27 \text{ mg/m}^2$ sa podáva v trvaní 10 minút. Dávku $20/56 \text{ mg/m}^2$ treba podávať v trvaní 30 minút.

Kyprolis sa nesmie podávať formou intravenózneho injekcie push ani bolus.

Bezprostredne pred podaním a po podaní Kyprolisu sa má súprava na intravenózne podanie prepláchnuť fyziologickým roztokom chloridu sodného alebo 5 % injekčným roztokom glukózy.

Kyprolis nemiešajte ani nepodávajte formou infúzie s inými liekmi.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ženy, ktoré dojčia (pozri časť 4.6).

Pretože Kyprolis sa podáva v kombinácii s inými liekmi, ďalšie kontraindikácie nájdete v súhrnoch charakteristických vlastností týchto liekov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pretože Kyprolis sa podáva v kombinácii s inými liekmi, pred začatím liečby Kyprolisom treba pozrieť súhrn charakteristických vlastností týchto liekov. Keďže v kombinácii s Kyprolisom možno použiť lenalidomid, osobitnú pozornosť treba venovať tehotenským testom a preventívnym opatreniam (pozri časť 4.6).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Po podaní Kyprolisu sa vyskytlo nové alebo zhoršujúce sa zlyhanie srdca (napr. kongestívne zlyhanie srdca, pľúcny edém, znížená ejekčná frakcia), ischemia myokardu a infarkt myokardu. Úmrtie v dôsledku zástavy srdca sa vyskytlo v deň podania Kyprolisu a boli hlásené fatálne následky pri zlyhaní srdca a infarkte myokardu. Pre potenciálne účinky súvisiace s dávkou, pozri časť 4.8.

Hoci pred podávaním dávok v 1. cykle je potrebná adekvátne hydratácia, všetkých pacientov treba sledovať z hľadiska objemového preťaženia, predovšetkým pacientov ohrozených zlyhaním srdca. Celkový objem tekutín možno upraviť, ak je to klinicky indikované pacientom so zlyhaním srdca na začiatku liečby alebo pacientom, ktorí sú ohrození zlyhaním srdca (pozri časť 4.2).

Pri srdcových príhodách 3. alebo 4. stupňa prerušte liečbu Kyprolisom až do zotavenia a zvažte, či na základe posúdenia prínosu a rizika opätovne začať liečbu Kyprolisom so znížením dávky o jednu úroveň (pozri časť 4.2).

Riziko zlyhania srdca je zvýšené u starších pacientov (vo veku ≥ 75 rokov). Riziko zlyhania srdca je tiež zvýšené u pacientov ázijského pôvodu.

Pred začatím liečby sa odporúča dôkladné posúdenie kardiovaskulárnych rizikových faktorov.

Pacienti so zlyhaním srdca triedy III až IV podľa Newyorskej asociácie kardiológov (New York Heart Association, NYHA), nedávno prekonaným infarktom myokardu a poruchami prevodového systému, ktoré nie sú regulované liekmi, neboli vhodní pre tieto klinické štúdie. Títo pacienti môžu byť vo väčšej miere ohrození srdcovými komplikáciami. Pacienti s prejavmi alebo príznakmi srdcového zlyhania triedy III alebo IV podľa NYHA, s anamnézou nedávneho infarktu myokardu (v posledných 4 mesiacoch) a pacienti s nekontrolovanou anginou pectoris alebo arytmiami majú pred začatím liečby Kyprolisom podstúpiť komplexné kardiologické vyšetrenie. Toto vyšetrenie má optimalizovať stav pacienta, pričom osobitnú pozornosť treba venovať kontrole krvného tlaku a manažmentu tekutín. Následne je pri liečbe pacientov potrebná opatrnosť a dôkladné sledovanie.

Elektrokardiografické zmeny

V klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady predĺženia QT intervalu. U pacientov liečených Kyprolisom boli hlásené prípady ventrikulárnej tachykardie.

Pľúcna toxicita

U pacientov používajúcich Kyprolis sa vyskytol syndróm akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS), akútne respiračné zlyhanie a akútne difúzne infiltračné ochorenie pľúc, ako je pneumonitída a intersticiálne ochorenie pľúc. Niektoré z týchto udalostí boli fatálne. Posúďte

a prerušte liečbu Kyprolisom do zotavenia a zvážte, či na základe posúdenia prínosu a rizika opätovne začať liečbu Kyprolisom (pozri časť 4.2).

Pľúcna hypertenzia

Pľúcna hypertenzia bola hlásená u pacientov liečených Kyprolisom. Niektoré z týchto udalostí boli fatálne. Vykonajte príslušné vyšetrenia. Pri pľúcnej hypertenzii liečbu Kyprolisom prerušte do úpravy stavu alebo návratu do pôvodného stavu a zvážte, či na základe posúdenia prínosu a rizika opätovne začať liečbu Kyprolisom (pozri časť 4.2).

Dyspnoe

Dyspnoe bolo často hlásené u pacientov liečených Kyprolisom. Vyšetrite dyspnoe, aby ste vylúčili srdcovo-pľúcne ochorenia vrátane syndrómu zlyhania srdca a pľúcnych syndrómov. Pri 3. a 4. stupni dyspnoe liečbu Kyprolisom prerušte do úpravy stavu alebo návratu do pôvodného stavu a zvážte, či na základe posúdenia prínosu a rizika opätovne začať liečbu Kyprolisom (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hypertenzia

Pri používaní Kyprolisu sa pozorovala hypertenzia vrátane hypertenznej krízy a hypertenzných naliehavých stavov. Niektoré z týchto udalostí boli fatálne. Hypertenzia bola častejšie hlásená u pacientov, ktorým bol podaný Kyprolis v kombinácii s daratumumabom v rámci štúdie 20160275. Pred začatím liečby a počas nej sa odporúča kontrolovať hypertenziu. Všetci pacienti majú byť počas používania Kyprolisu pravidelne vyšetrovaní na hypertenziu a podľa potreby liečení. Ak hypertenziu nemožno zvládnuť, dávku Kyprolisu treba znížiť. V prípade hypertenznej krízy liečbu Kyprolisom prerušte do úpravy stavu alebo návratu do pôvodného stavu a zvážte, či na základe posúdenia prínosu a rizika opätovne začať liečbu Kyprolisom (pozri časť 4.2).

Akútne zlyhanie obličiek

U pacientov, ktorí dostávali Kyprolis, boli hlásené prípady akútneho zlyhania obličiek. Niektoré z týchto udalostí boli fatálne. Akútne zlyhanie obličiek bolo hlásené častejšie u pacientov s pokročilým relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali monoterapiu Kyprolisom. V klinických štúdiách fázy 3 bol výskyt nežiaducich udalostí akútneho zlyhania obličiek vyšší u pacientov s nižším klírenskom kreatinínu na začiatku liečby ako u pacientov s vyšším východiskovým klírensom kreatinínu. Klírens kreatinínu bol po čase stabilný u väčšiny pacientov. Funkciu obličiek treba sledovať najmenej každý mesiac alebo podľa schválených zásad klinickej praxe, a to predovšetkým u pacientov s nižším klírensom kreatinínu na začiatku liečby. V prípade potreby znížte dávku alebo prerušte liečbu (pozri časť 4.2).

Syndróm z rozpadu nádoru

Prípady syndrómu z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS) vrátane fatálnych následkov boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali Kyprolis. Pacientov s veľkou nádorovou záťažou treba považovať za ohrozených TLS vo väčšej miere. Zabezpečte, aby boli pacienti dostatočne hydratovaní pred podaním Kyprolisu v 1. cykle a v nasledujúcich cykloch podľa potreby (pozri časť 4.2). U pacientov s vysokým rizikom TLS treba zvážiť lieky znižujúce kyselinu močovú. Počas liečby treba sledovať prejavy TLS vrátane pravidelného merania elektrolytov v sére a ihneď liečiť. Prerušte liečbu Kyprolisom, kým sa TLS neupraví (pozri časť 4.2).

Reakcie na infúziu

U pacientov, ktorí dostávali Kyprolis, boli hlásené reakcie na infúziu vrátane reakcií ohrozujúcich život. Medzi príznaky môže patriť horúčka, triaška, artralgia, myalgia, sčervenanie tváre, edém tváre, vracanie, slabosť, dýchavičnosť, hypotenzia, synkopa, bradykardia, tlak na hrudníku alebo angina pectoris. Tieto reakcie môžu nastať bezprostredne alebo až do 24 hodín po podaní Kyprolisu. Aby sa znížil výskyt a závažnosť reakcií, pred podaním Kyprolisu sa má podať dexametazón (pozri časť 4.2).

Hemorágia a trombocytopénia

U pacientov liečených Kyprolisom boli hlásené prípady hemorágie (t. j. gastrointestinálneho, pľúcneho a intrakraniálneho krvácania), často súvisiace s trombocytopéniou. Niektoré z týchto udalostí boli fatálne (pozri časť 4.8).

Kyprolis spôsobuje trombocytopéniu s najnižším počtom (nadir) krvných doštičiek pozorovaným v 8. alebo 15. deň každého 28-dňového cyklu, pričom návrat na východiskovú hodnotu krvných doštičiek nastal do začiatku nasledujúceho cyklu (pozri časť 4.8). Počas liečby Kyprolisom treba často sledovať počet krvných doštičiek. V prípade potreby znížte dávku alebo prerušte liečbu (pozri časť 4.2).

Venózne tromboembolické udalosti

U pacientov, ktorí dostávali Kyprolis, boli hlásené prípady venózných tromboembolických udalostí vrátane hlbkej žilovej trombózy a pľúcnej embólie s fatálnymi následkami.

Pacienti so známymi rizikovými faktormi pre tromboembóliu – vrátane trombózy v minulosti – sa majú pozorne sledovať. Je potrebné prijať opatrenia a pokúsiť sa minimalizovať všetky modifikovateľné rizikové faktory (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia). Treba byť opatrní pri súbežnom podávaní iných liekov, ktoré môžu zvýšiť riziko trombózy (napr. erytropoetíny alebo hormonálna substitučná liečba). Pacientom a lekárom sa odporúča, aby si všímali prejavy a príznaky tromboembólie. Pacientov je treba poučiť, aby vyhľadali lekársku starostlivosť, ak sa u nich objavia príznaky ako dýchavičnosť, bolesť hrudníka, hemoptýza, opuch alebo bolesť ruky alebo nohy.

Na základe individuálneho posúdenia prínosu a rizika treba uvažovať o tromboprophylaxii.

Hepatálna toxicita

Boli hlásené prípady zlyhania pečene vrátane fatálnych prípadov. Kyprolis môže spôsobiť zvýšenie sérových transamináz (pozri časť 4.8). V prípade potreby znížte dávku alebo prerušte liečbu (pozri časť 4.2). Pečeňové enzýmy a bilirubín sa bez ohľadu na východiskové hodnoty majú sledovať na začiatku liečby a každý mesiac počas liečby karfilzomibom.

Trombotická mikroangiopatia

Prípady trombotickej mikroangiopatie vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury a hemolytického uremického syndrómu (TTP/HUS) boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali Kyprolis. Niektoré z týchto udalostí boli fatálne. Treba sledovať prejavy a príznaky TTP/HUS. Pri podozrení na túto diagnózu prerušte liečbu Kyprolisom a pacientov vyšetrite na možné TTP/HUS. Ak sa diagnóza TTP/HUS vylúči, opäť možno začať s liečbou Kyprolisom. Bezpečnosť opätovného začatia liečby Kyprolisom u pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytol TTP/HUS, nie je známa.

Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie

Prípady syndrómu posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) boli hlásené u pacientov používajúcich Kyprolis. PRES, v minulosti nazývaný syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS), je zriedkavé neurologické ochorenie, ktoré sa môže prejavovať záchvatom, bolesťou hlavy, letargiou, zmätenosťou, slepotou, poruchami vedomia a inými poruchami videnia a neurologickými poruchami spolu s hypertenziou, a diagnózu potvrdí neurorádiologické zobrazovanie. Ak je podozrenie na PRES, liečba Kyprolisom sa má ukončiť. Bezpečnosť opätovného začatia liečby Kyprolisom u pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytol PRES, nie je známa.

Reaktivácia vírusu hepatitídy B (HBV)

U pacientov liečených karfilzomibom boli hlásené prípady reaktivácie vírusu hepatitídy B (HBV).

Pred začatím liečby karfilzomibom musia byť všetci pacienti vyšetrení na HBV. U pacientov s pozitívnou sérológiou na HBV sa má zväziť antivírusová profylaxia. Počas liečby a po jej ukončení sa majú u nich monitorovať klinické a laboratórne prejavy reaktívacie HBV. Podľa potreby sa má vykonať konzultácia s odborníkmi na liečbu infekcie HBV. Bezpečnosť obnovenia liečby karfilzomibom po adekvátnom zvládnutí reaktívacie HBV nie je známa. Z tohto dôvodu je obnovenie liečby nutné prediskutovať s odborníkmi na liečbu HBV.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

U pacientov liečených karfilzomibom, ktorí skôr alebo súčasne podstupovali imunosupresívnu liečbu, boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML).

U pacientov liečených karfilzomibom sa ako súčasť diferenciálnej diagnostiky ochorenia CNS majú monitorovať akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa neurologické, kognitívne alebo behaviorálne prejavy a príznaky, ktoré by mohli naznačovať PML.

Ak existuje podozrenie na PML, ďalšie podávanie lieku sa musí pozastaviť, až kým PML nevylúči špecialista na základe príslušného diagnostického testovania. Ak sa PML potvrdí, liečba karfilzomibom sa musí ukončiť.

Antikoncepcia

Pacientky schopné otehotnieť (a/alebo ich partneri) musia počas liečby a jeden mesiac po nej dodržiavať účinné antikoncepčné opatrenia. Pacienti mužského pohlavia musia dodržiavať účinné antikoncepčné opatrenia počas liečby a 3 mesiace po nej, ak je ich partnerka tehotná alebo schopná otehotnieť, a nepoužíva účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6). Karfilzomib môže znížiť účinnosť perorálnej antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Obsah sodíka

Kyprolis 10 mg prášok na infúzny roztok

Tento liek obsahuje 37 mg sodíka na 10 mg liekovku, čo zodpovedá 1,9 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Kyprolis 30 mg prášok na infúzny roztok

Tento liek obsahuje 109 mg sodíka na 30 mg liekovku, čo zodpovedá 5,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Kyprolis 60 mg prášok na infúzny roztok

Tento liek obsahuje 216 mg sodíka na 60 mg liekovku, čo zodpovedá 11 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Obsah cyklodextrínu

Kyprolis 10 mg prášok na infúzny roztok

Tento liek obsahuje 500 mg cyklodextrínu (sodná soľ sulfobutyléter betadexu) na 10 mg liekovku, čo zodpovedá 88 mg/kg pre 70 kg dospelú osobu.

Kyprolis 30 mg prášok na infúzny roztok

Tento liek obsahuje 1 500 mg cyklodextrínu (sodná soľ sulfobutyléter betadexu) na 30 mg liekovku, čo zodpovedá 88 mg/kg pre 70 kg dospelú osobu.

Kyprolis 60 mg prášok na infúzny roztok

Tento liek obsahuje 3 000 mg cyklodextrínu (sodná soľ sulfobutyléter betadexu) na 60 mg liekovku, čo zodpovedá 88 mg/kg pre 70 kg dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Karfilzomib sa primárne metabolizuje aktivitou peptidázy a epoxidhydrolázy a v dôsledku toho nie je pravdepodobné, že farmakokinetický profil karfilzomibu bude ovplyvnený súbežným podávaním inhibítorov a induktorov cytochrómu P450.

Štúdie *in vitro* svedčia o tom, že karfilzomib neindukuje ľudský CYP3A4 v kultúre ľudských hepatocytov. Klinická štúdia používajúca perorálny midazolam ako modelový substrát pre CYP3A vykonaná s karfilzomibom v dávke 27 mg/m² (2- až 10-minútová infúzia) preukázala, že farmakokinetika midazolamu nebola súbežným podávaním karfilzomibu ovplyvnená. Naznačuje to, že sa nepredpokladá, že by karfilzomib inhiboval metabolizmus substrátov CYP3A4/5, a že nie je induktor CYP3A4 u ľudí. S dávkou 56 mg/m² neboli vykonané žiadne klinické štúdie. Nie je však známe, či je karfilzomib v terapeutických koncentráciách induktorom CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2B6. Pri kombinovaní karfilzomibu s liekmi, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov, ako sú perorálne kontraceptíva, je potrebné postupovať opatrne. Majú sa prijať účinné opatrenia na zabránenie otehotneniu (pozri časť 4.6 aj aktuálny súhrn charakteristických vlastností lieku pre lenalidomid) a ak pacientka užíva perorálne kontraceptíva, má sa použiť alternatívna metóda účinnej antikoncepcie.

Karfilzomib neinhibuje CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2D6 *in vitro*, a preto sa neočakáva, že v dôsledku inhibície ovplyvní expozíciu liekov, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov.

Karfilzomib je substrát P-glykoproteínu (P-gp), ale nie substrát BCRP. Vzhľadom na to, že Kyprolis sa podáva intravenózne a extenzívne sa metabolizuje, je nepravdepodobné, že farmakokinetický profil karfilzomibu bude ovplyvnený inhibítormi alebo induktormi P-gp alebo BCRP. Karfilzomib *in vitro*, v koncentráciách (3 µm) nižších ako koncentrácie v predpokladaných terapeutických dávkach, inhibuje efluxný transport digoxínu, substrátu P-gp, o 25 %. Pri kombinovaní karfilzomibu so substrátmi P-gp (napr. digoxín, kolchicín) je potrebné postupovať opatrne.

In vitro karfilzomib inhibuje OATP1B1 pri IC₅₀ = 2,01 µm, zatiaľ čo nie je známe, či karfilzomib môže inhibovať iné transportéry OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 a BSEP na systémovej úrovni alebo nemôže. Karfilzomib neinhibuje ľudský UGT2B7, ale inhibuje ľudský UGT1A1 pri IC₅₀ 5,5 µm. Vzhľadom na rýchlu elimináciu karfilzomibu, predovšetkým rýchly pokles systémovej koncentrácie 5 minút po ukončení infúzie, je však riziko klinicky relevantných interakcií so substrátmi OATP1B1 a UGT1A1 pravdepodobne nízke.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť/Antikoncepcia u mužov a žien

Pacientky schopné otehotnieť, liečené Kyprolisom (a/alebo ich partneri), musia počas liečby a jeden mesiac po liečbe dodržiavať účinné antikoncepčné opatrenia.

Nemožno vylúčiť, že účinnosť perorálnych kontraceptív sa počas liečby karfilzomibom môže znížiť (pozri časť 4.5). Okrem toho v dôsledku zvýšeného rizika venózných tromboembolických udalostí súvisiacich s karfilzomibom sa pacientky počas liečby karfilzomibom majú vyhnúť používaniu hormonálnej antikoncepcie, ktorá je spojená s rizikom trombózy (pozri časti 4.4 a 4.8). Ak pacientka v súčasnosti používa perorálne kontraceptíva alebo hormonálnu antikoncepčnú metódu, ktorá sa spája s rizikom trombózy, má prejsť na alternatívnu metódu účinnej antikoncepcie.

Pacienti mužského pohlavia musia dodržiavať účinné antikoncepčné opatrenia počas liečby a 3 mesiace po nej, ak je ich partnerka tehotná alebo schopná otehotnieť, a nepoužíva účinnú antikoncepciu.

Gravidita

O používaní karfilzomibu u gravidných žien nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Kyprolis na základe svojho mechanizmu účinku a zistení pri zvieratách môže pri podávaní gravidnej žene spôsobiť poškodenie plodu. Kyprolis sa nemá podávať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos nepreváži potenciálne riziko pre plod. Ak sa Kyprolis podáva počas gravidity alebo ak počas používania tohto lieku pacientka otehotnie, treba ju informovať o možnom riziku pre plod.

Lenalidomid sa štruktúrou podobá talidomidu. Talidomid je známe liečivo s teratogénnym účinkom u ľudí, ktoré spôsobuje závažné život ohrozujúce vrodené chyby. Ak sa lenalidomid užíva počas gravidity, očakáva sa jeho teratogénny účinok na ľudí. U všetkých pacientok musia byť splnené podmienky Programu na prevenciu tehotenstva pri lenalidomide, pokiaľ neexistuje spoľahlivý dôkaz, že pacientka nie je schopná otehotnieť. Pozrite, prosím, aktuálny súhrn charakteristických vlastností lieku pre lenalidomid.

Dojčenie

Nie je známe, či sa karfilzomib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Na základe jeho farmakologických vlastností riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. V dôsledku toho je v rámci bezpečnostného opatrenia dojčenie počas liečby Kyprolisom a najmenej 2 dni po nej kontraindikované.

Fertilita

Nevykonalí sa žiadne štúdie fertility na zvieratách (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kyprolis má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

V klinických štúdiách bola pozorovaná únava, závrat, mdloby, rozmazané videnie, ospalosť a/alebo pokles krvného tlaku. Ak sa u pacientov liečených Kyprolisom prejaví niektoré z týchto príznakov, treba ich upozorniť, aby nevedli vozidlo ani neobsluhovali stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Medzi závažné nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby Kyprolisom, patria: zlyhanie srdca, infarkt myokardu, zástava srdca, ischémia myokardu, intersticiálne ochorenie pľúc, pneumonitída, syndróm akútnej respiračnej tiesne, akútne respiračné zlyhanie, pľúcna hypertenzia, dyspnoe, hypertenzia vrátane hypertenzných kríz, akútne poškodenie obličiek, syndróm z rozpadu nádoru, reakcia súvisiaca s infúziou, gastrointestinálna hemorágia, intrakraniálna hemorágia, pľúcna hemorágia, trombocytopénia, zlyhanie pečene, reaktivácia vírusu hepatitídy B, PRES, trombotická mikroangiopatia a TTP/HUS. V klinických štúdiách s Kyprolisom sa kardiotoxicita a dyspnoe vyskytli zvyčajne na začiatku liečby Kyprolisom (pozri časť 4.4). Najčastejšími nežiaducimi reakciami (vyskytujúcimi sa u > 20 % účastníkov) boli: anémia, únava, trombocytopénia, nauzea, diareja, pyrexia, dyspnoe, infekcia dýchacích ciest, kašeľ a neutropénia.

Po začiatkových dávkach karfilzomibu 20 mg/m² bola dávka zvýšená na 27 mg/m² v štúdiu PX-171-009 a na 56 mg/m² v štúdiu 2011-003 (pozri časť 5.1). Porovnanie medzi štúdiami z hľadiska nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli v skupine s Kyprolisom a dexametazónom (Kd) v štúdiu 2011-003 oproti skupine s Kyprolisom, lenalidomidom a dexametazónom (KRd) v štúdiu PX-171-009, naznačujú, že môže existovať potenciálny vzťah s dávkou pri týchto nežiaducich reakciách: zlyhanie srdca (Kd 8,2 %, KRd 6,4 %), dyspnoe (Kd 30,9 %, KRd 22,7 %), hypertenzia (Kd 25,9 %, KRd 15,8 %) a pľúcna hypertenzia (Kd 1,3 %, KRd 0,8 %).

V štúdií 20160275 (pozri časť 5.1), v ktorej sa podávanie Kyprolisu v kombinácii s daratumumabom a dexametazónom (KdD) porovnávalo s Kyprolisom v kombinácii s dexametazónom (Kd), došlo k úmrtiu v dôsledku nežiaducich udalostí v priebehu 30 dní od poslednej dávky ľubovoľnej študijnej liečby u 10 % pacientov v skupine s KdD v porovnaní s 5 % pacientov v skupine s Kd. Najčastejšou príčinou úmrtia pacientov z týchto dvoch skupín (KdD oproti Kd) boli infekcie (5 % oproti 3 %). Riziko fatálnych nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou bolo vyššie v prípade účastníkov vo veku ≥ 65 rokov. Závažné nežiaduce udalosti boli hlásené u 56 % pacientov v skupine s KdD a u 46 % pacientov v skupine s Kd. Najčastejšími závažnými nežiaducimi udalosťami hlásenými v skupine s KdD v porovnaní so skupinou s Kd boli anémia (2 % oproti 1 %), hnačka (2 % oproti 0 %), pyrexia (4 % oproti 2 %), pneumónia (12 % oproti 9 %), chrípka (4 % oproti 1 %), sepsa (4 % oproti 1 %) a bronchitída (2 % oproti 0 %).

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a kategórie frekvencií (pozri tabuľku 6). Kategórie frekvencií boli stanovené na základe približnej miery výskytu hlásenej pri každej nežiaducej reakcii v súbore údajov zhromaždených z viacerých klinických štúdií ($n = 3\,878$). V rámci každej triedy orgánových systémov a kategórie frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6. Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
Infekcie a nákazy	Pneumónia Infekcia dýchacích ciest	Sepsa Plúcna infekcia Chrípka Herpes zoster* Infekcia močových ciest Bronchitída Gastroenteritída Vírusová infekcia Nazofaryngitída Rinitída	Kolitída vyvolaná Clostridium difficile Infekcia vyvolaná cytomegalovírusom Reaktivácia vírusu hepatitídy B	
Poruchy imunitného systému			Precitlivenosť na liek	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia Neutropénia Anémia Lymfopénia Leukopénia	Febrilná neutropénia	HUS TTP	Trombotická mikroangiopatia
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia Znížená chuť do jedla	Dehydratácia Hyperkaliémia Hypomagneziémia Hyponatriémia Hyperkalciémia Hypokalciémia Hypofosfatémia Hyperurikémia Hypoalbuminémia Hyperglykémia	Syndróm z rozpadu nádoru	
Psychické poruchy	Insomnia	Úzkosť Stavy zmätenosti		

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Poruchy nervového systému	Závrat Periférna neuropatia Bolesť hlavy	Parestézia Hypestézia	Intrakraniálna hemorágia Cerebrovaskulárna príhoda PRES	
Poruchy oka		Katarakta Rozmazané videnie		
Poruchy ucha a labyrintu		Tinnitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zlyhanie srdca Infarkt myokardu Atriálna fibrilácia Tachykardia Znížená ejekčná frakcia Palpitácie	Zástava srdca Kardiomyopatia Ischémia myokardu Perikarditída Perikardiálna efúzia Ventrikulárna tachykardia	
Poruchy ciev	Hypertenzia	Trombóza hlbokých žíl Hypotenzia Sčervenanie	Hypertenzná kríza Hemorágia	Hypertenzné naliehavé stavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe Kašeľ	Plúcna embólia Plúcny edém Epistaxa Orofaryngeálna bolesť Dysfónia Sipot Plúcna hypertenzia	ARDS Akútne respiračné zlyhanie Plúcna hemorágia Intersticiálne ochorenie pľúc Pneumonitída	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie Diareja Konstipácia Bolesť brucha Nauzea	Gastrointestinálna hemorágia Dyspepsia Bolesť zubov	Perforácia gastrointestinálneho traktu Akútna pankreatitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšená alanínaminotransferáza Zvýšená aspartátaminotransferáza Zvýšená gamaglutamyltransferáza Hyperbilirubinémia	Zlyhanie pečene Cholestáza	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka Pruritus Erytém Hyperhidróza		Angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta Artralgia Bolesť končatín Svalové kŕče	Muskuloskeletálna bolesť Muskuloskeletálna bolesť hrudníka Bolesť kostí Myalgia Svalová slabosť		

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšený kreatinín v krvi	Akútne poškodenie obličiek Zlyhanie obličiek Porucha funkcie obličiek Znížený renálny klírens kreatinínu		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia Periférny edém Asténia Únava Triaška	Bolesť na hrudi Bolesť Reakcie v mieste podania infúzie Ochorenie podobné chrípke Malátnosť	Syndróm multiorgánovej dysfunkcie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšený c-reaktívny proteín Zvýšená kyselina močová v krvi		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Reakcia súvisiaca s infúziou		

* Frekvencia sa vypočíta na základe údajov z klinických štúdií, v ktorých väčšina pacientov používala profylaxiu

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zlyhanie srdca, infarkt myokardu a ischémia myokardu

V klinických štúdiách s Kyprolisom zlyhanie srdca bolo hlásené približne u 5 % účastníkov (približne 3 % účastníkov malo udalosti stupňa ≥ 3), infarkt myokardu bol hlásený približne u 1 % účastníkov (približne 1 % účastníkov malo udalosti stupňa ≥ 3) a ischémia myokardu bola hlásená u < 1 % účastníkov (< 1 % účastníkov malo udalosti stupňa ≥ 3). Tieto príhody sa vyskytli zvyčajne na začiatku liečby Kyprolisom (< 5 cyklov).

V prípade štúdie 20160275 bola celková incidencia ochorení srdca (akékoľvek a všetky stupne udalostí) v podskupine pacientov s východiskovými vaskulárnymi poruchami alebo východiskovou hypertenziou 29,9 % oproti 19,8 % (KdD oproti Kd) a 30,6 % oproti 18,1 %, v uvedenom poradí. Výskyt fatálnych srdcových príhod bol 1,9 % oproti 0,0 % (KdD oproti Kd) a 1,5 % oproti 0,0 %, v uvedenom poradí. Žiadny typ srdcovej príhody nezodpovedal rozdielu hlásenému medzi skupinou s KdD oproti Kd v podskupine pacientov s východiskovými vaskulárnymi poruchami alebo východiskovou hypertenziou.

Klinický manažment porúch srdca a srdcovej činnosti počas liečby Kyprolisom, pozri časť 4.4.

Dyspnoe

V klinických štúdiách s Kyprolisom bolo dyspnoe hlásené približne u 24 % účastníkov. Väčšina nežiaducich reakcií týkajúcich sa dyspnoe nebola závažná (< 5 % účastníkov malo udalosti stupňa ≥ 3), odznela, zriedka viedla k ukončeniu liečby a mala nástup na začiatku štúdie (< 3 cyklov). Klinický manažment dyspnoe počas liečby Kyprolisom, pozri časť 4.4.

Hypertenzia vrátane hypertenzných kríz

Po podaní Kyprolisu sa vyskytli hypertenzné krízy (hypertenzná urgencia alebo hypertenzné naliehavé stavy). Niektoré z týchto udalostí boli fatálne. V klinických štúdiách sa nežiaduce udalosti hypertenzie

vyskytli približne u 21 % účastníkov a 8 % účastníkov malo hypertenzné udalosti stupňa ≥ 3 , ale hypertenzná kríza nastala u $< 0,5$ % účastníkov. U účastníkov s anamnézou hypertenzie v minulosti alebo bez nej bola incidencia nežiaducich udalostí hypertenzie podobná. Klinický manažment hypertenzie počas liečby Kyprolisom, pozri časť 4.4.

Trombocytopenia

Trombocytopenia bola v klinických štúdiách s Kyprolisom hlásená približne u 33 % účastníkov a približne 20 % účastníkov malo udalosti stupňa ≥ 3 . V štúdii 20160275 bol výskyt trombocytopenie stupňa ≥ 3 v skupine s KdD 24,4 % a v skupine s Kd 16,3 %. Kyprolis spôsobuje trombocytopeniu prostredníctvom inhibície vzniku krvných doštičiek z megakaryocytov, čoho dôsledkom je typická cyklická trombocytopenia s najnižšou hodnotou krvných doštičiek vyskytujúcou sa v 8. alebo 15. deň každého 28-dňového cyklu a zvyčajne súvisiaca s návratom na východiskové hodnoty do začiatku ďalšieho cyklu. Klinický manažment trombocytopenie počas liečby Kyprolisom, pozri časť 4.4.

Venózne tromboembolické udalosti

U pacientov, ktorí dostávali Kyprolis, boli hlásené prípady venózných tromboembolických udalostí vrátane hlbokej žilovej trombózy a pľúcnej embólie s fatálnymi následkami (pozri časť 4.4). Celkový výskyt venózných tromboembolických udalostí bol vyšší v skupinách s Kyprolisom v troch štúdiách fázy 3. V štúdii PX-171-009 výskyt venózných tromboembolických udalostí bol 15,6 % v skupine s KRd a 9,0 % v skupine s Rd. Venózne tromboembolické udalosti stupňa ≥ 3 boli hlásené u 5,6 % pacientov v skupine s KRd a 3,9 % pacientov v skupine s Rd. V štúdii 2011-003 výskyt venózných tromboembolických udalostí bol 12,5 % v skupine s Kd a 3,3 % v skupine s bortezomibom a dexametazónom (Vd). Venózne tromboembolické udalosti stupňa ≥ 3 boli hlásené u 3,5 % pacientov v skupine s Kd a u 1,8 % pacientov v skupine s Vd. V štúdii 20160275 bol výskyt venózných tromboembolických udalostí 6,2 % v skupine s KdD a 11,1 % v skupine s Kd. Venózne tromboembolické udalosti stupňa ≥ 3 boli hlásené u 1,9 % pacientov v skupine s KdD a u 6,5 % pacientov v skupine s Kd.

Zlyhanie pečene

V klinických štúdiách s Kyprolisom boli prípady zlyhania pečene vrátane fatálnych hlásené u < 1 % účastníkov. Klinický manažment hepatálnej toxicity počas liečby Kyprolisom, pozri časť 4.4.

Periférna neuropatia

V randomizovanej, otvorenej multicentrickej štúdii u pacientov, ktorým sa infúziou podával Kyprolis v dávke 20/56 mg/m² počas 30 minút v kombinácii s dexametazónom (Kd, n = 464) oproti kombinácii bortezomib a dexametazón (Vd, n = 465) boli hlásené prípady periférnej neuropatie stupňa 2 a vyššieho u 7 % pacientov s relabujúcim mnohopočetným myelómom v skupine s Kd v porovnaní s 35 % v skupine s Vd v čase vopred plánovanej analýzy OS. V štúdii 20160275 boli prípady periférnej neuropatie stupňa 2 a vyššieho hlásené u 10,1 % pacientov s relabujúcim mnohopočetným myelómom v skupine s KdD v porovnaní s 3,9 % v skupine s Kd.

Reakcia na infúziu

V štúdii 20160275 bolo vyššie riziko reakcie na infúziu pri podávaní karfilzomibu s daratumumabom.

Infekcie dýchacích ciest

V štúdii 20160275 sa infekcie dýchacích ciest hlásené ako závažné nežiaduce reakcie vyskytli v každej liečenej skupine (27,6 % v skupine s KdD a 15,0 % v skupine s Kd). V štúdii 20160275 sa pneumónia hlásená ako závažná nežiaduca reakcia vyskytla v každej liečenej skupine (15,3 % v skupine s KdD a 9,8 % v skupine s Kd). 1,3 % a 0 % udalostí boli fatálne v skupinách s KdD a Kd v uvedenom poradí.

Sekundárne primárne malignity

V štúdií 20160275 boli hlásené sekundárne primárne malignity v každej liečenej skupine (1,9 % v skupine s KdD a 1,3 % v skupine s Kd).

Oportúnne infekcie

V štúdií 20160275 boli oportúnne infekcie hlásené v každej liečenej skupine (9,4 % v skupine s KdD a 3,9 % v skupine s Kd). Oportúnne infekcie vyskytujúce sa u ≥ 1 % účastníkov v skupine s KdD zahŕňali pásový opar, orálnu kandidózu, orálny herpes a herpes simplex.

Reaktivácia vírusu hepatitídy B

V štúdií 20160275 bol výskyt reaktivácie vírusu hepatitídy B 0,6 % v skupine s KdD oproti 0 % v skupine s Kd.

Iné osobitné populácie

Starší pacienti

Celkovo bol výskyt niektorých nežiaducich udalostí (vrátane srdcových arytmií, zlyhania srdca (pozri časť 4.4), dyspnoe, leukopénie a trombocytopénie) u účastníkov v klinických štúdiách s Kyprolisom vyšší v prípade pacientov vo veku ≥ 75 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku < 75 rokov.

V štúdií 20160275 bolo 47 % z 308 pacientov, ktorí dostali KdD v dávke 20/56 mg/m² dvakrát týždenne, vo veku ≥ 65 rokov. V skupine s KdD štúdie sa fatálne nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou vyskytli u 6 % pacientov vo veku < 65 rokov a u 14 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov. V skupine s Kd sa tieto udalosti vyskytli u 8 % pacientov vo veku < 65 rokov a u 3 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie **na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V súčasnosti nie je dostatok informácií na vyvodenie záverov o bezpečnosti dávok vyšších ako dávky hodnotené v klinických štúdiách. Akútny nástup triašky, hypotenzie, renálnej insuficiencie, trombocytopénie a lymfopénie boli hlásené po dávke 200 mg Kyprolisu podanej omylom.

Nie je známe špecifické antidotum na liečbu predávkovania karfilzomibom. V prípade predávkovania treba pacienta sledovať, predovšetkým z hľadiska nežiaducich reakcií na Kyprolis uvedených v časti 4.8.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XG02

Mechanizmus účinku

Karfilzomib je tetrapeptidický epoxyketónový inhibítor proteazómu, ktorý sa selektívne a ireverzibilne viaže na N-terminálne aktívne miesta proteazómu 20S – proteolytickej jadrovej častice vnútri

proteazómu 26S – obsahujúce treonín, a vykazuje malú až žiadnu aktivitu proti iným triedam proteáz. V predklinických modeloch vykazoval karfilzomib antiproliferatívnu a proapoptotickú aktivitu v hematologických nádoroch. Pri zvieratách karfilzomib inhiboval aktivitu proteazómu v krvi a tkanive a oddialil rast nádoru v modeloch s mnohopočetným myelómom. *In vitro* sa zistilo, že karfilzomib vykazuje minimálnu neurotoxicitu a minimálnu reakciu na iné ako proteazomálne proteázy.

Farmakodynamické účinky

Intravenózne podanie karfilzomibu malo za následok potlačenie aktivity proteazómu podobnej chymotrypsínu (CT-L), keď sa merala v krvi za 1 hodinu po podaní prvej dávky. Dávky ≥ 15 mg/m² konzistentne indukovali (≥ 80 %) inhibíciu CT-L aktivity proteazómu. Okrem toho podávanie karfilzomibu v dávke 20 mg/m² malo za následok inhibíciu latentného membránového proteínu 2 (LMP2) a podjednotiek imunoproteazómu – multikatalytického endopeptidázového komplexu MECL1 (multicatalytic endopeptidase complex-like 1, MECL1) v rozpätí od 26 % do 32 % a od 41 % do 49 %, v uvedenom poradí. Inhibícia proteazómu sa udržala ≥ 48 hodín po podaní prvej dávky karfilzomibu každý týždeň, v ktorom sa podávali dávky. Podávanie v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom neovplyvnilo inhibíciu proteazómu.

Pri vyššej dávke 56 mg/m² bola nielen väčšia inhibícia podjednotiek CT-L (≥ 90 %) v porovnaní s inhibíciou podjednotiek pri dávke 15 až 20 mg/m², ale aj väčšia inhibícia ďalších podjednotiek proteazómu (LMP7, MECL1 a LMP2). V inhibícii podjednotiek LMP7, MECL1 a LMP2 bol pri dávke 56 mg/m² približne 8 %, 23 % a 34 % nárast, v uvedenom poradí, v porovnaní s nárastom inhibície podjednotiek pri dávke 15 až 20 mg/m². Podobná inhibícia proteazómu karfilzomibom sa dosiahla s 2- až 10-minútovou a 30-minútovou infúziou pri dvoch úrovniach dávky (20 a 36 mg/m²), ktoré boli skúmané.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Kyprolis v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom na liečbu pacientov s relabujúcim mnohopočetným myelómom – štúdia PX-171-009 (ASPIRE)

Bezpečnosť a účinnosť Kyprolisu sa hodnotili v randomizovanej otvorenej multicentrickej štúdii so 792 pacientmi s relapsom mnohopočetného myelómu randomizovanými v pomere 1:1, ktorá hodnotila kombináciu Kyprolisu s lenalidomidom a dexametazónom oproti lenalidomidu s dexametazónom samotnými.

Táto štúdia hodnotila Kyprolis v začiatkovej dávke 20 mg/m², ktorá bola zvýšená na 27 mg/m² v 8. deň 1. cyklu, podávaná dvakrát týždenne počas 3 zo 4 týždňov ako 10-minútová infúzia. Liečba Kyprolisom sa podávala maximálne 18 cyklov, kým nebola predčasne ukončená pre progresiu ochorenia alebo neprijateľnú toxicitu. Podávanie lenalidomidu a dexametazónu mohlo pokračovať do progresie alebo neprijateľnej toxicity.

Zo štúdie boli vylúčení pacienti z týchto dôvodov: hodnoty klírensu kreatinínu < 50 ml/min, kongestívne zlyhanie srdca triedy III až IV podľa NYHA alebo infarkt myokardu v posledných 4 mesiacoch, progresia ochorenia počas liečby v režime obsahujúcom bortezomib alebo progresia ochorenia počas prvých 3 mesiacov od začatia liečby lenalidomidom a dexametazónom alebo progresia ochorenia kedykoľvek počas liečby lenalidomidom a dexametazónom, ak to bola najnovšia línia liečby pacienta. Kritériá vhodnosti umožnili zaradiť do tejto štúdie malú podskupinu pacientov s myelómom refraktérnym na bortezomib ($n = 118$) alebo lenalidomid ($n = 57$). Zaradení účastníci boli definovaní ako refraktérni na terapiu, ak spĺňali niektoré z nasledujúcich 3 kritérií: neodpovedajúci ($<$ minimálna odpoveď) na ktorýkoľvek režim; progresia počas ktoréhokoľvek režimu; alebo progresia počas 60 dní od ukončenia ktoréhokoľvek režimu. Táto štúdia nehodnotila pomer prínosu a rizika v širšej refraktérnej populácii.

Charakteristiky ochorenia a iné základné charakteristiky boli medzi dvoma skupinami dobre vyvážené vrátane veku (priemer 64 rokov, 31 – 91 rokov), pohlavia (56 % muži), výkonnostného stavu podľa ECOG (48 % s výkonnostným stavom 1), vysoko rizikových genetických mutácií skladajúcich sa z genetických podtypov t(4;14), t(14;16) alebo delécie 17p v ≥ 60 % plazmatických buniek (13 %), genetických mutácií neznámeho rizika, ktoré zahŕňali pacientov s nezhromaždenými alebo neanalyzovanými výsledkami (47 %) a štádia ochorenia stupňa III podľa ISS na začiatku liečby (20 %). Účastníci absolvovali 1 až 3 predchádzajúce línie liečby (medián 2) vrátane predchádzajúcej liečby bortezomibom (66 %), talidomidom (44 %) a lenalidomidom (20 %).

Výsledky štúdie PX-171-009 sú zhrnuté v tabuľke 7 a na obrázkoch 1 a 2.

Tabuľka 7. Súhrn analýzy účinnosti v štúdií PX-171-009 zameranej na relabujúci mnohopočetný myelóm

	Kombinovaná liečba KRd	
	Skupina s KRd ^a (N = 396)	Skupina s Rd ^a (N = 396)
Medián PFS v mesiacoch (95 % CI)	26,3 (23,3; 30,5)	17,6 (15,0; 20,6)
HR (95 % CI); jednostranná p-hodnota ^b	0,69 (0,57; 0,83); < 0,0001	
Medián OS v mesiacoch (95 % CI)	48,3 (42,4; 52,8)	40,4 (33,6; 44,4)
HR (95 % CI); jednostranná p-hodnota ^b	0,79 (0,67; 0,95); 0,0045	
ORR, n (%)	345 (87,1)	264 (66,7)
sCR	56 (14,1)	17 (4,3)
CR	70 (17,7)	20 (5,1)
VGPR	151 (38,1)	123 (31,1)
PR	68 (17,2)	104 (26,3)
95 % CI pri ORR	83,4; 90,3	61,8; 71,3
Jednostranná p-hodnota	< 0,0001	

KRd = Kyprolis, lenalidomid a dexametazón; Rd = lenalidomid a dexametazón; PFS = prežívanie bez progresie ochorenia; HR = pomer rizík; CI = interval spoľahlivosti; OS = celkové prežívanie; ORR = celková miera odpovede; sCR = stringentná kompletná odpoveď; CR = kompletná odpoveď; VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď; PR = čiastočná odpoveď; IMWG = Medzinárodná myelómová pracovná skupina; EBMT = Európska spoločnosť pre transplantácie krvotvorných buniek a kostnej drene

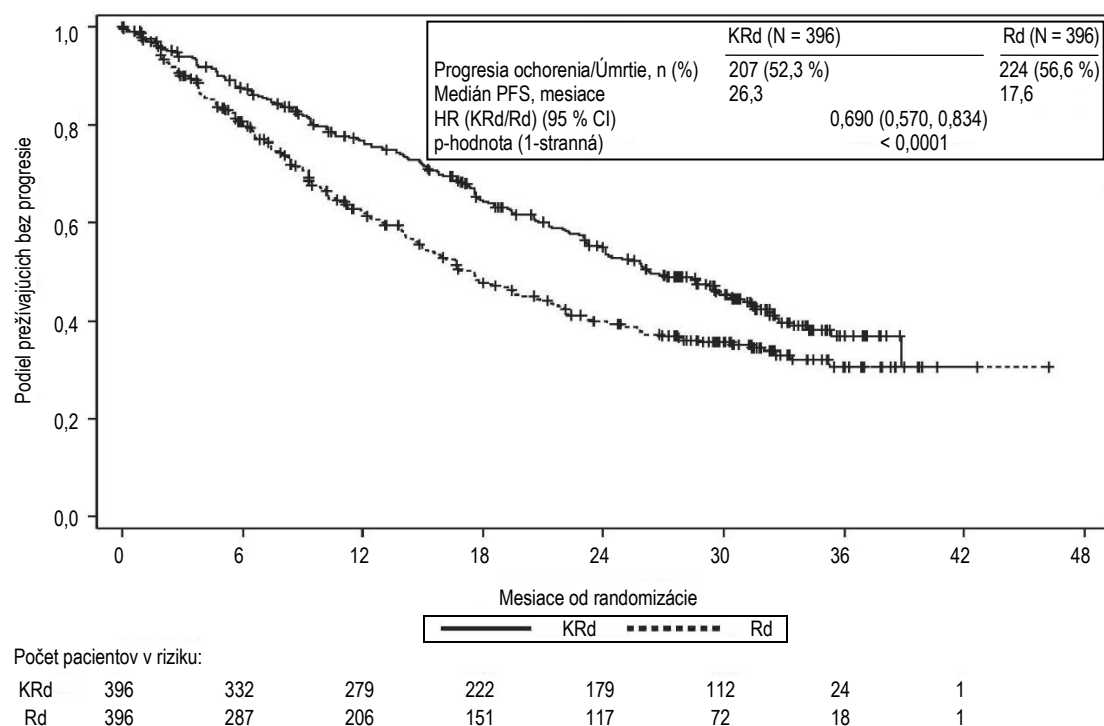
^a. Hodnotenie nezávislej hodnotiacej komisie používajúcej štandardné objektívne kritériá odpovede na liečbu podľa IMWG/EBMT

^b. Štatisticky významné

Pacienti v skupine s Kyprolisom, lenalidomidom a dexametazónom (KRd) preukázali zlepšené prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) v porovnaní s pacientmi v skupine s lenalidomidom a dexametazónom (Rd), (HR = 0,69 pri jednostrannej p-hodnote < 0,0001), čo predstavuje 45 % zlepšenie v PFS alebo 31 % zníženie rizika udalosti podľa hodnotenia nezávislej hodnotiacej komisie (Independent Review Committee, IRC) na základe štandardných objektívnych kritérií odpovede na liečbu Medzinárodnej myelómovej pracovnej skupiny (International Myeloma Working Group, IMWG)/Európskej spoločnosti pre transplantácie krvotvorných buniek a kostnej drene (European Blood and Marrow Transplantation, EBMT).

Prínos KRd pre PFS bol konzistentne pozorovaný vo všetkých podskupinách vrátane pacientov vo veku ≥ 75 rokov (n = 96), pacientov s vysokým (n = 100) alebo s neznámym (n = 375) rizikom genetických mutácií a pacientov s východiskovým klírensom kreatinínu 30 – < 50 ml/min (n = 56).

Obrázok 1. Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie ochorenia pri relabujúcom mnohopočetnom myelóme^a



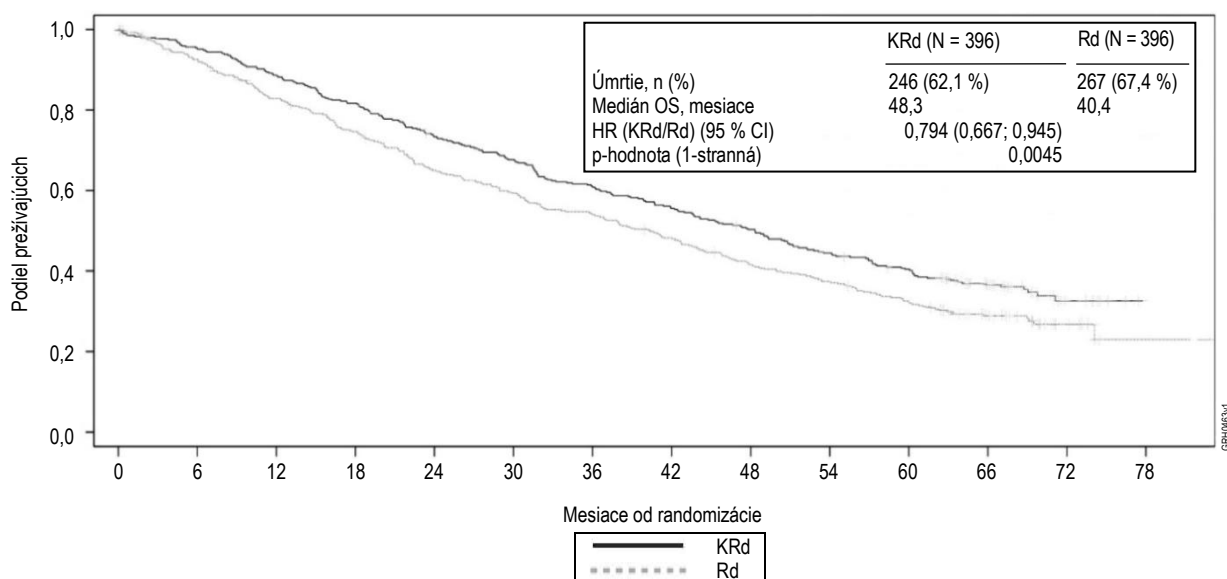
GRH0178SK v1

KRd = Kyprolis, lenalidomid a dexametazón; Rd = lenalidomid, dexametazón; PFS = prežívania bez progresie ochorenia; HR = pomer rizík; CI = interval spoľahlivosti; IMWG = Medzinárodná myelómová pracovná skupina; EBMT = Európska spoločnosť pre transplantácie krvotvorných buniek a kostnej drene; m = mesiace
 Poznámka: Výsledky z hľadiska odpovede a farmakodynamiky sa hodnotili na základe štandardných objektívnych kritérií odpovede na liečbu podľa IMWG/EBMT.

^a. Štúdia PX-171-009

Vopred plánovaná analýza celkového prežívania (OS) sa vykonala po 246 prípadoch úmrtia v skupine s KRd a po 267 prípadoch úmrtia v skupine s Rd. Medián sledovania bol približne 67 mesiacov. Štatisticky významná výhoda v OS bola pozorovaná u pacientov v skupine s KRd v porovnaní s pacientmi v skupine s Rd. Pacienti v skupine s KRd mali 21 % zníženie rizika úmrtia v porovnaní s pacientmi v skupine s Rd (HR = 0,79; 95 % CI: 0,67; 0,95; p-hodnota = 0,0045). Medián OS sa zlepšil o 7,9 mesiaca u pacientov v skupine s KRd v porovnaní s pacientmi v skupine s Rd (pozri tabuľku 7 a obrázok 2).

Obrázok 2. Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania pri relabujúcom mnohopočetnom myelóme^a



Počet pacientov v riziku:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
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 a dexametazón; Rd = lenalidomid a dexametazón; OS = celkové prežitie;
 HR = pomer rizík; CI = interval spoľahlivosti
^a. Štúdia PX-171-009

Pacienti liečení KRd hlásili zlepšený celkový zdravotný stav s vyššími skóre celkového zdravotného stavu/kvality života (QoL) v porovnaní s Rd počas 18 cyklov liečby (jednostranná p-hodnota bez úpravy multiplicity = 0,0001) podľa hodnotenia s EORTC QLQ-C30, nástrojom validovaným pre mnohopočetný myelóm.

Kyprolis v kombinácii s dexametazónom na liečbu pacientov s relabujúcim mnohopočetným myelómom – štúdia 2011-003 (ENDEAVOR)

Bezpečnosť a účinnosť Kyprolisu bola hodnotená v randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdii fázy 3 s kombináciou Kyprolisu s dexametazónom (Kd) oproti bortezomibu s dexametazónom (Vd). Zaradených a randomizovaných bolo spolu 929 pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali 1 až 3 predchádzajúce línie liečby (464 v skupine s Kd; 465 v skupine s Vd).

Táto štúdia hodnotila Kyprolis v začiatkovej dávke 20 mg/m², ktorá bola zvýšená na 56 mg/m² v 8. deň 1. cyklu, podávaná dvakrát týždenne počas 3 zo 4 týždňov ako 30-minútová infúzia až do progresie alebo neprijateľnej toxicity.

Pacienti randomizovaní do skupiny s Vd mohli dostávať bortezomib buď intravenóznou (n = 108), alebo subkutánnou (n = 357) cestou. Zo štúdie boli pacienti vylúčení z týchto dôvodov: hodnoty klírensu kreatinínu < 15 ml/min, kongestívne zlyhávanie srdca triedy III až IV podľa NYHA, infarkt myokardu v posledných 4 mesiacoch alebo pacienti s ejekčnou frakciou ľavej komory (LVEF) < 40 %. Kritériá vhodnosti umožnili do štúdie zaradiť pacientov v minulosti liečených karfilzomibom (n = 3) alebo bortezomibom (n = 502), ak mali pacienti aspoň čiastočnú odpoveď (PR) pred liečbou inhibítorom proteazómu, neboli stiahnutí z liečby inhibítorom proteazómu v dôsledku toxicity a od poslednej dávky uplynul najmenej 6-mesačný interval bez liečby inhibítorom proteazómu.

Demografické a základné charakteristiky pre štúdiu 2011-003 boli medzi dvoma skupinami dobre vyvážené vrátane predchádzajúcej liečby bortezomibom (54 %), predchádzajúcej liečby lenalidomidom (38 %), refraktérnosti na lenalomid (25 %), veku (65 rokov, rozpätie 30 – 89 rokov), pohlavia (51 % muži), výkonnostného stavu podľa ECOG (45 % s výkonnostným stavom 1),

vysokorizikových genetických mutácií skladajúcich sa z genetických podtypov t(4;14) alebo t(14;16) v 10 % alebo viac vyšetrených plazmatických buniek alebo delécie 17p v ≥ 20 % plazmatických buniek (23 %), genetických mutácií neznámeho rizika, ktoré zahŕňali pacientov s nezhradenými alebo neanalyzovanými výsledkami (9 %) a štádia ochorenia stupňa III podľa ISS na začiatku liečby (24 %).

Výsledky štúdie 2011-003 sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8. Súhrn analýzy účinnosti v štúdiu 2011-003 zameranej na relabujúci mnohopočetný myelóm

	Skupina s Kd (N = 464)	Skupina s Vd (N = 465)
Medián PFS v mesiacoch (95 % CI) ^a	18,7 (15,6; NE)	9,4 (8,4; 10,4)
HR (95 % CI); jednostranná p-hodnota ^b	0,533 (0,44; 0,65); < 0,0001	
Medián OS v mesiacoch (95 % CI)	47,6 (42,5; NE)	40,0 (32,6; 42,3)
HR (95 % CI); jednostranná p-hodnota ^b	0,791 (0,65; 0,96); 0,010	
ORR n (%) ^{a, c}	357 (76,9)	291 (62,6)
≥ CR ^d	58 (12,5)	29 (6,2)
≥ VGPR ^e	252 (54,3)	133 (28,6)
95 % CI pri ORR	72,8; 80,7	58,0; 67,0
Jednostranná p-hodnota ^b	< 0,0001	

Kd = Kyprolis a dexametazón; Vd = bortezomib a dexametazón; CI = interval spoľahlivosti;

NE = nestanoviteľné; HR = pomer rizík; OS = celkové prežívanie, ORR = celková miera odpovede;

CR = kompletná odpoveď; VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď

^a. Tieto koncové ukazovatele stanovila nezávislá hodnotiacia komisia

^b. Štatisticky významné

^c. Celková odpoveď je definovaná ako dosiahnutie najlepšej celkovej odpovede PR, VGPR, CR alebo sCR

^d. Štatisticky významné, jednostranná p-hodnota = 0,0005

^e. Štatisticky významné, jednostranná p-hodnota = 0,0001

Štúdia preukázala významné zlepšenie v PFS u pacientov v skupine s Kd oproti pacientom v skupine s Vd (HR: 0,53; 95 % CI: 0,44; 0,65 [p-hodnota < 0,0001]) (pozri obrázok 3).

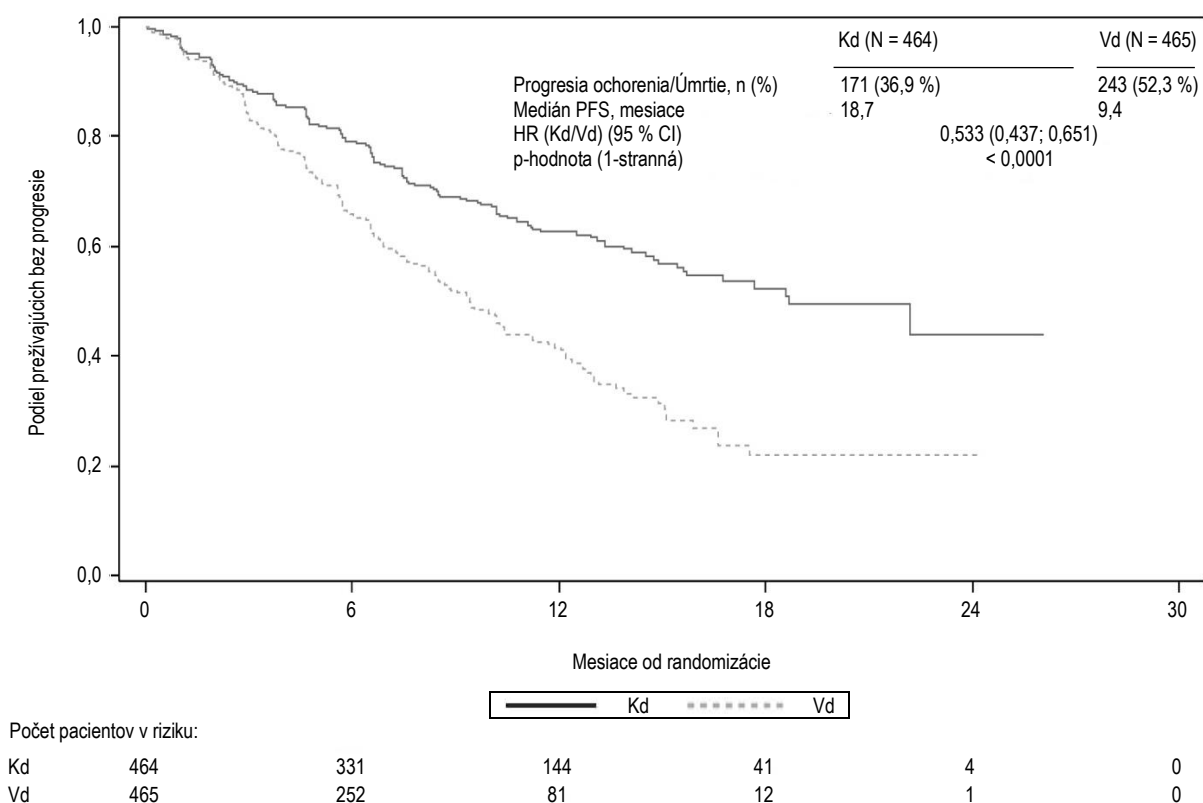
Podobné výsledky PFS boli pozorované u pacientov, ktorí dostávali predchádzajúcu liečbu bortezomibom (HR 0,56; 95 % CI: 0,44; 0,73), a u pacientov, ktorí nedostávali predchádzajúcu liečbu bortezomibom (HR 0,48; 95 % CI: 0,36; 0,66).

Prínos Kd pre PFS bol zhodne pozorovaný vo všetkých podskupinách vrátane pacientov vo veku ≥ 75 rokov (n = 143), pacientov s vysokým rizikom (n = 210) genetických mutácií a pacientov, ktorých východiskový klírens kreatinínu bol 30 – < 50 ml/min (n = 128).

U pacientov, ktorí v minulosti dostávali bortezomib (54 %), medián PFS bol 15,6 mesiaca v skupine s Kd oproti 8,1 mesiaca v skupine s Vd (HR = 0,56; 95 % CI: 0,44; 0,73), ORR bola 71,2 % oproti 60,3 %.

U pacientov, ktorí v minulosti dostávali lenalidomid (38 %), medián PFS bol 12,9 mesiaca v skupine s Kd oproti 7,3 mesiaca v skupine s Vd (HR = 0,69; 95 % CI: 0,52; 0,92), ORR bola 70,1 % oproti 59,3 %. U pacientov refraktérnych na lenalidomid (25 %) bol medián PFS 8,6 mesiaca v skupine s Kd oproti 6,6 mesiaca v skupine s Vd (HR = 0,80; 95 % CI: 0,57; 1,11), ORR bola 61,9 % oproti 54,9 %.

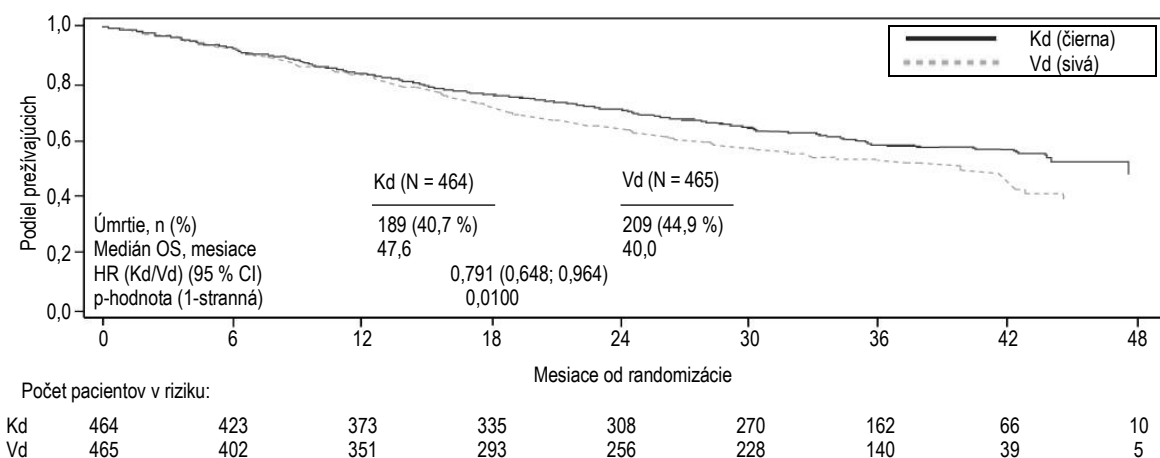
Obrázok 3. Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie ochorenia stanoveného IRC (populácia s liečebným zámerom, ITT (intent-to-treat)) v štúdií 2011-003



Kd = Kyprolis a dexametazón; Vd = bortezomib a dexametazón; PFS = prežívanie bez progresie ochorenia; HR = pomer rizík; CI = interval spoľahlivosti

Vopred plánovaná druhá predbežná analýza OS sa vykonala po 189 prípadoch úmrtí v skupine Kd a po 209 prípadoch úmrtí v skupine Vd. V čase analýzy bolo zaznamenaných 80 % cieľových udalostí. Medián sledovania bol približne 37 mesiacov. Štatisticky významná výhoda v OS bola pozorovaná u pacientov v skupine s Kd v porovnaní s pacientmi v skupine Vd (HR = 0,791; 95 % CI: 0,65; 0,96; p-hodnota = 0,010) (pozri obrázok 4).

Obrázok 4. Kaplanova-Meierova krivka údajov o celkovom prežívaní v štúdií 2011-003 zameranej na relabujúci mnohopočetný myelóm



Kd = Kyprolis a dexametazón; Vd = bortezomib a dexametazón; OS = celkové prežívanie; HR = pomer rizík; CI = interval spoľahlivosti

Kyprolis v kombinácii s daratumumabom a dexametazónom na liečbu pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom – štúdia 20160275 (CANDOR)

Bezpečnosť a účinnosť Kyprolisu bola hodnotená v randomizovanej otvorenej multicentrickej superioritnej štúdii fázy III s kombináciou Kyprolisu s daratumumabom a dexametazónom (KdD) oproti Kyprolisu s dexametazónom (Kd). Zaradených a randomizovaných v rámci randomizácie 2 : 1 bolo spolu 466 pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali 1 až 3 predchádzajúce línie liečby (312 v skupine s KdD a 154 v skupine s Kd).

V skupinách s KdD a Kd sa hodnotil Kyprolis v začiatkovej dávke 20 mg/m², ktorá bola zvýšená na 56 mg/m² v 8. deň 1. cyklu, podávaná dvakrát týždenne počas 3 zo 4 týždňov ako 30-minútová infúzia.

Zo skúšania boli vylúčení pacienti s nasledovnými diagnózami: známa stredne závažná alebo závažná perzistujúca astma v priebehu posledných 2 rokov, známa chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCOP) s FEV1 < 50 % predpokladaného normálu, aktívne kongestívne zlyhávanie srdca.

Demografické a východiskové charakteristiky boli vo všeobecnosti medzi týmito dvomi skupinami konzistentné, a to vrátane pohlavia (57,5 % mužov), rasy (78,5 % účastníkov bielej pleti), veku (64 rokov, rozsah: 29 – 84 rokov), predchádzajúcej liečby bortezomibom (90 %), refraktérnych na bortezomib (29 %), vysokorizikových genetických mutácií pozostávajúcich z genetických podtypov t(4; 14), t(14; 16) alebo delécie 17p (16 %) a genetických mutácií s neznámym rizikom, čo zahŕňalo účastníkov s výsledkami nevykonané, neúspešné alebo kvantitatívne nedostatočné (51 %). Menšia časť účastníkov bola vo veku ≥ 75 rokov v skupine s KdD (9,0 %) oproti skupine s Kd (14,3 %). Účastníci mali medián (rozsah) 2,0 (1 až 4) predchádzajúcich línií liečby. Vyššie percento účastníkov podstúpilo v minulosti transplantáciu v skupine s KdD (62,5 %) v porovnaní so skupinou s Kd (48,7 %). Iba jeden pacient v skupine KdD dostal predchádzajúcu monoklonálnu protilátkovú terapiu anti-CD38.

Výsledky primárnej analýzy štúdie 20160275 sú zhrnuté v tabuľke 9 a na obrázkoch 5 a 6.

Tabuľka 9. Súhrn účinnosti v štúdii 20160275 pri primárnej analýze

	Skupina s KdD (N = 312)	Skupina s Kd (N = 154)
Medián PFS v mesiacoch (95 % CI) ^a	NE (NE, NE)	15,8 (12,1; NE)
HR (95 % CI); jednostranná p-hodnota ^b	0,630 (0,464; 0,854); 0,0014	
ORR (%) (95 % CI) ^{a, c}	84,3 (79,8; 88,1)	74,7 (67,0; 81,3)
Kategória odpovede, n(%)		
N s odpoveďou	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)
Pomer pravdepodobnosti	1,925 (1,184; 3,129)	
Jednostranná p-hodnota ^b	0,0040	
MRD[-]CR po 12 mesiacoch	12,5 (9,0; 16,7)	1,3 (0,2; 4,6)
Pomer pravdepodobnosti	11,329 (2,703; 47,476)	
Jednostranná p-hodnota ^b	< 0,0001	

KdD = Kyprolis s dexametazónom a daratumumabom; Kd = Kyprolis a dexametazón; CI = interval spoľahlivosti; NE = nestanoviteľné; HR = pomer rizík; ORR = celková miera odpovede; CR = kompletná odpoveď; VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď; MRD[-]CR = kompletná odpoveď s negatívnou (alebo žiadnou) minimálnou reziduálnou chorobou.

^a. Tieto koncové ukazovatele stanovila nezávislá hodnotiaca komisia na základe kritérií odpovede IMWG.

^b. Štatisticky signifikantné

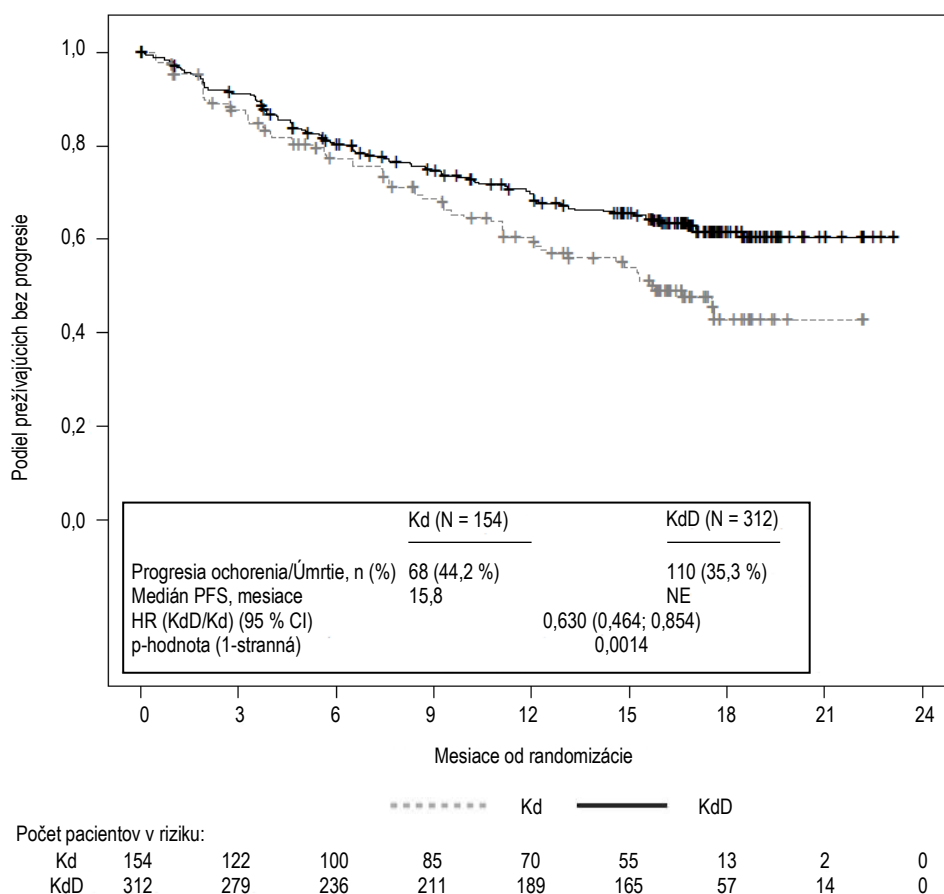
^c. Celková odpoveď je definovaná ako dosiahnutie najlepšej celkovej odpovede PR, VGPR, CR alebo lepšia. Uzavretie údajov pre primárnu analýzu: 14. júla 2019

V čase primárnej analýzy PFS skúšanie preukázalo zlepšenie v rámci PFS v skupine s KdD v porovnaní so skupinou s Kd (pomer rizík [HR] = 0,630; 95 % CI: 0,464; 0,854; $p = 0,0014$), čo predstavuje 37 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia u pacientov liečených pomocou KdD. Medián PFS pre skupinu s KdD bol nestanoviteľný a pre skupinu s Kd bol 15,8 mesiaca.

U pacientov, ktorí v minulosti dostávali lenalidomid (42,3 %), bol medián PFS pre skupinu s KdD nestanoviteľný oproti 12,1 mesiaca pre skupinu s Kd (HR = 0,52; 95 % CI: 0,34; 0,80), ORR bola 78,9 % oproti 74,3 % (OR = 1,29; 95 % CI: 0,65; 2,54) a MRD[-]CR po 12 mesiacoch bola 11,4 % oproti 0,0 % (OR = NE, 95 % CI: NE, NE). U pacientov refraktérnych na lenalidomid (33 %) bol medián PFS pre skupinu s KdD nestanoviteľný oproti 11,1 mesiaca pre skupinu s Kd (HR = 0,45; 95 % CI: 0,28; 0,74), ORR bola 79,8 % oproti 72,7 % (OR = 1,48; 95 % CI: 0,69; 3,20) a MRD[-]CR po 12 mesiacoch 13,1 % oproti 0,0 % (OR = NE, 95 % CI: NE, NE).

V prípade starších pacientov (≥ 75 rokov) sú k dispozícii obmedzené údaje. Celkovo bolo do štúdie 20160275 zaradených 43 pacientov vo veku nad 75 rokov (25 pacientov v skupine s KdD a 18 pacientov v skupine s Kd). V rámci PFS bola pozorovaná HR 1,459 (95 % CI: 0,504; 4,223). Riziko fatálnych nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou bolo vyššie v prípade účastníkov vo veku ≥ 65 rokov (pozri časť 4.8). KdD sa má u pacientov vo veku ≥ 75 rokov používať opatrne po dôkladnom zvážení potenciálneho prínosu/rizika v jednotlivých prípadoch.

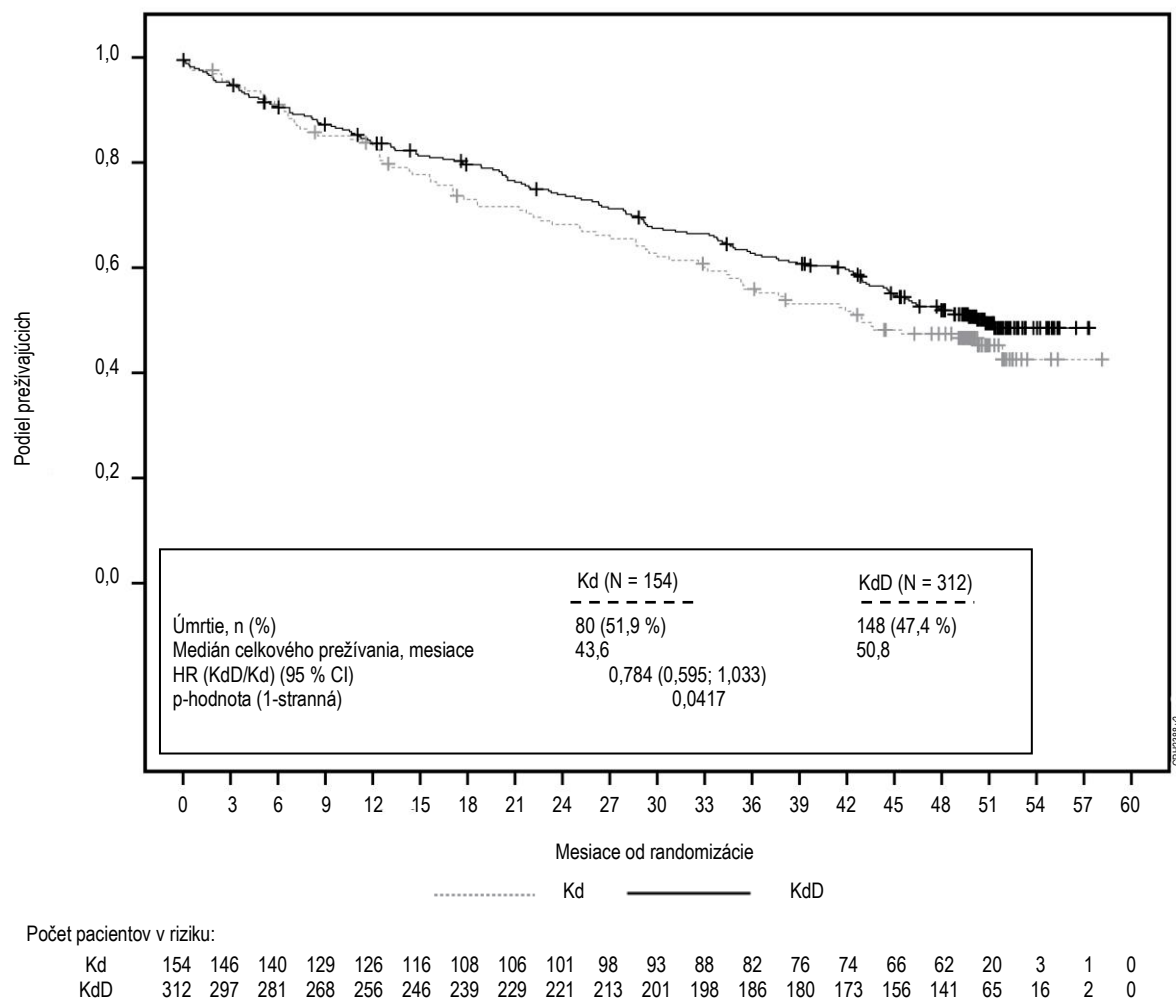
Obrázok 5. Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie ochorenia (populácia s liečebným zámerom) stanoveného podľa IRC štúdie 20160275



ORR bola 84,3 % pre pacientov v skupine s KdD a 74,7 % v skupine s Kd (pozri tabuľku 9). Medián trvania odpovede bol pre skupinu s KdD nestanoviteľný a pre skupinu s Kd bol 16,6 mesiaca (13,9; NE). Medián času odpovede bol 1,0 (1, 14) mesiaca pre skupinu s KdD a 1,0 (1, 10) mesiaca pre skupinu s Kd.

V čase finálnej analýzy zomrelo 148 účastníkov (47,4 %) v skupine s KdD a 80 účastníkov (51,9 %) v skupine s Kd. Medián OS (95 % CI) bol 50,8 (44,7; NE) mesiaca v skupine s KdD a 43,6 (35,3; NE) mesiaca v skupine s Kd, s HR (KdD/Kd) 0,784 (95 % CI: 0,595; 1,033; jednostranná p-hodnota = 0,0417). Táto jednostranná p-hodnota nespĺňala štatistickú významnosť na úrovni 0,021 pre túto finálnu analýzu. Medián času sledovania bol 50,6 mesiaca v skupine s KdD a 50,1 mesiaca v skupine s Kd.

Obrázok 6. Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania v štúdiu 20160275



Monoterapia Kyprolisom u pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom

Pri monoterapii Kyprolisom u pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom sa získali ďalšie klinické skúsenosti. Štúdia PX-171-011 bola otvorená randomizovaná štúdia fázy 3 (n = 315; potrebná expozícia ≥ 3 predchádzajúcim liečbam). Pacienti zaradení do štúdie PX-171-011 boli pre zhoršenú funkciu orgánov a kostnej drene intenzívnejšie predliečení v porovnaní s pacientmi zaradenými v štúdiu PX-171-009. Štúdia PX-171-011 hodnotila monoterapiu Kyprolisom oproti kontrolnej skupine (kortikosteroidy a cyklofosfamid). Štúdia nesplnila svoj primárny koncový ukazovateľ účinnosti preukázať superioritu monoterapie Kyprolisom v celkovom prežívaní oproti skupine s aktívnym komparátorom (HR = 0,975 [95 % CI: 0,760; 1,249]). PX-171-003A1 bola štúdia fázy 2 s jednou skupinou (n = 266; potrebná expozícia ≥ 2 predchádzajúcim liečbam), ktorá podľa posúdenia nezávislou hodnotiacou komisiou (IRC) splnila svoj primárny koncový ukazovateľ účinnosti ORR (22,9 %).

Elektrofyziológia srdca

Hodnotenie možných účinkov karfilzomibu na funkciu srdca sa vykonalo na základe analyzovania troch opakovaných záznamov EKG za sebou u 154 pacientov s malignitami v pokročilom štádiu vrátane mnohopočetného myelómu, a to prostredníctvom centrálneho zaslepeného hodnotenia. Účinok karfilzomibu na srdcovú repolarizáciu s použitím QT intervalu s korekciou podľa Fridericia (interval QTcF) a analýza vzťahov koncentrácie a QTc nesvedčia o žiadnom jednoznačnom účinku súvisiacom s dávkou. Horná hranica jednostranného 95 % intervalu spoľahlivosti (CI) pre predpokladaný účinok na QTcF pri $C_{\max}$ bola 4,8 milisekúnd (ms). S korekciou podľa Bazetta (interval QTcB) horná hranica

jednostranného 95 % intervalu spoľahlivosti (CI) pre predpokladaný účinok na QTcB pri $C_{\max}$ bola 5,9 milisekúnd (ms).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Kyprolisom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s mnohopočetným myelómom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Hodnota $C_{\max}$ po 2- až 10-minútovej intravenózne infúzii 27 mg/m² bola 4 232 ng/ml a hodnota AUC bola 379 ng•hr/ml. Po opakovaných dávkach Kyprolisu 15 a 20 mg/m² boli systémová expozícia (AUC) a polčas podobné 1. a 15. alebo 16. deň 1. cyklu, čo naznačuje, že nedochádza k systémovej akumulácii karfilzomibu. Pri dávkach medzi 20 a 56 mg/m² sa pozoroval vzostup expozície závislý od dávky.

30-minútová infúzia viedla k podobnému polčasu a AUC, ale 2- až 3-násobne nižším hodnotám $C_{\max}$ v porovnaní s hodnotami pozorovanými pri 2- až 10-minútovej infúzii rovnakej dávky. Po 30-minútovej infúzii dávky 56 mg/m² bola hodnota AUC (948 ng•hr/ml) približne 2,5-násobne väčšia ako hodnota pozorovaná na úrovni 27 mg/m² a hodnota $C_{\max}$ (2 079 ng/ml) bola nižšia v porovnaní s hodnotou pri dávke 27 mg/m² počas 2- až 10-minútovej infúzie.

Distribúcia

Priemerný rovnovážny distribučný objem 20 mg/m² karfilzomibu bol 28 l. Pri testovaní *in vitro* sa väzba karfilzomibu na ľudské plazmatické proteíny pohybovala v priemere 97 % v rozmedzí koncentrácií 0,4 až 4 mikromóly.

Biotransformácia

Karfilzomib sa rýchlo a extenzívne metabolizoval. Predominantné metabolity, namerané v ľudskej plazme a moči a vytvorené *in vitro* ľudskými hepatocytmi, boli peptidové fragmenty a diol karfilzomibu, čo ukazuje na to, že hlavnými metabolickými cestami sú štiepenie peptidázy a hydrolýza epoxidu. V celkovom metabolizme karfilzomibu hrali mechanizmy sprostredkované cytochrómom P450 iba menšiu úlohu. Metabolity nemajú známu biologickú aktivitu.

Eliminácia

Po intravenóznom podaní dávok ≥ 15 mg/m² bol karfilzomib rýchlo odstránený zo systémového obehu s polčasom ≤ 1 hodina 1. deň 1. cyklu. Systémový klírens sa pohyboval od 151 do 263 l/hodina a prekročil prietok krvi v pečeni, čo naznačuje, že karfilzomib sa z väčšej časti vylučuje extrahepaticky. Karfilzomib sa eliminuje primárne metabolizmom s následnou exkréciou svojich metabolitov do moču.

Osobitné populácie

Populačné farmakokinetické analýzy naznačujú, že vek, pohlavie alebo rasa neovplyvňujú farmakokinetiku karfilzomibu.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetická štúdia hodnotila 33 pacientov s relabujúcimi alebo progresívnymi malignitami v pokročilom štádiu (solídne nádory; n = 31 alebo hematologické malignity; n = 2), ktorí mali normálnu funkciu pečene (bilirubín $\leq$ horná hranica normálnych hodnôt [ULN]);

aspartátaminotransferáza [AST] $\leq$ ULN, n = 10), miernu poruchu funkcie pečene (bilirubín $> 1 - 1,5 \times$ ULN alebo AST $>$ ULN, ale bilirubín $\leq$ ULN, n = 14) alebo stredne závažnú poruchu funkcie pečene (bilirubín $> 1,5 - 3 \times$ ULN; akákoľvek hodnota AST, n = 9). Farmakokinetika karfilzomibu sa neskúmala u pacientov so závažnou poruchu funkcie pečene (bilirubín $> 3 \times$ ULN a akákoľvek hodnota AST). Kyprolis ako monoterapia sa podával intravenózne počas 30 minút v dávke 20 mg/m² v 1. a 2. deň a v dávke 27 mg/m² v 8., 9., 15. a 16. deň 1. cyklu. Ak bola táto dávka tolerovaná, od 2. cyklu pacienti dostávali dávku 56 mg/m². Stav funkcie pečene na začiatku liečby nemal výrazný vplyv na celkovú systémovú expozíciu (AUC_{last}) karfilzomibu po podaní jednej dávky alebo opakovaných dávok (pomer geometrických priemerov v AUC_{last} pri dávke 27 mg/m² v 16. deň 1. cyklu pre miernu a stredne závažnú poruchu funkcie pečene oproti normálnej funkcii pečene bol 144,4 % a 126,1 %, v uvedenom poradí, a pri dávke 56 mg/m² v 1. deň 2. cyklu bol 144,7 % a 121,1 %). U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene na začiatku liečby, z ktorých všetci mali solídne nádory, bol však výskyt abnormalít funkcie pečene, nežiaducich udalostí ≥ 3 . stupeň a závažných nežiaducich udalostí vyšší v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika karfilzomibu sa skúmala v dvoch osobitných štúdiách zameraných na poruchu funkcie obličiek.

Prvá štúdia sa uskutočnila s 50 pacientmi s mnohopočetným myelómom s normálnou funkciou obličiek (CrCl > 80 ml/min, n = 12), miernou (CrCl 50 – 80 ml/min, n = 12), stredne závažnou (CrCl 30 – 49 ml/min, n = 10) a závažnou (CrCl < 30 ml/min, n = 8) poruchou funkcie obličiek a s dlhodobou dialyzovanými pacientmi (n = 8). Kyprolis ako monoterapia sa podával intravenózne počas 2 až 10 minút v dávkach do 20 mg/m². Farmakokinetické údaje sa zhromažďovali od pacientov po podaní dávky 15 mg/m² v 1. cykle a dávky 20 mg/m² v 2. cykle. Druhá štúdia sa uskutočnila s 23 pacientmi s relabujúcim mnohopočetným myelómom s klírensom kreatinínu ≥ 75 ml/min (n = 13) a pacientmi s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (end stage renal disease, ESRD) vyžadujúcimi dialýzu (n = 10). Farmakokinetické údaje sa zhromažďovali od pacientov po podaní dávky 27 mg/m² vo forme 30-minútovej infúzie v 16. deň 1. cyklu a po podaní dávky 56 mg/m² v 1. deň 2. cyklu.

Výsledky z oboch štúdií preukázali, že stav funkcie obličiek nemal výrazný vplyv na expozíciu karfilzomibu po podaní jednej dávky alebo opakovaných dávok. Pomer geometrických priemerov v AUC_{last} pri dávke 15 mg/m² v 1. deň 1. cyklu pre miernu, stredne závažnú a závažnú poruchu funkcie obličiek a dlhodobú dialýzu oproti normálnej funkcii obličiek bol 124,36 %, 111,07 %, 84,73 % a 121,72 %, v uvedenom poradí. Pomery geometrických priemerov v AUC_{last} pri dávke 27 mg/m² v 16. deň 1. cyklu a pri dávke 56 mg/m² v 1. deň 2. cyklu pre ESRD oproti normálnej funkcii obličiek boli 139,72 % a 132,75 %, v uvedenom poradí. V prvej štúdii sa metabolit M14, peptidový fragment a najpočetnejší cirkulujúci metabolit, zvýšil 2-násobne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, 3-násobne u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a 7-násobne u pacientov vyžadujúcich dialýzu (na základe AUC_{last}). V druhej štúdii boli expozície M14 väčšie (približne 4-násobné) u pacientov s ESRD ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Tento metabolit nemá žiadne známe biologické účinky. Závažné nežiaduce udalosti súvisiace so zhoršením funkcie obličiek boli častejšie u pacientov s dysfunkciou obličiek na začiatku liečby (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karfilzomib bol klastogénny v *in vitro* teste chromozómových aberácií v lymfocytoch periférnej krvi. Karfilzomib nebol mutagénny v *in vitro* teste bakteriálnej reverznej mutácie (Amesov test) a nebol klastogénny v *in vivo* analýze mikrojadier kostnej drene myší.

Pri opiciach, ktorým bol podaný jednorazový bolus intravenózne dávky karfilzomibu 3 mg/kg (ktorá zodpovedá 36 mg/m² a je podobná odporúčanej dávke 27 mg/m² u ľudí na základe BSA), sa vyskytla hypotenzia, zvýšená srdcová frekvencia a zvýšené hladiny troponínu T v sére. Opakované bolusové intravenózne podanie karfilzomibu v dávke ≥ 2 mg/kg/dávka potkanom a 2 mg/kg/dávka opiciam

v dávkovacích schémach podobných dávkovacím schémam v klinickom využití viedli k mortalite v dôsledku toxicít vyskytujúcich sa v kardiovaskulárnom (zlyhanie srdca, fibróza srdca, hromadenie perikardiálnej tekutiny, srdcové krvácanie/degenerácia), gastrointestinálnom (nekróza/hemorágia), renálnom (glomerulonefropatia, tubulárna nekróza, dysfunkcia) a pľúcnom (hemorágia/zápal) systéme. Dávka 2 mg/kg/dávka pri potkanoch predstavuje približne polovicu odporúčanej dávky 27 mg/m² u ľudí na základe BSA. Najvyššia dávka s nezávažnou toxicitou 0,5 mg/kg podaná opiciam mala za následok intersticiálny zápal obličky spolu s miernou glomerulopatiou a miernym zápalom srdca. Tieto zistenia boli hlásené pri dávke 6 mg/m², ktorá je nižšia ako odporúčaná dávka 27 mg/m² u ľudí.

Štúdie fertility s karfilzomibom sa neuskutočnili. Počas 28-dňových štúdií toxicity s podaním opakovanej dávky potkanom a opiciam alebo v štúdiách chronickej toxicity trvajúcich 6 mesiacov pri potkanoch a 9 mesiacov pri opiciach neboli zaznamenané žiadne účinky na reprodukčné tkanivo. Karfilzomib spôsobil embryonálnu/fetálnu toxicitu pri gravidných králikoch v dávkach, ktoré boli nižšie ako u pacientov dostávajúcich odporúčanú dávku. Karfilzomib podávaný gravidným potkanom počas obdobia organogenézy nebol teratogénny v dávkach do 2 mg/kg/deň, čo je približne polovica odporúčanej dávky 27 mg/m² u ľudí na základe BSA.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sodná soľ sulfobutyléter betadexu
bezvodá kyselina citrónová (E330)
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

Kyprolis prášok na infúzny roztok sa nesmie miešať s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

6.3 Čas použiteľnosti

Injekčná liekovka s práškom (neotvorená)

3 roky.

Rekonštituovaný roztok

Bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaných roztokov v injekčnej liekovke, injekčnej striekačke alebo v intravenóznom vaku po dobu 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 4 hodiny pri teplote 25 °C. Čas od rekonštitúcie po podanie nemá prekročiť 24 hodín.

Z mikrobiologického hľadiska sa má prípravok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dobu a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ a nemá byť dlhšia ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kyprolis 10 mg prášok na infúzny roztok

10 ml injekčná liekovka zo skla typu I uzatvorená elastomerickou zátkou laminovanou fluoropolymérom a hliníkovým tesnením so svetlomodým plastovým odklápacím viečkom.

Kyprolis 30 mg prášok na infúzny roztok

30 ml injekčná liekovka zo skla typu I uzatvorená elastomerickou zátkou laminovanou fluoropolymérom a hliníkovým tesnením s oranžovým plastovým odklápacím viečkom.

Kyprolis 60 mg prášok na infúzny roztok

50 ml injekčná liekovka zo skla typu I uzatvorená elastomerickou zátkou laminovanou fluoropolymérom a hliníkovým tesnením s purpurovočerveným plastovým odklápacím viečkom.

Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné opatrenia

Karfilzomib je cytotoxická látka. Z tohto dôvodu je počas zaobchádzania s Kyprolisom a jeho prípravy potrebné postupovať opatrne. Odporúča sa používať rukavice a ďalšie ochranné pomôcky.

Rekonštitúcia a príprava na intravenózne podanie

Injekčné liekovky s Kyprolisom neobsahujú žiadne antimikrobiálne konzervačné látky a sú určené iba na jedno použitie. Musia sa dodržiavať vhodné aseptické techniky.

Rekonštituovaný roztok obsahuje karfilzomib v koncentrácii 2 mg/ml. Pred rekonštitúciou si prečítajte celé pokyny na prípravu:

1. Vypočítajte potrebnú dávku (mg/m²) a počet injekčných liekoviek Kyprolisu podľa BSA pacienta na začiatku liečby. Pacienti s BSA väčšou ako 2,2 m² majú dostať dávku na základe BSA 2,2 m². Pri zmenách hmotnosti ≤ 20 % netreba robiť úpravy dávky.
2. Injekčnú liekovku vyberte z chladničky tesne pred použitím.
3. Používajte len ihlu s hrúbkou 21 G (gauge) alebo viac (0,8 mm alebo menší vonkajší priemer ihly) na aseptickú rekonštitúciu každej injekčnej liekovky pomalým injikovaním 5 ml (pri 10 mg injekčnej liekovke), 15 ml (pri 30 mg injekčnej liekovke) alebo 29 ml (pri 60 mg injekčnej liekovke) sterilnej vody na injekciu cez zátku. Roztok smerujte na VNÚTORNÚ STENU INJEKČNEJ LIEKOVKY, aby sa minimalizovala tvorba peny.
4. Injekčnou liekovkou jemne krúžte a/alebo ju pomaly prevracajte približne 1 minútu alebo do úplného rozpustenia. NETRASTE. Ak sa vytvorí pena, nechajte roztok v injekčnej liekovke v pokoji, kým pena nezmizne (približne 5 minút) a roztok sa nevyčíri.
5. Roztok pred podávaním vizuálne skontrolujte z hľadiska prítomnosti častíc a zmeny farby. Rekonštituovaný prípravok má byť číry, bezfarebný až žltkastý roztok a nesmie sa podať, ak sa spozoruje zmena farby alebo prítomnosť častíc.
6. Nespotrebovaný zvyšok, ktorý ostal v injekčnej liekovke, zlikvidujte.

7. Kyprolis možno podávať priamo vo forme intravenózneho infúzie alebo alternatívne v intravenóznom vaku. Nepodávajte formou intravenózneho injekcie push ani bolus.
8. Pri podávaní z intravenózneho vaku používajte len ihlu s hrúbkou 21 G (gauge) alebo viac (0,8 mm alebo menší vonkajší priemer ihly) na odobratie vypočítanej dávky z injekčnej liekovky a dávku naředte v 50 alebo 100 ml intravenóznom vaku obsahujúcom 5 % injekčný roztok glukózy.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. novembra 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. júna 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Kyprolis 10 mg prášok na infúzny roztok
karfilzomib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg karfilzomibu.
Po rekonštitúcii 1 ml roztoku obsahuje 2 mg karfilzomibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sodná soľ sulfobutyléter betadexu, bezvodá kyselina citrónová (E330), hydroxid sodný. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok.
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie.
Iba na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1060/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU

Kyprolis 10 mg prášok na infúzny roztok
karfilzomib
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

10 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Kyprolis 30 mg prášok na infúzny roztok
karfilzomib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 30 mg karfilzomibu.
Po rekonštitúcii 1 ml roztoku obsahuje 2 mg karfilzomibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sodná soľ sulfobutyléter betadexu, bezvodá kyselina citrónová (E330), hydroxid sodný. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok.

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie.

Iba na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1060/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU

Kyprolis 30 mg prášok na infúzny roztok
karfilzomib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 30 mg karfilzomibu.
Po rekonštitúcii 1 ml roztoku obsahuje 2 mg karfilzomibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Sodná soľ sulfobutyléter betadexu, bezvodá kyselina citrónová (E330), hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie.
Iba na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1060/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Kyprolis 60 mg prášok na infúzny roztok
karfilzomib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 60 mg karfilzomibu.
Po rekonštitúcii 1 ml roztoku obsahuje 2 mg karfilzomibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Sodná soľ sulfobutyléter betadexu, bezvodá kyselina citrónová (E330), hydroxid sodný. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok.
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie.
Iba na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1060/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU

Kyprolis 60 mg prášok na infúzny roztok
karfilzomib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 60 mg karfilzomibu.
Po rekonštitúcii 1 ml roztoku obsahuje 2 mg karfilzomibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Sodná soľ sulfobutyléter betadexu, bezvodá kyselina citrónová (E330), hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie.
Iba na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1060/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzat' informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Kyprolis 10 mg prášok na infúzny roztok
Kyprolis 30 mg prášok na infúzny roztok
Kyprolis 60 mg prášok na infúzny roztok
karfilzomib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Kyprolis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Kyprolis
3. Ako používať Kyprolis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kyprolis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kyprolis a na čo sa používa

Kyprolis je liek, ktorý obsahuje liečivo karfilzomib.

Karfilzomib účinkuje tak, že blokuje proteazóm. Proteazóm je systém vnútri buniek, ktorý rozkladá poškodené alebo už nepotrebné bielkoviny. Tým, že Kyprolis zabraňuje rozkladu bielkovín v nádorových bunkách, ktoré pravdepodobnejšie obsahujú viac abnormálnych bielkovín, zapríčiňuje odumieranie nádorových buniek.

Kyprolis sa používa na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí absolvovali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu tohto ochorenia. Mnohopočetný myelóm je nádorové ochorenie plazmatických buniek (druh bielych krviniek).

Kyprolis vám bude podaný spolu s daratumumabom a dexametazónom, lenalidomidom a dexametazónom alebo iba s dexametazónom. Daratumumab, lenalidomid a dexametazón sú ďalšie lieky používané na liečbu mnohopočetného myelómu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Kyprolis

Váš lekár vás vyšetří a posúdi vašu úplnú zdravotnú anamnézu. Počas liečby budete dôkladne sledovaný. Pred začatím a počas liečby Kyprolisom podstúpíte vyšetrenie krvi. Toto vyšetrenie slúži na kontrolu, či máte dostatok krviniek a či vaša pečeň a obličky správne fungujú. Váš lekár alebo zdravotná sestra budú kontrolovať, či dostávate dostatok tekutín.

Musíte si prečítať písomné informácie pre používateľa všetkých liekov, ktoré užívate spolu s Kyprolisom, aby ste sa dozvedeli informácie vzťahujúce sa na príslušné lieky.

Nepoužívajte Kyprolis, ak ste alergický na karfilzomib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Porad'te sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou pred používaním Kyprolisu, ak sa vás týka niektorá z ďalej uvedených zdravotných ťažkostí. Na kontrolu, či vaše srdce, obličky a pečeň správne fungujú, budete možno potrebovať ďalšie vyšetrenia.

- Srdcové ťažkosti vrátane bolesti na hrudi (angina pectoris), srdcového infarktu, nepravidelnej srdcovej činnosti, vysokého krvného tlaku v anamnéze alebo užívanie lieku na srdce v minulosti.
- Pľúcne ťažkosti vrátane dýchavičnosti v pokoji alebo počas činnosti (dyspnoe) v anamnéze.
- Ťažkosti s obličkami vrátane zlyhania obličiek alebo liečba dialýzou v minulosti.
- Ťažkosti s pečeňou vrátane žltacky, stukovatenia pečene v anamnéze alebo oznámenie od lekára v minulosti, že vaša pečeň nefunguje správne.
- Nezvyčajné krvácanie vrátane ľahkej tvorby podliatin, krvácanie po poranení, napríklad porezaní, ktoré trvá dlhšie ako zvyčajne; alebo vnútorné krvácanie, ako je vykašliavanie krvi, vracanie krvi, tmavá dechtovitá stolica alebo jasnočervená krv vo vašej stolici; alebo krvácanie do mozgu vedúce k náhle necitlivosti alebo ochrnutiu na jednej strane tváre, nôh alebo rúk, náhle silné bolesti hlavy, zhoršené videnie, ťažkosti pri hovorení alebo sťažené prehĺtanie. Toto môže naznačovať, že máte nízky počet krvných doštičiek (buniek, ktoré krvi pomáhajú zrážať sa).
- Krvné zrazeniny vo vašich žilách v anamnéze.
- Bolesť alebo opuch nohy alebo ruky (čo by mohol byť príznak krvných zrazenín v hlbokých žilách nohy alebo ruky), bolesť hrudníka alebo dýchavičnosť (čo môže byť príznakom krvných zrazenín v pľúcach).
- Nejaké iné závažné ochorenie, pre ktoré ste boli hospitalizovaný alebo užívali nejaké lieky.

Zdravotné ťažkosti, na ktoré si musíte dávať pozor

Počas používania Kyprolisu si musíte dávať pozor na niektoré príznaky, aby ste znížili riziko akýchkoľvek problémov. Kyprolis môže zhoršiť niektoré zdravotné ťažkosti alebo spôsobiť závažné vedľajšie účinky, ktoré môžu byť smrteľné, ako sú srdcové ťažkosti, pľúcne ťažkosti, ťažkosti s obličkami, syndróm z rozpadu nádoru (život ohrozujúci stav, ktorý nastane vtedy, keď sa nádorové bunky rozpadnú a svoj obsah uvoľnia do krvného obehu), reakcie na infúziu Kyprolisu, nezvyčajná tvorba podliatin alebo krvácanie (vrátane vnútorného krvácania), krvné zrazeniny vo vašich žilách, ťažkosti s pečeňou, niektoré krvné ochorenia alebo neurologické ochorenie známe ako PRES. Pozrite „Zdravotné ťažkosti, na ktoré si musíte dávať pozor“ v časti 4.

Ak ste niekedy mali alebo by ste teraz mohli mať infekciu hepatitídy B, povedzte to svojmu lekárovi. Je to preto, lebo tento liek môže spôsobiť opätovnú aktiváciu vírusu hepatitídy B. Váš lekár bude pred, počas a nejaký čas aj po liečbe týmto liekom kontrolovať prejavy tejto infekcie. Ak na sebe spozorujete zhoršujúcu sa vyčerpanosť alebo žltnutie pokožky či bielej časti vo svojich očiach, bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.

Kedykoľvek počas liečby alebo po nej bezodkladne informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak: sa u vás objaví rozmazané videnie, strata videnia alebo zdvojené videnie, ťažkosti s rečou, slabosť v ruke alebo nohe, zmeny v spôsobe chôdze alebo problémy s rovnováhou, trvalá necitlivosť, znížená citlivosť alebo strata citlivosti, strata pamäti alebo zmätenosť. Môžu to byť všetky príznaky vážneho a potenciálne smrteľného mozgového ochorenia známeho ako progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). Ak ste mali tieto príznaky pred liečbou karfilzomibom, oznámte svojmu lekárovi akúkoľvek zmenu v týchto príznakoch.

Iné lieky a Kyprolis

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Týka sa to aj všetkých liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, ako sú vitamíny alebo rastlinné liečivé prípravky.

Oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak užívate lieky na zabránenie otehotneniu, ako sú perorálne antikoncepčné prostriedky alebo iná hormonálna antikoncepcia, pretože nemusia byť vhodné na užívanie s Kyprolisom.

Tehotenstvo a dojčenie

Ženy používajúce Kyprolis

Nepoužívajte Kyprolis, ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť. Liečba Kyprolisom sa u tehotných žien nehodnotila. Aby ste neotehotneli, počas používania Kyprolisu a 30 dní po ukončení liečby používajte vhodnú metódu antikoncepcie. So svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou by ste sa mali porozprávať o vhodných antikoncepčných metódach.

Ak počas používania Kyprolisu otehotníte, okamžite o tom informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Nepoužívajte Kyprolis, ak dojčíte. Nie je známe, či Kyprolis prechádza do materského mlieka.

Očakáva sa škodlivý účinok lenalidomidu na nenarodené dieťa. Pretože Kyprolis sa podáva v kombinácii s lenalidomidom, musíte dodržiavať Program na prevenciu tehotenstva (pozrite informácie o prevencii gravidity v písomnej informácii pre lenalidomid a porozprávajte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou).

Muži používajúci Kyprolis

Pri používaní Kyprolisu a 90 dní po ukončení liečby musíte používať kondóm, aj keď je vaša partnerka tehotná.

Ak vaša partnerka otehotnie, zatiaľ čo používate Kyprolis alebo počas 90 dní od ukončenia liečby, okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas liečby Kyprolisom sa u vás môže vyskytnúť únava, závrat, mdloby a/alebo pokles krvného tlaku. Môže to oslabiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak máte tieto príznaky, neved'te vozidlo ani neobsluhujte stroje.

Kyprolis obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 37 mg sodíka na 10 mg liekovku. To sa rovná 1,9 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tento liek obsahuje 109 mg sodíka na 30 mg liekovku. To sa rovná 5,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tento liek obsahuje 216 mg sodíka na 60 mg liekovku. To sa rovná 11 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Kyprolis obsahuje cyklodextrín

Tento liek obsahuje 500 mg cyklodextrínu (sodná soľ sulfobutyléter betadexu) na 10 mg liekovku. To sa rovná 88 mg/kg pre 70 kg dospelú osobu.

Tento liek obsahuje 1 500 mg cyklodextrínu (sodná soľ sulfobutyléter betadexu) na 30 mg liekovku. To sa rovná 88 mg/kg pre 70 kg dospelú osobu.

Tento liek obsahuje 3 000 mg cyklodextrínu (sodná soľ sulfobutyléter betadexu) na 60 mg liekovku. To sa rovná 88 mg/kg pre 70 kg dospelú osobu.

3. Ako používať Kyprolis

Kyprolis vám podá lekár alebo zdravotná sestra. Dávka sa vypočíta na základe vašej výšky a hmotnosti (plocha povrchu tela). Váš lekár alebo zdravotná sestra určia dávku Kyprolisu, ktorú dostanete.

Kyprolis bude podávaný infúziou do žily. Infúzia môže trvať až 30 minút. Kyprolis sa podáva 2 dni za sebou každý týždeň po dobu 3 týždňov, za ktorými nasleduje jeden týždeň bez liečby.

Každé 28-dňové obdobie je jeden liečebný cyklus. Znamená to, že Kyprolis vám bude podaný 1., 2., 8., 9., 15. a 16. deň každého 28-dňového cyklu. Dávky v 8. a 9. deň každého cyklu nebudú podané od 13. cyklu a ďalších, ak ste liečený Kyprolisom v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom.

Väčšina pacientov bude dostávať liečbu, kým sa ich ochorenie nezlepší alebo nestabilizuje. Liečbu Kyprolisom však možno ukončiť aj vtedy, ak sa u vás objavia vedľajšie účinky, ktoré nemožno zvládnuť.

Spolu s Kyprolisom dostanete buď lenalidomid a dexametazón, daratumumab a dexametazón, alebo iba dexametazón. Možno dostanete aj iné lieky.

Ak použijete viac Kyprolisu, ako máte

Pretože tento liek podáva lekár alebo zdravotná sestra, nie je pravdepodobné, že ho dostanete priveľa. Ak však predsa dostanete priveľa Kyprolisu, váš lekár vás bude sledovať z hľadiska výskytu vedľajších účinkov.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Zdravotné ťažkosti, na ktoré si musíte dávať pozor

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z týchto príznakov:

- Bolest' na hrudi, dýchavičnosť alebo ak máte opuchnuté nohy, čo môžu byť príznaky srdcových ťažkostí.
- Ťažkosti s dýchaním vrátane dýchavičnosti v pokoji alebo počas činnosti alebo kašeľ (dyspnoe), zrýchlený dych, pocit, akoby ste sa nemohli dostatočne nadýchnuť, sipot alebo kašeľ, čo môžu byť prejavy poškodenia pľúc.
- Veľmi vysoký krvný tlak, závažná bolesť na hrudi, závažná bolesť hlavy, zmätenosť, rozmazané videnie, nevoľnosť a vracanie alebo silná úzkosť, čo môžu byť prejavy ochorenia známeho ako hypertenzná kríza.
- Dýchavičnosť počas každodenných činností alebo v pokoji, nepravidelná srdcová činnosť, veľmi rýchly tep, vyčerpanosť, závrat a záchvaty mdlôb, čo môžu byť prejavy ochorenia známeho ako pľúcna hypertenzia.
- Opuchnuté členky, nohy alebo ruky, strata chuti do jedenia, močenie s malým množstvom moču alebo nezvyčajné výsledky krvných vyšetrení, čo môžu byť príznaky ťažkostí s obličkami alebo zlyhania obličiek.

- Vedľajší účinok nazývaný syndróm z rozpadu nádoru, ktorý môže byť vyvolaný rýchlym rozpadom nádorových buniek a môže spôsobiť nepravidelnú srdcovú činnosť, zlyhanie obličiek alebo nezvyčajné výsledky krvných vyšetrení.
- Horúčka, triaška alebo zimnica, bolesť kĺbov, bolesť svalov, sčervenanie alebo opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, ktorý môže spôsobovať ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním (angioedém), slabosť, dýchavičnosť, nízky krvný tlak, mdloby, pomalá srdcová frekvencia, tlak na hrudníku alebo bolesť na hrudi sa môžu vyskytnúť ako reakcia na infúziu.
- Nezvyčajná tvorba podliatin alebo krvácanie, napríklad po porezaní, ktoré trvá dlhšie ako zvyčajne; alebo vnútorné krvácanie, ako je vykašliavanie krvi, vracanie krvi, tmavá dechtovitá stolica alebo jasnočervená krv vo vašej stolici; alebo krvácanie do mozgu vedúce k náhlejšej necitlivosti alebo ochrnutiu na jednej strane tváre, nôh alebo rúk, náhle silné bolesti hlavy, zhoršené videnie, ťažkosti pri hovorení alebo sťažené prehĺtanie.
- Bolesť alebo opuch nohy alebo ruky (čo by mohol byť príznak krvných zrazenín v hlbokých žilách nohy alebo ruky), bolesť hrudníka alebo dýchavičnosť (čo môže byť príznakom krvných zrazenín v pľúcach).
- Zožltnutie vašej pokožky a očí (žltáčka), bolesť alebo opuch brucha, nevoľnosť alebo vracanie, čo by mohli byť príznaky ťažkostí s pečeňou vrátane zlyhania pečene. Ak ste niekedy mali infekciu hepatitídy B, liečba týmto liekom môže spôsobiť opätovnú aktiváciu infekcie hepatitídy B.
- Krvácanie, tvorba podliatin, slabosť, zmätenosť, horúčka, nevoľnosť, vracanie a hnačka a akútne zlyhanie obličiek, čo môžu byť prejavy krvného ochorenia známeho ako trombotická mikroangiopatia.
- Bolesti hlavy, zmätenosť, záchvaty, strata videnia a vysoký krvný tlak (hypertenzia), čo môžu byť príznaky neurologického ochorenia známeho ako syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES).

Iné možné vedľajšie účinky

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Závažný zápal pľúc (pneumónia)
- Infekcia dýchacích ciest
- Nízky počet krvných doštičiek, čo môže spôsobiť ľahkú tvorbu podliatin alebo krvácanie (trombocytopénia)
- Nízky počet bielych krviniek, čo môže znížiť vašu schopnosť bojovať proti infekcii a môže byť sprevádzaný horúčkou
- Nízky počet červených krviniek (anémia), čo môže spôsobiť vyčerpanosť a únavu
- Zmeny vo výsledkoch krvných vyšetrení (znížená hladina draslíka v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi)
- Znížená chuť do jedla
- Problémy so spánkom (insomnia)
- Bolesť hlavy
- Necitlivosť, mravčenie alebo znížená citlivosť v rukách a/alebo nohách
- Závrat
- Vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- Dýchavičnosť
- Kašeľ
- Hnačka
- Nevoľnosť
- Zápcha
- Vracanie
- Bolesť žalúdka
- Bolesť chrbta
- Bolesť kĺbov
- Bolesť končatín, rúk alebo nôh
- Svalové kŕče

- Horúčka
- Triaška
- Opuch rúk, nôh alebo členkov
- Pocit slabosti
- Vyčerpanosť (únava)

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Reakcia na infúziu
- Zlyhanie srdca a srdcové ťažkosti vrátane zrýchlenej a nepravidelnej srdcovej činnosti alebo silného búšenia srdca
- Srdcový infarkt
- Ťažkosti s obličkami vrátane zlyhania obličiek
- Krvné zrazeniny v žilách (hlboká žilová trombóza)
- Pocit príveľkej horúčavy
- Krvná zrazenina v pľúcach
- Tekutina v pľúcach
- Sipot
- Závažná infekcia vrátane infekcie krvi (sepsa)
- Pľúcna infekcia
- Ťažkosti s pečeňou vrátane zvýšenej hladiny pečeňových enzýmov v krvi
- Príznaky podobné chrípke (chrípka)
- Reaktivácia vírusu ovčích kiahní (pásového oparu), ktorá môže spôsobiť kožnú vyrážku a bolesť (herpes zoster)
- Infekcia močových ciest (infekcia štruktúr, cez ktoré prechádza moč)
- Kašeľ, ktorý môžu sprevádzať napätie alebo bolesť v hrudníku, upchatý nos (bronchitída)
- Bolesť hrdla
- Zápal nosa a hrdla
- Nádcha, upchatý nos alebo kýchanie
- Vírusová infekcia
- Infekcia žalúdka a čriev (gastroenteritída)
- Krvácanie do žalúdka a čriev
- Zmeny v krvných vyšetreniach (znížené hladiny sodíka, horčíka, bielkovín, vápnika alebo fosfátu v krvi, zvýšené hladiny vápnika, kyseliny močovej, draslíka, bilirubínu, c-reaktívneho proteínu alebo cukru v krvi)
- Dehydratácia
- Úzkosť
- Pocit zmätenosti
- Rozmazané videnie
- Sivý zákal (katarakta)
- Nízky krvný tlak (hypotenzia)
- Krvácanie z nosa
- Zmeny hlasu alebo zachrípnutosť
- Poruchy trávenia
- Bolesť zubov
- Vyrážka
- Bolesť kostí, bolesť svalov, bolesť na hrudi
- Svalová slabosť
- Bolestivé svaly
- Svrbenie kože
- Sčervenanie kože
- Zvýšené potenie
- Bolesť
- Bolesť, opuch, podráždenie alebo nepríjemný pocit v mieste, kde ste dostali injekciu do žily

- Zvonenie v ušiach (tinnitus)
- Celkový pocit choroby alebo nepohodlia

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Krvácanie do pľúc
- Zápal hrubého čreva spôsobený baktériou nazývanou *Clostridium difficile*
- Alergická reakcia na Kyprolis
- Multiorgánové zlyhanie
- Znížený prietok krvi do srdca
- Krvácanie do mozgu
- Mozgová porážka (mŕtvica)
- Ťažkosti s dýchaním, rýchle dýchanie a/alebo končeka prstov a pery majú modrastý nádych (syndróm akútnej dychovej tiesne)
- Opuch obalu srdca (perikarditída), medzi príznaky patrí bolesť za hrudnou kosťou, ktorá sa niekedy šíri do krku a ramien, niekedy s horúčkou
- Nahromadenie tekutiny v obale srdca (perikardiálny výpotok), medzi príznaky patrí bolesť alebo tlak v hrudníku a dýchavičnosť
- Zablokovanie toku žlče z pečene (cholestáza), čo môže spôsobiť svrbenie kože, zožltnutie kože, veľmi tmavý moč a veľmi bledú stolicu
- Prederavenie (perforácia) tráviaceho systému
- Infekcia vyvolaná cytomegalovírusom
- Opätovná aktivácia infekcie hepatitídy B (vírusový zápal pečene)
- Zápal pankreasu (podžalúdkovej žľazy)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kyprolis

Kyprolis sa bude uchovávať v lekárni.

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte Kyprolis po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a na škatulke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituovaný prípravok má byť číry, bezfarebný až žltkastý roztok a nesmie sa podať, ak sa spozoruje zmena farby alebo prítomnosť častíc.

Kyprolis je iba na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kyprolis obsahuje

- Liečivo je karfilzomib. Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg, 30 mg alebo 60 mg karfilzomibu. Po rekonštitúcii 1 ml roztoku obsahuje 2 mg karfilzomibu.
- Ďalšie zložky sú sodná soľ sulfobutyléter betadexu, bezvodá kyselina citrónová (E330) a hydroxid sodný (pozri časť 2 „Kyprolis obsahuje sodík“).

Ako vyzerá Kyprolis a obsah balenia

Kyprolis sa dodáva v sklenenej injekčnej liekovke vo forme bieleho až sivobieleho prášku na infúzny roztok, ktorý sa pred použitím rekonštituuje (rozpustí). Rekonštituovaný roztok je číry, bezfarebný alebo žltkastý.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Výrobca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/FinlandAmgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB

Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited

Tel: +44 (0)1223 420305

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na rekonštitúciu a prípravu Kyprolisu prášok na infúzny roztok na intravenózne podanie

Karfilzomib je cytotoxická látka. Z tohto dôvodu je počas zaobchádzania s Kyprolisom a jeho prípravy potrebné postupovať opatrne. Odporúča sa používať rukavice a ďalšie ochranné pomôcky.

Injekčné liekovky s Kyprolisom neobsahujú žiadne antimikrobiálne konzervačné látky a sú určené iba na jedno použitie. Musia sa dodržiavať vhodné aseptické techniky.

Rekonštituovaný roztok obsahuje karfilzomib v koncentrácii 2 mg/ml. Pred rekonštitúciou si prečítajte celé pokyny na prípravu:

1. Vypočítajte potrebnú dávku (mg/m^2) a počet injekčných liekoviek Kyprolisu podľa BSA pacienta na začiatku liečby. Pacienti s BSA väčšou ako $2,2 \text{ m}^2$ majú dostať dávku na základe BSA $2,2 \text{ m}^2$. Pri zmenách hmotnosti $\leq 20 \%$ netreba robiť úpravy dávky.
2. Injekčnú liekovku vyberte z chladničky tesne pred použitím.
3. Používajte len ihlu s hrúbkou 21 G (gauge) alebo viac (0,8 mm alebo menší vonkajší priemer ihly) na aseptickú rekonštitúciu každej injekčnej liekovky pomalým injikovaním 5 ml (pri 10 mg injekčnej liekovke), 15 ml (pri 30 mg injekčnej liekovke) alebo 29 ml (pri 60 mg injekčnej liekovke) sterilnej vody na injekciu cez zátku. Roztok smerujte na VNÚTORNÚ STENU INJEKČNEJ LIEKOVKY, aby sa minimalizovala tvorba peny.
4. Injekčnou liekovkou jemne krúžte a/alebo ju pomaly prevracajte približne 1 minútu alebo do úplného rozpustenia. NETRASTE. Ak sa vytvorí pena, nechajte roztok v injekčnej liekovke v pokoji, kým pena nezmizne (približne 5 minút) a roztok sa nevyčíri.
5. Roztok pred podávaním vizuálne skontrolujte z hľadiska prítomnosti častíc a zmeny farby. Rekonštituovaný prípravok má byť číry, bezfarebný až žltkastý roztok a nesmie sa podať, ak sa spozoruje zmena farby alebo prítomnosť častíc.
6. Nespotrebovaný zvyšok, ktorý ostal v injekčnej liekovke, zlikvidujte.
7. Kyprolis možno podávať priamo vo forme intravenózne infúzie alebo alternatívne v intravenóznom vaku. Nepodávajte formou intravenózne injekcie push ani bolus.
8. Pri podávaní z intravenózneho vaku používajte len ihlu s hrúbkou 21 G (gauge) alebo viac (0,8 mm alebo menší vonkajší priemer ihly) na odobratie vypočítanej dávky z injekčnej liekovky a dávku naďte v 50 alebo 100 ml intravenóznom vaku obsahujúcom 5 % injekčný roztok glukózy.

Z mikrobiologického hľadiska sa má prípravok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dobu a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ a nemá byť dlhšia ako 24 hodín pri teplote $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.