

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kyprolis 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Kyprolis 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Kyprolis 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kyprolis 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Każda fiolka zawiera 10 mg karfilzomibu.

Kyprolis 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Każda fiolka zawiera 30 mg karfilzomibu.

Kyprolis 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Każda fiolka zawiera 60 mg karfilzomibu.

Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 2 mg karfilzomibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

W każdym mililitrze roztworu produktu leczniczego po rekonstytucji znajduje się 7 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Liofilizowany proszek barwy białej lub białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Kyprolis powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Pacjenci, u których pc. jest większe niż 2,2 m² powinni otrzymywać dawkę obliczoną dla pc. wynoszącego 2,2 m². Zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki.

Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

W przypadku użycia w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem Kyprolis jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia), patrz Tabela 1. Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia.

Kyprolis jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 27 mg/m² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg). Począwszy od 13. cyklu leczenia dawki produktu Kyprolis przewidziane w dniu 8. i 9. należy pominąć.

Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności.

Decyzję o prowadzeniu leczenia produktem Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłużej niż przez 18 cykli należy podjąć w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności karfilzomibu podawanego dłużej niż przez 18 cykli są ograniczone (patrz punkt 5.1).

W ramach leczenia skojarzonego z produktem Kyprolis podawany jest doustnie lenalidomid w dawce wynoszącej 25 mg w dniach 1.–21. oraz doustnie lub dożylnie deksametazon w dawce wynoszącej 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni. Należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie początkowej dawki lenalidomidu zgodnie z zaleceniami podanymi w aktualnej charakterystyce produktu leczniczego zawierającego lenalidomid, na przykład u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stwierdzonymi przed rozpoczęciem leczenia. Deksametazon należy podać w okresie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem produktu Kyprolis.

Tabela 1. Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem^a

	Cykl 1.										
	Tydzień 1.			Tydzień 2.			Tydzień 3.			Tydzień 4.	
	Dzień 1.	Dzień 2.	Dni 3.-7.	Dzień 8.	Dzień 9.	Dni 10.–14.	Dzień 15.	Dzień 16.	Dni 17.–21.	Dzień 22.	Dni 23.-28.
Kyprolis (mg/m² pc.)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Deksa- metazon (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenali- domid	25 mg na dobę									-	-
	Cykle 2.-12.										
	Tydzień 1.			Tydzień 2.			Tydzień 3.			Tydzień 4.	
	Dzień 1.	Dzień 2.	Dni 3.-7.	Dzień 8.	Dzień 9.	Dni 10.–14.	Dzień 15.	Dzień 16.	Dni 17.–21.	Dzień 22.	Dni 23.-28.
Kyprolis (mg/m² pc.)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Deksa- metazon (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenali- domid	25 mg na dobę									-	-
	Cykl 13. i następne										
	Tydzień 1.			Tydzień 2.			Tydzień 3.			Tydzień 4.	
	Dzień 1.	Dzień 2.	Dni 3.-7.	Dzień 8.	Dzień 9.	Dni 10.–14.	Dzień 15.	Dzień 16.	Dni 17.–21.	Dzień 22.	Dni 23.-28.
Kyprolis (mg/m² pc.)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Deksa- metazon (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenali- domid	25 mg na dobę									-	-

^a Czas trwania infuzji wynosi 10 minut i pozostaje stały w trakcie leczenia.

Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem

W przypadku użycia w skojarzeniu z deksametazonem Kyprolis jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dwa kolejne dni w każdym tygodniu przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia), patrz Tabela 2. Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia.

Kyprolis jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 56 mg/m² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 123 mg).

Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Podczas leczenia skojarzonego produktem Kyprolis z deksametazonem, deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg w 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., i 23. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni. Deksametazon należy podać w czasie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem produktu Kyprolis.

Tabela 2. Kyprolis w skojarzeniu tylko z deksametazonem^a

	Cykl 1.											
	Tydzień 1.			Tydzień 2.			Tydzień 3.			Tydzień 4.		
	Dzień 1.	Dzień 2.	Dni 3.-7.	Dzień 8.	Dzień 9.	Dni 10.-14.	Dzień 15.	Dzień 16.	Dni 17.-21.	Dzień 22.	Dzień 23.	Dni 24.-28.
Kyprolis (mg/m² pc.)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksa- metazon (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Cykl 2. i wszystkie następne											
	Tydzień 1.			Tydzień 2.			Tydzień 3.			Tydzień 4.		
	Dzień 1.	Dzień 2.	Dni 3.-7.	Dzień 8.	Dzień 9.	Dni 10.-14.	Dzień 15.	Dzień 16.	Dni 17.-21.	Dzień 22.	Dzień 23.	Dni 24.-28.
Kyprolis (mg/m² pc.)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksa- metazon (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a Czas trwania infuzji wynosi 30 minut i pozostaje stały w trakcie leczenia.

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze

U pacjentów leczonych produktem Kyprolis należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej w celu zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa półpaśca (patrz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych produktem Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem albo z lenalidomidem i deksametazonem zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej. Podstawą do niej powinna być ocena czynników ryzyka i stanu klinicznego pacjenta. W razie konieczności jednoczesnego podania innych produktów, na przykład profilaktycznego zastosowania środków zubożających, należy zapoznać się z informacjami podanymi w aktualnych wersjach charakterystyk produktów leczniczych zawierających lenalidomid i deksametazon.

Nawodnienie, kontrola równowagi wodno-elektrolitowej

Przed podaniem leku w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta. Dotyczy to zwłaszcza osób, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza lub nefrotoksyczności. Wszystkich pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów przeciążenia objętościowego, a podaż płynów należy dostosować indywidualnie do zapotrzebowania pacjenta. U pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia leczenia występuje niewydolność serca lub istnieje ryzyko rozwoju niewydolności serca, całkowitą objętość płynów można zmodyfikować odpowiednio do wskazań klinicznych (patrz punkt 4.4).

Zaleca się nawodnienie pacjenta zarówno płynami podawanymi doustnie (30 ml/kg mc. na dobę przez 48 godzin przed pierwszym dniem cyklu 1.), jak i drogą dożylną (250 ml do 500 ml odpowiedniego płynu dożylnego przed podaniem każdej dawki w cyklu 1.). W razie potrzeby, po podaniu produktu Kyprolis w 1. cyklu leczenia, należy dodatkowo podać od 250 ml do 500 ml płynów dożylnych. W następnych cyklach należy kontynuować nawadnianie pacjenta płynami podawanymi doustnie i (lub) dożylnie, stosownie do potrzeb.

W czasie leczenia produktem Kyprolis stężenie potasu w surowicy krwi należy kontrolować raz w miesiącu lub częściej w zależności od wskazań klinicznych, jak również w zależności od stężenia potasu oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia, a także od leczenia skojarzonego (np. produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko wystąpienia hipopotasemii) i chorób towarzyszących.

Zalecane zmiany dawki

Dawkę należy modyfikować w zależności od występowania toksyczności produktu Kyprolis. Zalecane postępowanie i zmiany dawki podano w Tabeli 3. Schemat zmniejszania dawki jest przedstawiony w Tabeli 4.

Tabela 3. Zmiany dawki w trakcie leczenia produktem Kyprolis

Hematologiczne objawy toksyczności	Zalecane postępowanie
<ul style="list-style-type: none"> Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$ (patrz punkt 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Należy przerwać dawkowanie <ul style="list-style-type: none"> Po powrocie do wartości $\geq 0,5 \times 10^9/l$ należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku następnych spadków $< 0,5 \times 10^9/l$ należy podjąć działania zalecone powyżej i, wznowiając leczenie produktem Kyprolis, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 1 rząd wielkości^a.
<ul style="list-style-type: none"> Gorączka neutropeniczna Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$ i temperatura mierzona w jamie ustnej $> 38,5^\circ C$ lub wynik dwóch kolejnych pomiarów wykonanych w ciągu 2 godzin $> 38,0^\circ C$ 	<ul style="list-style-type: none"> Należy przerwać dawkowanie. Jeśli bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych powróci do wartości początkowej, a gorączka ustąpi, należy wznowić leczenie tą samą dawką.
<ul style="list-style-type: none"> Liczba płytek krwi $< 10 \times 10^9/l$ lub oznaki krwawienia z trombocytopenią (patrz punkt 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Należy przerwać dawkowanie. <ul style="list-style-type: none"> Po powrocie liczby płytek do wartości $\geq 10 \times 10^9/l$ i (lub) opanowaniu krwawienia należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku następnych spadków $< 10 \times 10^9/l$ należy podjąć działania zalecone powyżej i, wznowiając leczenie produktem Kyprolis, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 1 rząd wielkości^a.
Pozahematologiczne objawy toksyczności (nefrotoksyczność)	Zalecane postępowanie
<ul style="list-style-type: none"> Stężenie kreatyniny w surowicy krwi równe lub większe niż dwukrotność wartości początkowej; lub Klirens kreatyniny $< 15 \text{ ml/min.}$ (albo zmniejszenie klirensu kreatyniny do $\leq 50\%$ wartości początkowej) lub konieczność wykonywania dializ (patrz punkt 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Należy przerwać dawkowanie i stale monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi lub klirens kreatyniny). <ul style="list-style-type: none"> Należy wznowić podawanie produktu Kyprolis po uzyskaniu poprawy czynności nerek w stopniu odpowiadającym 25% odchylenia od wartości początkowej; należy rozważyć wznowienie leczenia dawką zmniejszoną o 1 rząd wielkości^a. U pacjentów dializowanych, którzy stosują produkt Kyprolis, lek należy podać po zakończeniu sesji dializy.

Inne pozahematologiczne objawy toksyczności	Zalecane postępowanie
<ul style="list-style-type: none"> Wszystkie pozostałe pozahematologiczne objawy toksyczności stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Należy przerwać dawkowanie do czasu ustąpienia lub powrotu do stanu przed rozpoczęciem leczenia. Należy rozważyć wznowienie leczenia w następnym wyznaczonym cyklu dawką zmniejszoną o 1 rząd wielkości^a.

^a Schemat zmniejszania dawki, patrz Tabela 4

Tabela 4. Schemat zmniejszania dawki dla produktu Kyprolis

Schemat leczenia	Dawka produktu Kyprolis	Pierwsze zmniejszenie dawki produktu Kyprolis	Drugie zmniejszenie dawki produktu Kyprolis	Trzecie zmniejszenie dawki produktu Kyprolis
Kyprolis, lenalidomid i deksametazon	27 mg/m ² pc.	20 mg/m ² pc.	15 mg/m ² pc. ^a	—
Kyprolis i deksametazon	56 mg/m ² pc.	45 mg/m ² pc.	36 mg/m ² pc.	27 mg/m ² pc. ^a

Uwaga: Czas trwania infuzji produktu Kyprolis pozostaje niezmienny podczas zmniejszania dawki.

^a Jeżeli objawy nie ustąpią, należy przerwać leczenie produktem Kyprolis.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek byli włączeni do badań nad produktem Kyprolis stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem, ale byli wykluczeni z badań nad produktem Kyprolis stosowanym w skojarzeniu z lenalidomidem. Z tego względu dane dotyczące stosowania produktu Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów z klirensiem kreatyniny (ang. creatinine clearance, CrCL) < 50 ml/min. są ograniczone. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w momencie rozpoczęcia leczenia, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawki początkowej lenalidomidu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego zawierającego lenalidomid.

Modyfikacja dawki początkowej produktu Kyprolis, w oparciu o dostępne dane farmakokinetyczne, nie jest zalecana u pacjentów ze stwierdzonymi przed rozpoczęciem leczenia łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ani u pacjentów przewlekle dializowanych (patrz punkt 5.2). Jednak w badaniach klinicznych fazy 3., częstość występowania zdarzeń niepożądanych z powodu ostrej niewydolności nerek była wyższa u pacjentów z niższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia niż wśród pacjentów z wyższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia.

Czynność nerek należy ocenić na początku leczenia i kontrolować przynajmniej raz w miesiącu lub według uznanych zaleceń postępowania terapeutycznego, zwłaszcza u pacjentów z niską wartością klirensu kreatyniny (CrCL < 30 ml/min.). Odpowiednie modyfikacje dawki należy wprowadzić w zależności od występującej toksyczności (patrz Tabela 3). W przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min. na początku leczenia, dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania są ograniczone.

Ze względu na to, że klirens produktu Kyprolis podczas dializy nie był badany, produkt leczniczy należy podawać po procedurze dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zostali wyłączeni z badań nad produktem Kyprolis stosowanym w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z samym deksametazonem.

Nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki produktu Kyprolis u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych modyfikacja dawki początkowej nie jest zalecana u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednakże większa częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była zgłaszana u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby na początku leczenia w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkty 4.4 oraz 5.2). Enzymy wątrobowe i bilirubinę należy oznaczyć na początku leczenia, a następnie kontrolować raz w miesiącu w trakcie leczenia karfilzomibem, niezależnie od wartości początkowych, oraz należy wprowadzić odpowiednie modyfikacje dawki w zależności od występującej toksyczności (patrz Tabela 3). Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na bardzo ograniczone dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania w tej populacji.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ogólnie pewne działania niepożądane (w tym niewydolność serca) występowały w badaniach klinicznych z większą częstością u pacjentów w wieku ≥ 75 lat niż u osób w wieku < 75 lat (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kyprolis u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Kyprolis należy podawać dożylnie w postaci infuzji. Dawka 20/27 mg/m² pc. jest podawana przez 10 minut. Dawka 20/56 mg/m² pc. musi być podawana przez 30 minut.

Produktu Kyprolis nie należy podawać we wstrzyknięciu lub w bolusie.

Linie naczyniową do podawania wlewów dożylnych należy przepłukać fizjologicznym roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań bezpośrednio przed i po podaniu produktu Kyprolis.

Nie należy mieszać produktu Kyprolis ani nie podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Ponieważ Kyprolis jest stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z dodatkowymi przeciwwskazaniami wymienionymi w charakterystykach produktu leczniczego tych produktów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ Kyprolis jest stosowany w skojarzeniu z innymi produktami, przed rozpoczęciem leczenia produktem Kyprolis należy skonsultować charakterystyki produktu leczniczego tych produktów. W związku z tym, że Kyprolis może być stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem, należy zwrócić szczególną uwagę na informacje o testach ciążowych i wymaganiach dotyczących zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

Zaburzenia serca

Po podaniu produktu Kyprolis występowały nowe przypadki niewydolności serca lub nasilenia niewydolności serca (np. zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc, zmniejszenie frakcji wyrzutowej), niedokrwienia mięśnia sercowego i zawału mięśnia sercowego. Stwierdzono zgon pacjenta z powodu zatrzymania akcji serca następnego dnia po podaniu produktu Kyprolis i odnotowano śmiertelne przypadki niewydolności serca oraz zawału mięśnia sercowego.

Chociaż przed podaniem produktu w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta, wszystkich chorych należy obserwować w celu wykrycia przeciążenia objętościowego serca. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów, u których istnieje ryzyko rozwoju niewydolności serca. U pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia leczenia występuje niewydolność serca lub istnieje ryzyko rozwoju niewydolności serca, całkowitą objętość płynów można zmodyfikować odpowiednio do wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia incydentów sercowych stopnia 3. lub 4. należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu ich ustąpienia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia dawką zmniejszoną o 1 rząd wielkości na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkt 4.2).

Ryzyko wystąpienia niewydolności serca jest zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat). Do udziału w badaniach klinicznych nie kwalifikowano pacjentów z niewydolnością serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA (ang. New York Heart Association), po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego i z niekontrolowanymi farmakologicznie nieprawidłowymi zmianami przewodzenia impulsów w sercu. U tych pacjentów ryzyko rozwoju powikłań kardiologicznych jest zwiększone. U pacjentów z przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami niewydolności serca stopnia III lub IV wg klasyfikacji NYHA, po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego (w ciągu poprzednich 4 miesięcy) i z niekontrolowaną dławicą piersiową lub zaburzeniami rytmu serca, przed rozpoczęciem leczenia produktem Kyprolis należy przeprowadzić wszechstronną ocenę stanu zdrowia pacjenta. Ocena ta powinna być skoncentrowana na optymalizacji stanu pacjenta, a w szczególności kontrolowaniu ciśnienia krwi i przywróceniu równowagi płynów. Następnie należy zachować ostrożność w trakcie leczenia pacjentów i objąć ich ścisłym nadzorem.

Zmiany w zapisie elektrokardiograficznym

Podczas badań klinicznych odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT. Nie można wykluczyć wpływu produktu Kyprolis na wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 5.1).

Toksyczny wpływ na układ oddechowy

U pacjentów otrzymujących produkt Kyprolis występowały przypadki zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), ostra niewydolność oddechowa i ostre rozlane naciekowe zapalenie płuc, takie jak zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie płuc. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Należy przeprowadzić ocenę i przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu ustąpienia objawów, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie płucne

U pacjentów leczonych produktem Kyprolis zgłaszano przypadki nadciśnienia płucnego. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Należy przeprowadzić ocenę pacjenta zależnie od okoliczności. W przypadku stwierdzenia nadciśnienia płucnego należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu jego ustąpienia lub powrotu do stanu na początku leczenia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkt 4.2).

Duszność

U pacjentów leczonych produktem Kyprolis często zgłaszano występowanie duszności. Należy ocenić duszność, aby wykluczyć zaburzenia układu krążenia i oddechowego, w tym niewydolność serca i zespoły płucne. W przypadku stwierdzenia duszności stopnia 3. i 4. należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu jej ustąpienia lub powrotu do stanu początkowego, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Nadciśnienie

Podczas stosowania produktu Kyprolis obserwowano występowanie nadciśnienia, w tym przełomu nadciśnieniowego i stanu zagrożenia w przebiegu nadciśnienia. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Zalecane jest kontrolowanie nadciśnienia przed rozpoczęciem leczenia. U wszystkich pacjentów przyjmujących Kyprolis należy rutynowo przeprowadzać ocenę w celu wykrycia nadciśnienia i w razie potrzeby zastosować odpowiednie leczenie. Jeśli nadciśnienia nie można kontrolować, należy zmniejszyć dawkę produktu Kyprolis. W przypadku stwierdzenia przełomu nadciśnieniowego należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu jego ustąpienia lub powrotu do stanu na początku leczenia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkt 4.2).

Ostra niewydolność nerek

U osób otrzymujących produkt Kyprolis zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Przypadki ostrej niewydolności nerek zgłaszano częściej u chorych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego stosujących produkt Kyprolis w monoterapii. W badaniach klinicznych fazy 3., częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących ostrej niewydolności nerek była większa u pacjentów z niższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia niż wśród pacjentów z wyższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia. U większości pacjentów wartość klirensu kreatyniny była niezmienna w czasie. Przynajmniej raz w miesiącu lub według uznanych zaleceń postępowania terapeutycznego należy kontrolować czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z niską wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie leku (patrz punkt 4.2).

Zespół rozpadu guza

Wśród pacjentów otrzymujących Kyprolis zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome, TLS), w tym ze skutkiem śmiertelnym. Pacjentów z rozległymi zmianami nowotworowymi należy uważać za osoby, u których ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza jest zwiększone. Przed podaniem produktu Kyprolis w cyklu 1., a w razie potrzeby także w kolejnych cyklach, należy upewnić się, że pacjenci są dobrze nawodnieni (patrz punkt 4.2). U pacjentów, u których stwierdza się duże ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza, należy rozważyć podanie produktów obniżających stężenie kwasu moczowego. W trakcie leczenia pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów zespołu rozpadu guza (w tym oznaczaniem stężeń elektrolitów w surowicy krwi w regularnych odstępach) i w razie ich wystąpienia bezzwłocznie zastosować odpowiednie postępowanie. Podawanie produktu Kyprolis należy przerwać do czasu ustąpienia objawów zespołu rozpadu guza (patrz punkt 4.2).

Reakcje na wlew

U osób otrzymujących produkt Kyprolis zgłaszano występowanie reakcji na wlew, w tym reakcji groźnych dla życia. Do ich objawów można zaliczyć gorączkę, dreszcze, bóle stawów, bóle mięśni, zaczerwienienie twarzy, obrzęk twarzy, wymioty, osłabienie, duszność, niedociśnienie, omdlenie, uczucie ucisku w klatce piersiowej lub dławicę piersiową. Reakcje te mogą wystąpić bezpośrednio po podaniu lub przed upływem 24 godzin po podaniu produktu Kyprolis. Przed podaniem produktu

Kyprolis należy zastosować deksametazon w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew (patrz punkt 4.2).

Krwotok i małopłytkowość

U pacjentów leczonych produktem Kyprolis zgłaszano przypadki krwotoków (np. krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok płucny i krwotok wewnątrzczaszkowy), które były często związane z małopłytkowością. Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.8).

Kyprolis powoduje małopłytkowość, przy czym liczba płytek krwi jest najmniejsza w 8. lub 15. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni, a przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia zwiększa się ponownie do wartości na początku leczenia (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia produktem Kyprolis należy często kontrolować liczbę płytek krwi. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać dawkowanie leku (patrz punkt 4.2).

Zakrzepica żylna

U pacjentów otrzymujących Kyprolis zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, obejmujących zakrzepicę żył głębokich i zator tętnicy płucnej zakończony zgonem.

Należy ściśle monitorować pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka występowania choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków, które mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy (np. leki pobudzające erytropoezę lub hormonalna terapia zastępcza). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia takich objawów jak zadyszka, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, obrzęk lub ból kończyn górnych lub dolnych.

W zależności od indywidualnej oceny korzyści i ryzyka należy rozważyć stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Hepatotoksyczność

Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, w tym także śmiertelne. Kyprolis może spowodować zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi (patrz punkt 4.8). W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie leku (patrz punkt 4.2). Aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny należy oznaczyć na początku leczenia, a następnie kontrolować raz w miesiącu w trakcie leczenia karfilzomibem niezależnie od wartości na początku leczenia.

Mikroangiopatia zakrzepowa

Wśród pacjentów otrzymujących produkt Kyprolis zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej, w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) i zespołu hemolityczno-mocznicowego (ang. haemolytic uraemic syndrome, HUS). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów TTP/HUS. W razie podejrzenia TTP/HUS należy przerwać podawanie produktu Kyprolis i przeprowadzić ocenę pacjentów w celu ewentualnego występowania TTP/HUS. Po wykluczeniu TTP/HUS można wznowić leczenie produktem Kyprolis. Nie wiadomo, czy wznowienie leczenia produktem Kyprolis jest bezpieczne u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano TTP/HUS.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

Wśród osób otrzymujących Kyprolis zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES). PRES, nazywany wcześniej zespołem odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS), jest rzadkim zaburzeniem neurologicznym, które może objawiać się pod postacią drgawek, bólu głowy, letargu, splątania, utraty wzroku, zaburzeń świadomości oraz innych zaburzeń widzenia i neurologicznych z towarzyszącym nadciśnieniem. Rozpoznanie zespołu potwierdza się na podstawie wyników obrazowych badań neuroradiologicznych. W razie podejrzenia PRES należy przerwać podawanie produktu Kyprolis. Nie wiadomo, czy wznowienie leczenia produktem Kyprolis jest bezpieczne u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano PRES.

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym [i (lub) ich partnerzy] muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po jego zakończeniu. Mężczyźni muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu, jeśli ich partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.6). Karfilzomib może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,3 mmol (7 mg) sodu w mililitrze jego roztworu po rekonstytucji. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów wymagających diety niskosodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Karfilzomib jest metabolizowany głównie przez peptydazę i hydrolazę epoksydową, dlatego mało prawdopodobne jest, by jednocześnie stosowane inhibitory oraz induktory cytochromu P-450 wpływały na profil farmakokinetyczny karfilzomibu.

Z badań *in vitro* wynika, że karfilzomib nie indukuje aktywności ludzkich enzymów systemu CYP3A4 w hodowli ludzkich hepatocytów. W badaniu klinicznym przeprowadzonym z karfilzomibem w dawce 27 mg/m² pc. (2-10 minutowa infuzja), w którym zastosowano midazolam podawany doustnie w celu sprawdzenia interakcji związanych z CYP3A, wykazano, że jednocześnie podawany karfilzomib nie wpływa na farmakokinetykę midazolamu. W związku z tym uważa się, że karfilzomib nie będzie hamował metabolizmu substratów CYP3A4/5 i nie jest induktorem aktywności CYP3A4 u ludzi. Nie przeprowadzono badania z dawką 56 mg/m² pc. Jednakże nie wiadomo, czy karfilzomib w stężeniach terapeutycznych jest induktorem aktywności CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2B6. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z produktami będącymi substratami tych enzymów, takimi jak doustne środki antykoncepcyjne. Należy podjąć skuteczne działania w celu uniknięcia zajścia w ciążę (patrz punkt 4.6 i aktualna charakterystyka produktu leczniczego zawierającego lenalidomid), a jeśli pacjentka przyjmuje doustne środki antykoncepcyjne, należy zastosować alternatywne metody skutecznej antykoncepcji.

Karfilzomib nie hamuje aktywności CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 2D6 w warunkach *in vitro* i w związku z tym nie przypuszcza się, że wpłynie na poziom ekspozycji na produkty będące substratami tych enzymów.

Karfilzomib jest substratem glikoproteiny P (P-gp), ale nie białka oporności wielolekowej w raku piersi (ang. Breast Cancer Resistance Protein, BCRP). Jednak ze względu na to, że Kyprolis podawany jest dożylnie i jest w znacznym stopniu metabolizowany, wpływ inhibitorów lub induktorów P-gp albo BCRP na profil farmakokinetyczny karfilzomibu jest mało prawdopodobny. W warunkach *in vitro* karfilzomib w stężeniach mniejszych (3 μM) niż przewidywane w przypadku podawania dawek terapeutycznych hamuje o 25% transport digoksyny (substratu P-gp) poza komórkę. Należy zachować

ostrożność w przypadku stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z substratami P-gp (np. digoksyną, kolchicyną).

In vitro karfilzomib hamuje wychwyt wątrobowych białek transportowych OATP1B1 o 50% przy stężeniu 2,01 μM , natomiast nie wiadomo czy karfilzomib może hamować wychwyt innych białek transportowych OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 i BSEP na poziomie ogólnoustrojowym. Karfilzomib nie hamuje ludzkiego UGT2B7, ale hamuje ludzki UGT1A1 o 50% przy stężeniu 5,5 μM . Niemniej jednak, biorąc pod uwagę szybką eliminację karfilzomibu, a zwłaszcza gwałtowne zmniejszenie stężenia ogólnoustrojowego 5 minut po zakończeniu infuzji, ryzyko występowania klinicznie istotnych interakcji z substratami OATP1B1 i UGT1A1 jest prawdopodobnie niewielkie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym leczone produktem Kyprolis [i (lub) ich partnerzy] muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po jego zakończeniu.

Nie można wykluczyć, że w trakcie leczenia karfilzomibem skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych będzie zmniejszona (patrz punkt 4.5). Ponadto, ze względu na zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo - zatorowych w trakcie leczenia karfilzomibem, kobiety powinny unikać stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych związanych z ryzykiem zakrzepicy (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli pacjentka aktualnie stosuje doustne środki antykoncepcyjne lub antykoncepcję hormonalną, które są związane z ryzykiem zakrzepicy, należy zalecić jej zmianę na alternatywną metodę skutecznej antykoncepcji.

Mężczyźni muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu, jeśli ich partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje skutecznych metod antykoncepcji.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania karfilzomibu u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Na podstawie mechanizmu działania oraz wyników badań na zwierzętach ustalono, że Kyprolis podawany kobietom w ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód. Kyprolis nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że oczekiwane korzyści przeważają potencjalne ryzyko dla płodu. Jeśli Kyprolis stosowany jest u kobiety w ciąży lub jeśli podczas stosowania tego produktu kobieta zajdzie w ciążę, należy poinformować ją o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Lenalidomid jest strukturalnie zbliżony do talidomidu. Talidomid jest substancją o znanym działaniu teratogennym, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady rozwojowe u płodu. W przypadku przyjmowania lenalidomidu w czasie ciąży, można spodziewać się teratogennego wpływu leku u ludzi. Wszystkie pacjentki muszą spełnić warunki „Programu zapobiegania ciąży” określone dla lenalidomidu, chyba że w sposób wiarygodny można udowodnić, że kobieta jest niezdolna do urodzenia dzieci. Należy zapoznać się z aktualną charakterystyką produktu leczniczego zawierającego lenalidomid.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy karfilzomib lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. W oparciu o właściwości farmakokinetyczne, ryzyko dla karmionego piersią dziecka nie może zostać wykluczone. Z tego względu, jako środek ostrożności, karmienie piersią jest przeciwwskazane w czasie leczenia produktem Kyprolis i przez co najmniej 2 dni po jego zakończeniu.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności u zwierząt (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kyprolis wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

W badaniach klinicznych obserwowano takie objawy, jak zmęczenie, zawroty głowy, omdlenia, niewyraźne widzenie, senność i (lub) zmniejszenie ciśnienia krwi. Pacjentom leczonym produktem Kyprolis należy zalecić, aby powstrzymali się od prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia produktem Kyprolis, zalicza się: niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, chorobę śródmiąższową płuc, zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, ostrą niewydolność oddechową, nadciśnienie płucne, duszność, nadciśnienie w tym przełom nadciśnieniowy, ostre uszkodzenie nerek, zespół rozpadu guza, reakcję na infuzję, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok płucny, małopłytkowość, niewydolność wątroby, PRES, mikroangiopatię zakrzepową i TTP/HUS. W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis działania kardi toksyczne i duszność występowały zazwyczaj we wczesnej fazie leczenia (patrz punkt 4.4). Najczęściej występujące działania niepożądane (odnotowane u > 20% osób) to: niedokrwistość, zmęczenie, małopłytkowość, nudności, biegunka, gorączka, duszność, zakażenie dróg oddechowych, kaszel i neutropenia.

Po dawce początkowej karfilzomibu wynoszącej 20 mg/m² pc., dawka ta została zwiększona do 27 mg/m² pc. w badaniu PX-171-009 i do 56 mg/m² pc. w badaniu 2011-003 (patrz punkt 5.1). Porównanie krzyżowe działań niepożądanych mających miejsce w ramieniu z produktem Kyprolis i deksametazonem (Kd) badania 2011-003 z działaniami niepożadanymi z ramienia z produktem Kyprolis, lenalidomidem i deksametazonem (KRd) badania PX-171-009 sugeruje potencjalny związek z wielkością dawki następujących działań niepożądanych: niewydolność serca (Kd 8,2%; KRd 6,4%), duszność (Kd 30,9%; KRd 22,7%), nadciśnienie tętnicze krwi (Kd 25,9%; KRd 15,8%), oraz nadciśnienie płucne (Kd 1,3%; KRd 0,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania (Tabela 5.). Kategorie częstości występowania określono na podstawie wartości wskaźnika występowania podanego dla każdego rodzaju działań niepożądanych w zbiorczym zestawieniu danych z badań klinicznych (n = 2 944). W obrębie każdej grupy układów i narządów oraz kategorii częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5. Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc Zakażenie dróg oddechowych	Posocznica Zakażenie płuc Grypa Wirus półpaśca* Zakażenie dróg moczowych Zapalenie oskrzeli Zapalenie żołądka i jelit Zakażenie wirusowe Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła Zapalenie błony śluzowej nosa	Zapalenie jelita grubego spowodowane zakażeniem bakterią <i>Clostridium difficile</i>	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość na lek	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość Neutropenia Niedokrwistość Limfopenia Leukopenia	Gorączka neutropeniczna	HUS	TTP Mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia Hiperglikemia Zmniejszenie łaknienia	Odwodnienie Hiperkaliemia Hipomagnezemia Hiponatremia Hiperkalcemia Hipokalcemia Hipofosfatemia Hiperurykemia Hipoalbuminemia	TLS	
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność	Zaburzenia lękowe Splątanie		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Neuropatia obwodowa Bóle głowy	Parestezje Niedoczulica	Krwotok wewnątrzczaszkowy Incydenty naczyniowo-mózgowe	PRES
Zaburzenia oka		Zaćma Niewyraźne widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika		Szumy uszne		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
Zaburzenia serca		Niewydolność serca Zawał mięśnia sercowego Migotanie przedsionków Tachykardia Zmniejszenie frakcji wyrzutowej Kołatanie serca	Zatrzymanie akcji serca Niedokrwienie mięśnia sercowego Zapalenie osierdzia Wysięk osierdziowy	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Zakrzepica żył głębokich Niedociśnienie Zaczerwienienie twarzy	Przełom nadciśnieniowy Krwotok	Stan zagrożenia w przebiegu nadciśnienia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność Kaszel	Zatorowość płucna Obrzęk płuc Krwawienie z nosa Ból jamy ustnej i gardła Dysfonia Świszczący oddech Nadciśnienie płucne	ARDS Ostra niewydolność oddechowa Krwotok płucny Choroba śródmiąższowa płuc Zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty Biegunka Zaparcie Ból brzucha Nudności	Krwotok z przewodu pokarmowego Niestrawność Ból zęba	Perforacja przewodu pokarmowego	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Hiperbilirubinemia	Niewydolność wątroby Cholestaza	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd Rumień Nadmierna potliwość		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców Bóle stawów Ból kończyny Skurcze mięśni	Ból kostno-mięśniowy Ból kostno-mięśniowy w obrębie klatki piersiowej Ból kości Ból mięśni Osłabienie siły mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Ostre uszkodzenie nerek Niewydolność nerek Zaburzenia czynności nerek Zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Obrzęk obwodowy Osłabienie Zmęczenie Dreszcze	Ból w klatce piersiowej Ból Odczyny w miejscu podania infuzji Objawy grypopodobne Złe samopoczucie	Zespół dysfunkcji wielonarządowych	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi		
Uszkodzenia, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcja na infuzję		

*Częstość występowania jest wyliczona w oparciu o dane z badań klinicznych, w których większość pacjentów otrzymywała leczenie profilaktyczne.

Opis wybranych działań niepożądanych

Niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis niewydolność serca została zgłoszona u około 7% pacjentów (u 5% pacjentów miały miejsce zdarzenia ≥ 3. stopnia), zawał mięśnia sercowego został zgłoszony u około 2% pacjentów (u 1,5% pacjentów miały miejsce zdarzenia ≥ 3. stopnia) i niedokrwienie mięśnia sercowego zostało zgłoszone u około 1% pacjentów (u < 1% pacjentów miały miejsce zdarzenia ≥ 3. stopnia). Zdarzenia te występowały zazwyczaj we wczesnej fazie leczenia (< 5 cykli). Postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia zaburzeń kardiologicznych w trakcie leczenia produktem Kyprolis, patrz punkt 4.4.

Duszność

Duszność zgłoszono u około 30% osób uczestniczących w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis. W większości przypadków działania niepożądane w postaci duszności nie były uważane za ciężkie (u < 5% pacjentów miały miejsce zdarzenia ≥ 3 . stopnia), ustępowały, rzadko wymagały rezygnacji z leczenia i pojawiały się we wczesnym okresie badania (< 3 cykle leczenia). Postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia duszności w trakcie leczenia produktem Kyprolis, patrz punkt 4.4.

Nadciśnienie tętnicze, w tym przełom nadciśnieniowy

Po podaniu produktu Kyprolis występowały przypadki przełomu nadciśnieniowego (stan zagrożenia w przebiegu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienie wymagające pilnej interwencji medycznej). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane związane z nadciśnieniem tętniczym występowały u około 20% pacjentów, a u 7,5% pacjentów miały miejsce zdarzenia związane z nadciśnieniem tętniczym ≥ 3 . stopnia; jednak przełom nadciśnieniowy wystąpił u < 0,5% pacjentów. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z nadciśnieniem tętniczym była zbliżona u osób z nadciśnieniem i bez nadciśnienia w wywiadzie. Postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia nadciśnienia w trakcie leczenia produktem Kyprolis, patrz punkt 4.4.

Małopłytkowość

Małopłytkowość zgłoszono u około 34% osób uczestniczących w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis, a u około 20% pacjentów miały miejsce zdarzenia związane z małopłytkowością ≥ 3 . stopnia. Kyprolis hamuje proces fragmentacji megakariocytów, w wyniku czego przyczynia się do wystąpienia klasycznej cyklicznej małopłytkowości, przy czym liczba płytek krwi jest najmniejsza w 8. lub 15. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni i zazwyczaj powraca do wartości początkowych przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia. Postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia małopłytkowości w trakcie leczenia produktem Kyprolis, patrz punkt 4.4.

Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Przypadki żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, włączając w to zakrzepicę żył głębokich oraz zator tętnicy płucnej prowadzący do zgonu, były zgłaszane u pacjentów otrzymujących Kyprolis (patrz punkt 4.4). Całkowita częstość występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych była większa w ramionach z produktem Kyprolis w ramach dwóch badań fazy 3. W badaniu PX-171-009 częstość występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych wynosiła 15,6% w ramieniu KRd i 9,0% w ramieniu Rd. Zdarzenia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych ≥ 3 . stopnia zostały zgłoszone u 5,6% pacjentów w ramieniu KRd i u 3,9% pacjentów w ramieniu Rd. W badaniu 2011 003 częstość występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych wynosiła 12,5% w ramieniu Kd oraz 3,3% w ramieniu z bortezomibem i deksametazonem (ramię Vd). Zdarzenia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych ≥ 3 . stopnia zostały zgłoszone u 3,5% pacjentów w ramieniu Kd i u 1,8% pacjentów w ramieniu Vd.

Niewydolność wątroby

Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, w tym także śmiertelne, u < 1% osób uczestniczących w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis. Postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia objawów hepatotoksyczności w trakcie leczenia produktem Kyprolis, patrz punkt 4.4.

Neuropatia obwodowa

W randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów otrzymujących Kyprolis w dawce 20/56 mg/m² pc., podawanej w infuzji przez 30 minut w połączeniu z deksametazonem (Kd, n = 464), w porównaniu z grupą otrzymującą bortezomib i deksametazon (Vd,

n = 465), przypadki neuropatii obwodowej stopnia 2. lub wyższego zostały zgłoszone u 7% pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim w ramieniu Kd w porównaniu z 35% w ramieniu Vd w czasie wcześniej zaplanowej analizy OS (całkowitego czasu przeżycia).

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 75 lat)

Ogólnie w badaniach klinicznych, w których stosowano Kyprolis, pewne zdarzenia niepożądane [w tym zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca (patrz punkt 4.4), duszność, leukopenia i małopłytkowość] występowały z większą częstością u pacjentów w wieku ≥ 75 lat niż u osób w wieku < 75 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Ilość dostępnych obecnie informacji nie wystarcza do wyciągnięcia wniosków dotyczących bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż oceniane w badaniach klinicznych. Po omyłkowym podaniu produktu Kyprolis w dawce 200 mg zgłoszono wystąpienie silnych dreszczy, niedociśnienia, niewydolności nerek, małopłytkowości i limfopenii.

Nie istnieje swoista odtrutka w razie przedawkowania karfilzomibu. W przypadku przedawkowania należy monitorować stan pacjenta, zwłaszcza w celu wykrycia działań niepożądanych produktu Kyprolis wymienionych w punkcie 4.8.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01XX45

Mechanizm działania

Karfilzomib jest inhibitorem proteasomów z grupy tetrapeptydów epoksyketonowych. Wiąże się wybiórczo i nieodwracalnie z resztą N treoniny na końcu łańcucha zawierającego aktywne miejsca proteasomu 20S, rdzeniowym kompleksem katalitycznym w obrębie proteasomu 26S, ale nie działa lub działa w niewielkim stopniu na proteazy należące do innych klas. W modelach nieklinicznych karfilzomib wykazywał właściwości antyproliferacyjne i proapoptotyczne w nowotworach układu krwiotwórczego. U zwierząt karfilzomib hamował aktywność proteasomów we krwi i w tkankach, a także tempo wzrostu guza w modelach szpiczaka mnogiego. W badaniach *in vitro* wykazano niewielki toksyczny wpływ karfilzomibu na układ nerwowy oraz minimalną reakcję na proteazy inne niż proteasomalne.

Działanie farmakodynamiczne

Po dożylnym wstrzyknięciu karfilzomibu obserwowano zahamowanie chymotrypsynopodobnej (CT-L) aktywności proteasomów oznaczanej we krwi 1 godzinę po podaniu pierwszej dawki. Produkt w dawkach ≥ 15 mg/m² pc. konsekwentnie hamował ($\geq 80\%$) chymotrypsynopodobną aktywność proteasomów. Poza tym, po podaniu karfilzomibu w dawce 20 mg/m² pc. obserwowano zahamowanie aktywności latentnego białka błonowego typu 2 (LMP2) i podjednostek MECL1 (ang. multicatalytic endopeptidase complex-like 1) immunoproteasomu - odpowiednio o 26% - 32% i o 41% - 49%. Zahamowanie aktywności proteasomu utrzymywało się przez ≥ 48 godzin po podaniu pierwszej dawki karfilzomibu w każdym tygodniu dawkowania. Stosowanie w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem nie wpływało na stopień zahamowania aktywności proteasomów.

W przypadku zwiększonej dawki, wynoszącej 56 mg/m² pc. miało miejsce nie tylko większe zahamowanie podjednostek CT-L ($\geq 90\%$), w porównaniu z dawkami od 15 do 20 mg/m² pc., ale też większe zahamowanie innych podjednostek proteasomów (LMP7, MECL1, and LMP2). Miało miejsce zwiększenie zahamowania podjednostek LMP7, MECL1, and LMP2 o odpowiednio około 8%, 23% i 34% dla dawki 56 mg/m² pc. w porównaniu z dawkami od 15 do 20 mg/m² pc. Podobne zahamowanie proteasomu przez karfilzomib zostało osiągnięte podczas 2 do 10-minutowych oraz 30-minutowych infuzji dla dwóch wielkości dawek (20 i 36 mg/m² pc.), dla których było testowane.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim - badanie PX-171-009 (ASPIRE)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Kyprolis oceniano w wieloośrodkowym badaniu z randomizacją prowadzonym metodą otwartej próby u 792 pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim. U uczestników badania randomizowanych do grup leczonych w stosunku 1:1 porównywano schemat leczenia skojarzonego produktem Kyprolis, lenalidomidem i deksametazonem ze schematem leczenia skojarzonego tylko lenalidomidem i deksametazonem.

W badaniu tym oceniano Kyprolis w początkowej dawce 20 mg/m² pc., którą zwiększono do 27 mg/m² pc. w 8. dniu cyklu 1. i podawano dwa razy w tygodniu przez 3 z 4 tygodni w postaci 10 minutowej infuzji. Kyprolis był podawany przez maksymalnie 18 cykli, pod warunkiem, że nie nastąpiło przerwanie leczenia ze względu na progresję choroby lub wystąpienie nieakceptowalnych objawów toksyczności. Podawanie lenalidomidu i deksametazonu mogło być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Z badania wykluczono osoby, u których: wartość klirensu kreatyniny wynosiła < 50 ml/min.; rozpoznano zastoinową niewydolność serca stopnia III lub IV wg klasyfikacji NYHA; stwierdzono zawał mięśnia sercowego w okresie poprzednich 4 miesięcy; wykazano progresję choroby w trakcie leczenia schematem zawierającym bortezomib lub wykazano progresję w ciągu pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lenalidomidem i deksametazonem; albo wykazano progresję w dowolnym czasie w trakcie leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta program leczenia. Kryteria włączenia umożliwiły włączenie do badania niewielkiej grupy pacjentów ze szpiczakiem mnogim z opornością na bortezomib ($n = 118$) lub lenalidomid ($n = 57$). Osoby włączone do badania uznano za odporne na leczenie, gdy spełniały dowolne z następujących 3 kryteriów: brak odpowiedzi na leczenie ($<$ odpowiedź minimalna) dowolnym schematem, progresja w trakcie stosowania dowolnego schematu leczenia lub progresja w okresie 60 dni od zakończenia dowolnego schematu leczenia. W badaniu tym nie oceniono stosunku korzyści do ryzyka w dużej grupie pacjentów opornych na leczenie.

Stan zaawansowania choroby i inne cechy początkowe, w tym wiek (64 lata, zakres 31 – 91 lat), płeć (56% mężczyźni), wynik oceny sprawności ogólnej wg ECOG (48% osób z ECOG 1), mutacje genetyczne wysokiego ryzyka [w tym podtypy genetyczne t (4;14), t (14;16) lub delecja 17p w $\geq 60\%$ komórek plazmatycznych] (13%), mutacje genetyczne o nieznanym ryzyku [w tym u osób, u których

wyników nie zebrano lub nie analizowano] (47%) oraz III stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia według Międzynarodowej Klasyfikacji Stopnia Zaawansowania (ang. International Staging System, ISS) (20%), były dobrze zrównoważone w obydwu ramionach badania. Uczestnicy ukończyli wcześniej 1-3 schematy leczenia (mediana = 2), w tym wcześniejsze leczenie bortezomibem (66%), talidomidem (44%) i lenalidomidem (20%).

Wyniki badania PX-171-009 przedstawiono w skrócie w Tabeli 6 oraz na Rysunku 1 i Rysunku 2.

Tabela 6. Podsumowanie wyników analizy skuteczności w badaniu PX-171-009 dotyczącym leczenia nawrotowego szpiczaka mnogiego

	Leczenie skojarzone KRd	
	Ramię leczenia KRd ^a (n = 396)	Ramię leczenia Rd ^a (n = 396)
Mediana PFS w miesiącach (95% CI)	26,3 (23,3; 30,5)	17,6 (15,0; 20,6)
HR (95% CI); wartość p w teście jednostronnym ^b	0,69 (0,57; 0,83); < 0,0001	
Mediana OS w miesiącach (95% CI)	48,3 (42,4; 52,8)	40,4 (33,6; 44,4)
HR (95% CI); wartość p w teście jednostronnym ^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 dla ORR	83,4; 90,3	61,8; 71,3
Wartość p w teście jednostronnym	< 0,0001	

KRd = Kyprolis, lenalidomid i deksametazon; Rd = lenalidomid i deksametazon; PFS (progression-free survival) = czas przeżycia bez progresji choroby; HR (hazard ratio) = współczynnik ryzyka; CI (confidence interval) = przedział ufności; OS (overall survival) = całkowity czas przeżycia; ORR (overall response rate) = całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie; sCR (stringent complete response) = przekonująca całkowita odpowiedź na leczenie; CR (complete response) = całkowita odpowiedź na leczenie; VGPR (very good partial response) = bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie; PR (partial response) = częściowa odpowiedź na leczenie; IMWG (international myeloma working group) = Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka Mnogiego; EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) = Europejska organizacja ds. przeszczepień komórek krwi i szpiku kostnego

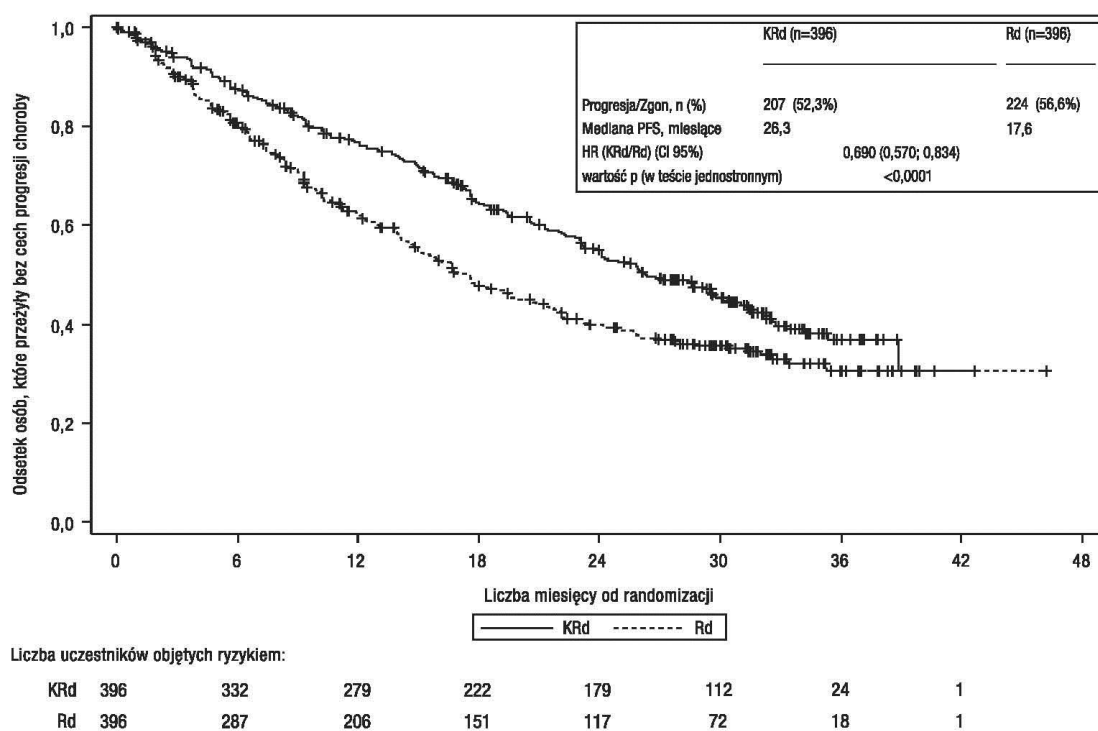
^a Według ustaleń niezależnej komisji rewizyjnej na podstawie standardowych obiektywnych kryteriów IMWG/EBMT

^b Statystycznie istotna

U pacjentów w grupie leczonej produktem Kyprolis, lenalidomidem i deksametazonem (KRd) wykazano wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) w porównaniu z pacjentami w grupie leczonej lenalidomidem i deksametazonem w małej dawce (Rd) (HR = 0,69; wartość p w teście jednostronnym < 0,0001), odpowiadające wydłużeniu PFS o 45% lub zmniejszeniu o 31% ryzyka wystąpienia zdarzenia ocenianego przez Niezależną Komisję (ang. Independent Review Committee, IRC) według standardowych obiektywnych kryteriów odpowiedzi na leczenie określonych przez International Myeloma Working Group (IMWG)/European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

Korzystny wpływ schematu leczenia KRd na PFS obserwowano konsekwentnie we wszystkich podgrupach, w tym u pacjentów w wieku ≥ 75 lat (n = 96), pacjentów z mutacjami genetycznymi o wysokim (n = 100) lub nieznanym (n = 375) ryzyku i pacjentów, u których początkowa wartość klirensu kreatyniny wahała się w zakresie od 30 do < 50 ml/min. (n = 56).

Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji choroby w nawrotowym szpiczaku mnogim^a

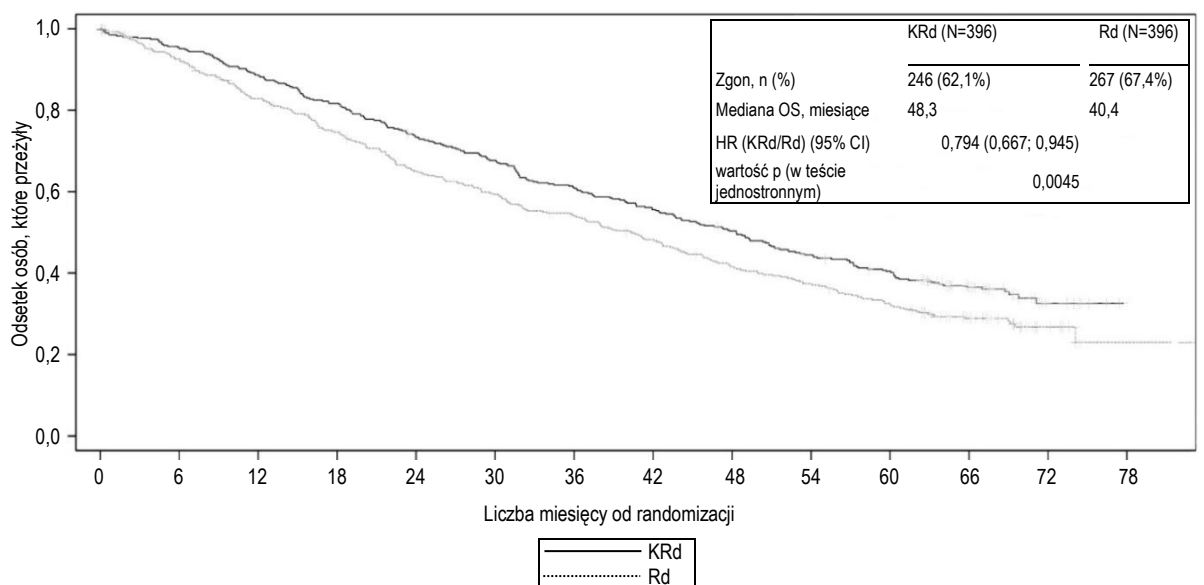


KRd = Kyprolis, lenalidomid i deksametazon; Rd = lenalidomid i deksametazon; PFS (progression-free survival) = czas przeżycia bez progresji choroby; HR (hazard ratio) = współczynnik ryzyka; CI (confidence interval) = przedział ufności; IMWG (international myeloma working group) = Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka Mnogiego; EBMT (European Society Blood and Marrow Transplantation) = Europejska organizacja ds. przeszczepień komórek krwi i szpiku kostnego
 Uwaga: Odpowiedź na leczenie i wyniki w postaci progresji/zgonu określono na podstawie standardowych obiektywnych kryteriów odpowiedzi na leczenie IMWG/EBMT.

^a Badanie PX-171-009

Wcześniej zaplanowana analiza całkowitego czasu przeżycia (OS) została przeprowadzona po 246 zgonach pacjentów w ramieniu KRd i 267 - pacjentów w ramieniu Rd. Średni czas obserwacji wyniósł około 67 miesięcy. Statystycznie znacząca przewaga w OS została zaobserwowana u pacjentów w ramieniu KRd w porównaniu z pacjentami w ramieniu Rd. U pacjentów w ramieniu KRd wykazano 21% redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z pacjentami w ramieniu Rd (HR = 0,79; 95% CI: 0,67; 0,95; wartość p = 0,0045). Mediana OS polepszyła się o 7,9 miesiąca u pacjentów w ramieniu KRd w porównaniu z pacjentami w ramieniu Rd (patrz Tabela 6 i Rysunek 2).

Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia w nawrotowym szpiczaku mnogim^a



Liczba uczestników objętych ryzykiem:

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 i deksametazon; Rd = lenalidomid i deksametazon; OS (overall survival) = całkowity czas przeżycia; HR (hazard ratio) = współczynnik ryzyka; CI (confidence interval) = przedział ufności

^a Badanie PX-171-009

U pacjentów leczonych schematem KRd uzyskano poprawę ogólnego stanu zdrowia, przy czym wynik oceny ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (QoL) w skali EORTC QLQ-C30 (sprawdzone narzędzie oceny w szpiczaku mnogim) był wyższy w okresie obejmującym 18 cykli leczenia w porównaniu z grupą leczoną Rd (wartość p w teście jednostronnym = 0,0001, bez korekty poziomu istotności uwzględniającej liczbę weryfikowanych hipotez).

Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim - badanie 2011-003 (ENDEAVOR)

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Kyprolis były oceniane w randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniu fazy 3., porównującym leczenie produktem Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) z leczeniem bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Vd). Do badania zostało włączonych i zrandomizowanych 929 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali poprzednio od 1 do 3 linii leczenia (464 w ramieniu Kd, 465 w ramieniu Vd).

W badaniu tym oceniano Kyprolis w początkowej dawce 20 mg/m² pc., którą zwiększono do 56 mg/m² pc. w 8. dniu cyklu 1. i podawano dwa razy w tygodniu przez 3 z 4 tygodni w postaci 30 minutowej infuzji do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Pacjenci zrandomizowani do ramienia Vd mogli otrzymywać bortezomib dożylnie (n = 108) lub podskórnie (n = 357). Z badania zostali wyłączeni pacjenci, u których stwierdzono: klirens kreatyniny < 15 ml/min, zastoinową niewydolność serca stopnia III do IV wg klasyfikacji NYHA, zawał mięśnia sercowego w ciągu poprzednich 4 miesięcy lub pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory serca (ang. LVEF) wynoszącą < 40%. Kryteria włączenia do badania pozwalały na udział w badaniu pacjentom leczonym poprzednio karfilzomibem (n = 3) lub bortezomibem (n = 502), pod warunkiem uzyskania przynajmniej częściowej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu,

niewyłączenia z leczenia inhibitorem proteasomu ze względu na toksyczność oraz co najmniej 6 miesięcy przerwy w leczeniu inhibitorem proteasomu od ostatniej dawki.

Początkowa charakterystyka pacjentów, w tym demograficzna dla badania 2011-003 była dobrze wyważona pomiędzy dwoma ramionami. Obejmowała ona: poprzednie leczenie bortezomibem (54%), poprzednie leczenie lenalidomidem (38%), oporność na lenalidomid (25%), wiek (65 lat, zakres 30-89 lat), płeć (51% to mężczyźni), stan ogólny według ECOG (45% ze stanem ogólnym 1), genetyczne mutacje o wysokim ryzyku, składające się z genetycznych podtypów t (4;14) lub t (14;16) w 10% lub więcej przebadanych komórek plazmatycznych, lub z delecją 17p w $\geq 20\%$ komórek plazmatycznych (23%), mutacje genetyczne o nieznanym ryzyku, w tym z pacjentami, u których wyniki nie zostały pobrane i przeanalizowane (9%), stopień zaawansowania choroby III wg kryteriów ISS w momencie rozpoczęcia leczenia (24%).

Wyniki badania 2011-003 są podsumowane w Tabeli 7.

Tabela 7. Podsumowanie analizy skuteczności w badaniu 2011-003, dotyczącym nawrotowego szpiczaka mnogiego

	Ramie Kd (n = 464)	Ramie Vd (n = 465)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI) ^a	18,7 (15,6, NE)	9,4 (8,4, 10,4)
HR (95% CI); wartość p dla testu jednostronnego ^b	0,533 (0,44, 0,65); < 0,0001	
Średni całkowity czas przeżycia w miesiącach (95% CI)	47,6 (42,5; NE)	40,0 (32,6; 42,3)
HR (95% CI); wartość p dla testu jednostronnego ^b	0,791 (0,65; 0,96); 0,010	
ORR n (%) ^{a, c}	357 (76,9)	291 (62,6)
\geq CR ^d	58 (12,5)	29 (6,2)
\geq VGPR ^e	252 (54,3)	133 (28,6)
95% CI of ORR	72,8, 80,7	58,0, 67,0
wartość p dla testu jednostronnego ^b	< 0,0001	

Kd = Kyprolis i deksametazon; Vd = bortezomib i deksametazon; CI = przedział ufności; NE = wartość niemożliwa do oszacowania; HR = współczynnik ryzyka; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie; CR = całkowita odpowiedź na leczenie; VGPR = bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie

^a Te punkty końcowe zostały ustalone przez niezależną komisję (IRC)

^b Istotna statystycznie

^c Całkowita odpowiedź zdefiniowana jako osiągnięcie najlepszej odpowiedzi z PR, VGPR, CR, lub sCR

^d Istotna statystycznie, wartość p dla testu jednostronnego = 0,0005

^e Istotna statystycznie, wartość p dla testu jednostronnego = 0,0001

Badanie wykazało znaczącą poprawę PFS u pacjentów w ramieniu Kd w porównaniu z pacjentami w ramieniu Vd (HR: 0,53; 95% CI: 0,44; 0,65 [p < 0,0001]) (patrz Rysunek 3).

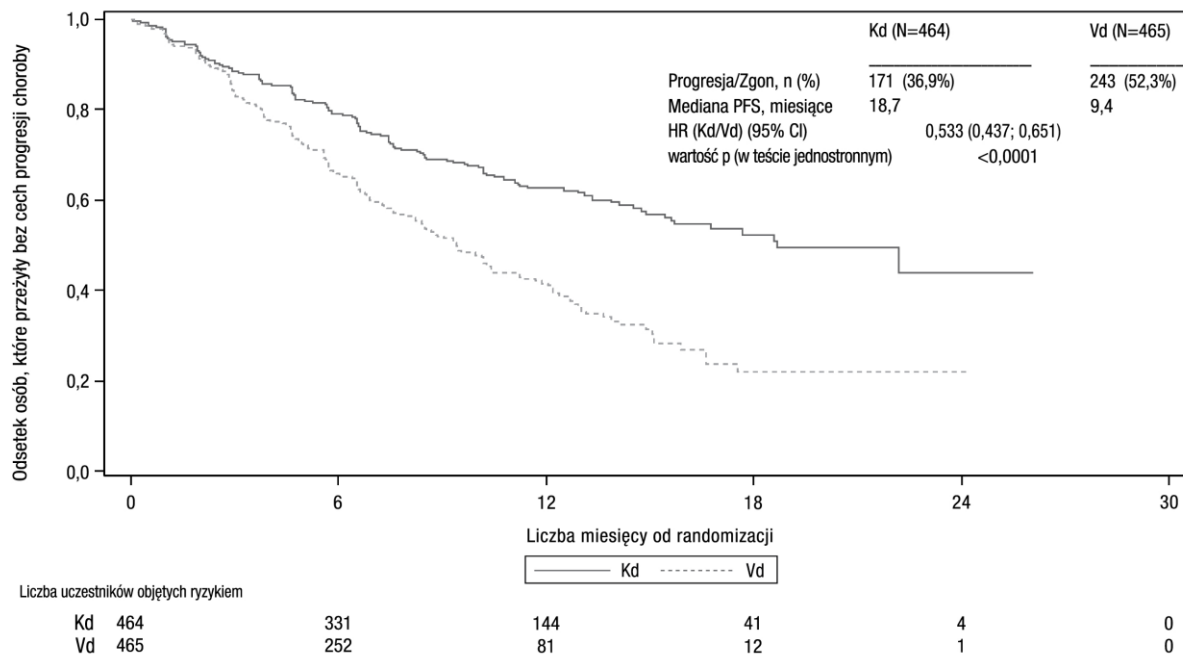
Podobne wyniki PFS zostały zaobserwowane u pacjentów, którzy otrzymywali poprzednio bortezomib (HR 0,56; 95% CI: 0,44; 0,73) oraz u pacjentów, którzy nie byli poprzednio leczeni bortezomibem (HR 0,48; 95% CI: 0,36; 0,66).

Przewaga leczenia ramienia Kd pod względem PFS została zaobserwowana we wszystkich podgrupach, w tym z pacjentami w wieku powyżej 75 lat (n = 143), pacjentami z mutacjami genetycznymi wysokiego ryzyka (n = 210) oraz pacjentami z początkową wartością klirensu kreatyniny wynoszącą 30 - < 50 ml/min (n = 128).

U pacjentów poprzednio otrzymujących bortezomib (54%) mediana PFS wyniosła 15,6 miesiąca w ramieniu Kd w porównaniu z 8,1 miesiąca w ramieniu Vd (HR = 0,56, 95% CI: 0,44; 0,73); wartość ORR wyniosła 71,2% w porównaniu z 60,3%.

U pacjentów poprzednio otrzymujących lenalidomid (38%) mediana PFS wyniosła 12,9 miesiąca w ramieniu Kd w porównaniu z 7,3 miesiąca w ramieniu Vd (HR = 0,69; 95% CI: 0,52; 0,92), wartość ORR wyniosła 70,1% w porównaniu z 59,3%. U pacjentów z opornością na lenalidomid (25%) mediana PFS wyniosła 8,6 miesiąca w ramieniu Kd w porównaniu z 6,6 miesiąca w ramieniu Vd (HR = 0,80; 95% CI: 0,57; 1,11); wartość ORR wyniosła 61,9% w porównaniu z 54,9%.

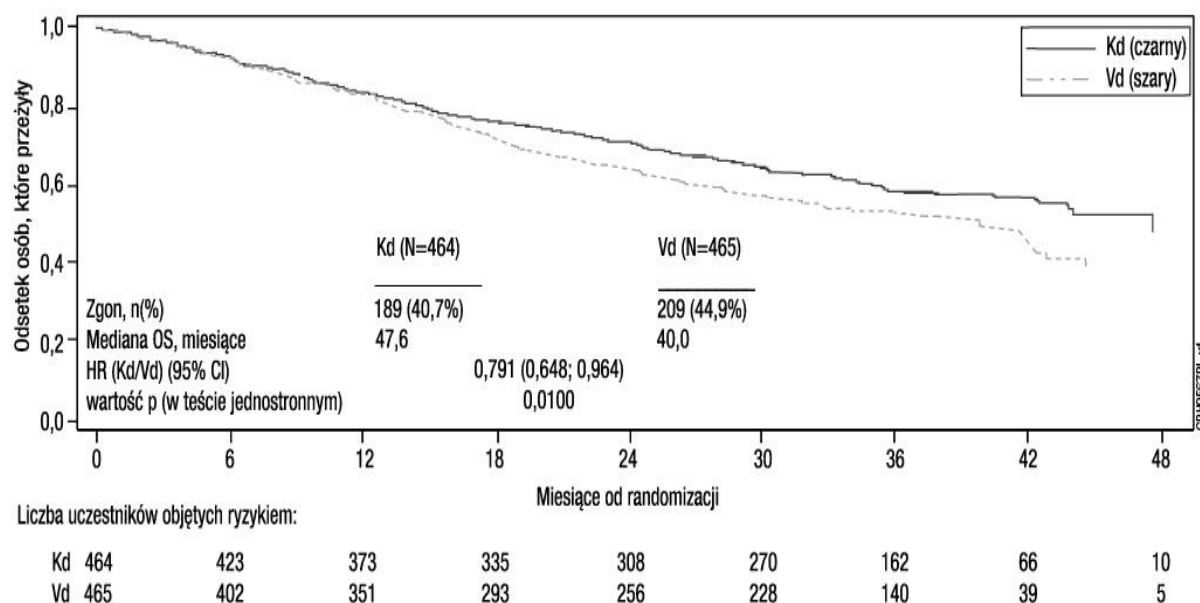
Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji choroby, według oceny IRC (ang. intent-to-treat population), badanie 2011-003



Kd = Kyprolis i deksametazon; Vd = bortezomib i deksametazon; PFS = czas przeżycia bez progresji choroby; HR = współczynnik ryzyka; CI = przedział ufności

Wcześniej zaplanowana, druga analiza pośrednia OS została przeprowadzona po 189 zgonach pacjentów w ramieniu Kd oraz 209 - pacjentów w ramieniu Vd. W czasie analizy zarejestrowano 80% zdarzeń. Średni czas obserwacji wyniósł około 37 miesięcy. Statystycznie znacząca przewaga w OS została zaobserwowana u pacjentów z ramienia Kd w porównaniu z pacjentami z ramienia Vd (HR = 0,791; 95% CI: 0,65; 0,96; wartość p = 0,010) (patrz Rysunek 4).

Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla analizy całkowitego czasu przeżycia w nawrotowym szpiczaku mnogim, badanie 2011-003



Kd = Kyprolis i deksametazon; Vd = bortezomib i deksametazon; OS = całkowity czas przeżycia; HR = współczynnik ryzyka; CI = przedział ufności

Kyprolis w monoterapii u pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim

Zebrano dodatkowe doświadczenia związane ze stosowaniem produktu Kyprolis w monoterapii u pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Badanie PX-171-011 było badaniem fazy 3. z randomizacją prowadzonym metodą otwartej próby (n = 315; wymagane kryterium: ≥ 3 wcześniejsze schematy leczenia). W porównaniu z osobami rekrutowanymi do badania PX-171-009 u pacjentów włączonych do badania PX-171-011 wcześniej stosowano intensywniejsze leczenie, a wydolność narządów wewnętrznych i szpiku kostnego była gorsza. W badaniu PX-171-011 oceniano produkt Kyprolis stosowany w monoterapii w porównaniu z kontrolnym schematem leczenia (kortykosteroidy i cyklofosfamid). W badaniu nie uzyskano pierwszorzędowego punktu końcowego oceny skuteczności w postaci wykazania przewagi produktu Kyprolis stosowanego w monoterapii nad kontrolnym aktywnym schematem leczenia pod względem całkowitego czasu przeżycia (HR = 0,975 [95% CI: 0,760 - 1,249]). Badanie PX-171-003A1 było jednoramiennym badaniem fazy 2 z jednym schematem leczenia (n = 266; wymagane kryterium: ≥ 2 wcześniejsze programy leczenia), w którym uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności w postaci wskaźnika ORR ocenianego przez niezależną komisję (IRC) (22,9%).

Elektrokardiografia serca

Przeprowadzono ocenę potencjalnych działań niepożądanych karfilzomibu na czynność serca poprzez wykonanie centralnego odczytu zaślepionych potrójnych badań EKG u 154 pacjentów z zaawansowanymi złośliwymi zmianami nowotworowymi w tym ze szpiczakiem mnogim. Wpływ karfilzomibu na repolaryzację komórek serca w wyniku zmiany odstępu QT skorygowanego wzorem Fridericia (odstęp QTcF) i badanie związku pomiędzy stężeniem leku a odstępem QTc nie wykazały istotnej zależności od wielkości dawkowania. Górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności (CI) dla założonego wpływu na odstęp QTcF przy stężeniu maksymalnym (C_{max}) wyniosła 4,8 msek. Stosując wzór Bazetta dla skorygowanego odstępu QTcB, górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności (CI) dla założonego wpływu na odstęp QTcB przy stężeniu maksymalnym (C_{max}) wyniosła 5,9 msek.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Kyprolis we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Wartości C_{max} i AUC po podaniu dawki 27 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym od 2 do 10 minut wyniosły, odpowiednio 4 232 ng/ml i 379 ng•godz./ml. W przypadku podawania produktu Kyprolis w dawkach wielokrotnych wynoszących 15 i 20 mg/m² pc. poziom ekspozycji ustrojowej na lek (AUC) oraz okres półtrwania były podobne w 1. i 15. lub 16. dniu cyklu 1., co wskazuje na to, że karfilzomib nie gromadzi się w organizmie. Po podaniu leku w dawkach mieszczących się w zakresie od 20 do 56 mg/m² pc. obserwowano zależny od dawki wzrost ekspozycji.

Dla 30-minutowej infuzji uzyskano podobne wartości okresu półtrwania i AUC, ale 2-3-krotnie mniejsze wartości C_{max} w porównaniu z 2- do 10-minutową infuzją takiej samej dawki. Po 30-minutowej infuzji dawki wynoszącej 56 mg/m² pc. wartość AUC (948 ng•godz./ml) była około 2,5-razy większa od wartości zaobserwowanej dla dawki 27 mg/m² pc., natomiast wartość C_{max} (2 079 ng/ml) była mniejsza w porównaniu z wartością dla dawki 27 mg/m² pc. podanej w postaci 2 do 10-minutowej infuzji.

Dystrybucja

Po podaniu karfilzomibu w dawce 20 mg/m² pc. średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 28 l. W badaniach *in vitro* karfilzomib wiązał się w około 97% z białkami ludzkiego osocza w zakresie stężeń wynoszącym od 0,4 do 4 mikromoli.

Metabolizm

Karfilzomib jest metabolizowany szybko i w znacznym stopniu. Głównymi metabolitami oznaczanymi w ludzkim osoczu i moczu, a w warunkach *in vitro* wytwarzanymi w ludzkich hepatocytach, były fragmenty peptydowe i diol karfilzomibu. Uważa się zatem, że metabolizm produktu polega przede wszystkim na reakcji rozszczepiania z udziałem peptydazy i hydrolizy z udziałem hydrolazy epoksydowej. Mechanizmy, w których pośredniczą enzymy układu cytochromu P-450, odgrywają niewielką rolę w ogólnym metabolizmie karfilzomibu. Metabolity nie wykazują aktywności biologicznej.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym w dawkach ≥ 15 mg/m² pc. karfilzomib był szybko usuwany z krążenia ogólnego, przy czym jego okres półtrwania w 1. dniu cyklu 1. wyniósł ≤ 1 godzinę. Klirens ustrojowy wahał się w zakresie od 151 do 263 l/godz. i przekraczał wartość wątrobowego przepływu krwi. W związku z tym uważa się, że karfilzomib jest w znacznym stopniu usuwany z organizmu w mechanizmie pozawątrobowym. W procesie eliminacji karfilzomib podlega głównie przemianom metabolicznym, a powstałe w ten sposób metabolity wydalone są z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Wyniki analiz farmakokinetyki populacyjnej wskazują na to, że wiek, płeć lub rasa nie mają wpływu na farmakokinetykę karfilzomibu.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu farmakokinetycznym oceniono 33 pacjentów z nawrotową lub postępującą zaawansowaną chorobą (guzy lite; n = 31 lub nowotwory hematologiczne; n = 2) oraz z prawidłową czynnością wątroby (bilirubina \leq górna granica normy [GGN]; aminotransferaza asparaginianowa [AspAT] \leq GGN, n = 10), z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $>$ 1-1,5 x GGN lub AspAT $>$ GGN, ale bilirubina \leq GGN, n = 14), lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $>$ 1,5-3 x GGN, dowolna wartość AspAT, n = 9). Farmakokinetyka karfilzomibu nie była badana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $>$ 3 x GGN oraz dowolna wartość AspAT). Kyprolis w monoterapii był podawany dożylnie przez 30 minut w dawce 20 mg/m² pc. w dniach 1. i 2. oraz w dawce 27 mg/m² pc. w dniach 8., 9., 15. i 16. cyklu 1. Jeśli był dobrze tolerowany, pacjenci, począwszy od cyklu 2. otrzymywali dawkę 56 mg/m² pc. Stan czynności wątroby na początku leczenia nie miał istotnego wpływu na całkowitą ekspozycję organizmu (AUC_{last}) na karfilzomib po pojedynczym lub wielokrotnym podaniu (stosunek średniej geometrycznej w AUC_{last} dla dawki 27 mg/m² pc. w dniu 16. cyklu 1. dla łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności w porównaniu z prawidłową czynnością wątroby wyniósł, odpowiednio 144,4% i 126,1%; dla dawki 56 mg/m² pc. w dniu 1. cyklu 2. wyniósł on, odpowiednio 144,7% i 121,1%). Jednak u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby na początku leczenia, u których występowały guzy lite, stwierdzono większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, zdarzeń niepożądanych \geq 3. stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka karfilzomibu była badana w dwóch badaniach poświęconych pacjentom z zaburzeniami czynności nerek.

Pierwsze badanie przeprowadzono w grupie 50 pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego z prawidłową czynnością nerek (CrCL $>$ 80 ml/min., n = 12); łagodnymi (CrCL 50-80 ml/min., n = 12), umiarkowanymi (CrCL 30-49 ml/min., n = 10) i ciężkimi (CrCL $<$ 30 ml/min., n = 8) zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów przewlekle dializowanych (n = 8). Kyprolis w monoterapii był podawany dożylnie przez czas od 2 do 10 minut w dawkach do 20 mg/m² pc. Dane farmakokinetyczne były zbierane od pacjentów po podaniu dawki 15 mg/m² pc. w cyklu 1. oraz dawki 20 mg/m² pc. w cyklu 2. Drugie badanie zostało przeprowadzone w grupie 23 pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim, z klirensiem kreatyniny \geq 75 ml/min. (n = 13) oraz u pacjentów w końcowym stadium choroby nerek (ang. End Stage Renal Disease, ESRD) poddawanych dializom (n = 10). Dane farmakokinetyczne były zbierane od pacjentów po podaniu dawki 27 mg/m² pc. w postaci 30-minutowej infuzji w dniu 16. cyklu 1. oraz dawki 56 mg/m² pc. w dniu 1. cyklu 2.

Wyniki obydwu badań pokazują, że stan czynności nerek nie miał istotnego wpływu na ekspozycję na karfilzomib po pojedynczym lub wielokrotnym podaniu. Współczynnik średniej geometrycznej AUC_{last} dla dawki 15 mg/m² pc. w dniu 1. cyklu 1. dla łagodnych, umiarkowanych oraz ciężkich zaburzeń czynności nerek i pacjentów przewlekle dializowanych w porównaniu z prawidłową czynnością nerek wyniósł, odpowiednio 124,36%, 111,07%, 84,73% i 121,72%. Współczynnik średnich geometrycznych mian AUC_{last} dla dawki 27 mg/m² pc. w dniu 16. cyklu 1. oraz dla dawki 56 mg/m² pc. w dniu 1. cyklu 2. dla ESRD w porównaniu z prawidłową czynnością nerek wyniósł, odpowiednio 139,72% i 132,75%. W pierwszym badaniu metabolit M14, fragment białka oraz krążący metabolit w największej ilości, występowały w ilości 2- i 3-krotnie większej u pacjentów z, odpowiednio umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami nerek oraz 7,0-krotnie większej u pacjentów wymagających dializ (na podstawie AUC_{last}). W drugim badaniu ekspozycja na M14 była większa (w przybliżeniu 4-krotnie) w przypadku pacjentów z ESRD niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ten metabolit nie ma znanej aktywności biologicznej. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z pogorszeniem czynności nerek występowały częściej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w momencie rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W teście aberracji chromosomowych *in vitro* w limfocytach krwi obwodowej wykazano klastogenne działanie karfilzomibu. Nie wykazano właściwości mutagennych karfilzomibu w badaniach mutacji powrotnych w komórkach bakteryjnych *in vitro* (test Ames) ani właściwości klastogennych w teście mikrojąderekowym *in vivo* w komórkach szpiku kostnego u myszy.

Po podaniu małpom karfilzomibu w pojedynczym dożylnym bolusie 3 mg/kg mc. (co odpowiada 36 mg/m² pc. i jest podobne do dawki zalecanej u ludzi, wynoszącej 27 mg/m² w przeliczeniu na pc.) wystąpiło niedociśnienie, przyspieszenie akcji serca i zwiększenie stężenia troponiny T w surowicy krwi. Po wielokrotnym podaniu karfilzomibu w bolusie dożylnym w dawce \geq 2 mg/kg mc. szczurom i 2 mg/kg mc. małpom według schematu podobnego do stosowanego w warunkach klinicznych, odnotowano przypadki śmiertelne w następstwie kardiotoksyczności (niewydolność serca, zwłóknienie serca, nagromadzenie wysięku w worku osierdziowym, krwotok sercowy/zwyrodnienie mięśnia sercowego), gastrotoksyczności (martwica/krwotok), nefrotoksyczności (choroba kłębuszków nerkowych, martwica cewek nerkowych, zaburzenia czynności nerek) i toksycznego wpływu na układ oddechowy (krwotok/stan zapalny). U szczurów dawka 2 mg/kg mc. odpowiada mniej więcej połowie dawki zalecanej u ludzi wynoszącej 27 mg/m² w przeliczeniu na pc. Największa dawka niepowodująca ciężkiej toksyczności wynosząca 0,5 mg/kg mc. spowodowała u małp śródmiąższowe zapalenie nerek z nieznacznym zapaleniem kłębuszków nerkowych i z nieznacznym zapaleniem mięśnia sercowego. Zdarzenia te były zgłaszane po podaniu dawki 6 mg/m² pc., która jest mniejsza niż zalecana u ludzi dawka 27 mg/m² pc.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu karfilzomibu na płodność. Nie wykazano wpływu na tkanki narządów rozrodczych w trwających 28 dni badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i małp, ani w trwających 6 miesięcy (u szczurów) i 9 miesięcy (u małp) badaniach toksyczności przewlekłej. Karfilzomib podawany ciężarnym samicom królika w dawkach mniejszych niż u ludzi przyjmujących lek w zalecanej dawce wywierał toksyczny wpływ na rozwój zarodka i płodu. W przypadku podawania karfilzomibu ciężarnym samicom szczura w okresie organogenezy nie wykazano działań teratogennych leku w dawkach wynoszących maksymalnie 2 mg/kg mc. na dobę, która w przybliżeniu odpowiadała połowie zalecanej dawki u ludzi wynoszącej 27 mg/m² w przeliczeniu na pc.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sól sodowa eteru sulfobutyłowego beta-cyklodekstryny
Kwas cytrynowy bezwodny (E330)
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Produktu Kyprolis proszek do sporządzania roztworu do infuzji nie wolno mieszać z roztworem chlorku sodu roztwór do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

6.3 Okres ważności

Fiolka z proszkiem (nieotwarta)

3 lata.

Roztwór po rekonstytucji

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu w fiolce, strzykawce lub worku do infuzji po przeprowadzeniu rekonstytucji w ciągu 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C lub przez 4 godziny w temperaturze 25°C. Odstęp czasu między rekonstytucją a podaniem produktu nie powinien być dłuższy niż 24 godziny.

Z punktu widzenia mikrobiologii, produkt powinien być zużyty natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania odpowiada użytkownik. Produkt nie powinien być przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rekonstytucji produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kyprolis 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka o objętości 10 ml wykonana z przezroczystego szkła typu I, zamknięta korkiem z gumy elastomerowej pokrytej powłoką fluoropolimerową z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off” z tworzywa sztucznego w kolorze jasnoniebieskim.

Kyprolis 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka o objętości 30 ml wykonana z przezroczystego szkła typu I, zamknięta korkiem z gumy elastomerowej pokrytej powłoką fluoropolimerową z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off” z tworzywa sztucznego w kolorze pomarańczowym.

Kyprolis 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka o objętości 50 ml wykonana z przezroczystego szkła typu I, zamknięta korkiem z gumy elastomerowej pokrytej powłoką fluoropolimerową z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off” z tworzywa sztucznego w kolorze purpurowym.

Wielkość opakowania: jedna fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rekonstytucja i przygotowanie do podania drogą dożylną

Kyprolis w fiolce nie zawiera konserwantów przeciwbakteryjnych i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego wykorzystania. Należy zastosować odpowiednią technikę aseptyczną.

Roztwór po rekonstytucji zawiera karfilzomib w stężeniu wynoszącym 2 mg/ml. Przed przystąpieniem do rekonstytucji należy zapoznać się z całą instrukcją przygotowania produktu do podania.

1. Fiolkę należy wyjąć z lodówki bezpośrednio przed użyciem.
2. Dawkę (mg/m² pc.) i wymaganą liczbę fiolek produktu Kyprolis należy ustalić w oparciu o pc. Pacjenci, u których pole powierzchni ciała jest większe niż 2,2 m², powinni otrzymywać dawkę obliczoną dla pola powierzchni ciała wynoszącego 2,2 m². Zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki.

3. Zawartość każdej fiołki należy poddać rekonstytucji w warunkach aseptycznych, wstrzykując powoli 5 ml (dla fiołki zawierającej 10 mg), 15 ml (dla fiołki zawierającej 30 mg) lub 29 ml (dla fiołki zawierającej 60 mg) wody do wstrzykiwań przez korek po WEWNĘTRZNEJ ŚCIANCE FIOŁKI tak, aby ograniczyć możliwość powstania piany. Należy używać tylko igieł o rozmiarze 21 G lub większym (o zewnętrznej średnicy igły 0,8 mm lub mniejszej).
4. Delikatnie i powoli obracać i (lub) odwracać fiołkę przez około 1 minutę lub do momentu całkowitego rozpuszczenia się zawartości. NIE POTRZĄSAĆ. W razie spienienia zawartości, należy odstawić fiołkę i poczekać, aż piana opadnie (około 5 minut), a roztwór stanie się przezroczysty.
5. Przed podaniem sprawdzić, czy roztwór nie zawiera zanieczyszczeń stałych i nie zmienił zabarwienia. Produkt po rekonstytucji powinien mieć postać przezroczystego, bezbarwnego do jasnożółtego roztworu. Nie należy podawać produktu w przypadku zmiany zabarwienia lub stwierdzenia zanieczyszczeń.
6. Wszelkie pozostałości roztworu w fiołce należy wyrzucić.
7. Kyprolis może być podany bezpośrednio za pomocą infuzji dożyłnej lub opcjonalnie w worku do infuzji. Nie podawać we wstrzyknięciu lub w bolusie.
8. W przypadku podawania produktu w worku do infuzji, należy pobrać z fiołki wyliczoną dawkę i rozcieńczyć ją w 50 ml lub 100 ml 5% roztworu glukozy zawartego w worku infuzyjnym. Należy używać tylko igieł o rozmiarze 21 G lub większym (o zewnętrznej średnicy igły 0,8 mm lub mniejszej).

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kwiecień 2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.