

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kyprolis 10 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Kyprolis 30 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Kyprolis 60 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Kyprolis 10 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 mg carfilzomib.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 37 mg νάτριο.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg κυκλοδεξτρίνης (betadex νατριούχος σουλφοβουτυλαιθέρας).

Kyprolis 30 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 30 mg carfilzomib.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 109 mg νάτριο.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1.500 mg κυκλοδεξτρίνης (betadex νατριούχος σουλφοβουτυλαιθέρας).

Kyprolis 60 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 60 mg carfilzomib.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 216 mg νάτριο.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3.000 mg κυκλοδεξτρίνης (betadex νατριούχος σουλφοβουτυλαιθέρας).

Μετά την ανασύσταση, 1 ml διαλύματος περιέχει 2 mg carfilzomib.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Kyprolis σε συνδυασμό με δαρατουμουμάμπη και δεξαμεθαζόνη, με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή μόνο με δεξαμεθαζόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Kyprolis θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Δοσολογία

Η δόση υπολογίζεται με βάση την επιφάνεια σώματος (Body Surface Area) (BSA) του ασθενή κατά την έναρξη. Οι ασθενείς με BSA μεγαλύτερη από 2,2 m², θα πρέπει να λαμβάνουν δόση βασισμένη σε BSA 2,2 m². Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης λόγω μεταβολής του βάρους μικρότερης από ή ίσης με 20%.

Το Kyprolis σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη

Όταν συνδυάζεται με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, το Kyprolis χορηγείται ενδοφλέβια ως δεκάλεπτη έγχυση, επί δύο συνεχόμενες ημέρες κάθε εβδομάδα για τρεις εβδομάδες (ημέρες 1, 2, 8, 9, 15 και 16), ακολουθούμενες από 12 ημέρες διακοπής της θεραπείας (ημέρες 17 έως 28) όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Κάθε περίοδος 28 ημερών θεωρείται ένας κύκλος θεραπείας.

Το Kyprolis χορηγείται σε αρχική δόση 20 mg/m² (μέγιστη δόση 44 mg) τις ημέρες 1 και 2 του κύκλου 1. Αν είναι ανεκτό, η δόση θα πρέπει να αυξηθεί την ημέρα 8 του κύκλου 1 στα 27 mg/m² (μέγιστη δόση 60 mg). Από τον κύκλο 13, στις ημέρες 8 και 9 οι δόσεις παραλείπονται.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Η θεραπεία με Kyprolis σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη για περισσότερους από 18 κύκλους θα πρέπει να βασίζεται σε ατομική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου καθώς τα δεδομένα για την ανεκτικότητα και την τοξικότητα του carfilzomib μετά τους 18 κύκλους είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε συνδυασμό με το Kyprolis, χορηγούνται 25 mg λεναλιδομίδης από το στόμα τις ημέρες 1-21 και 40 mg δεξαμεθαζόνης από το στόμα ή ενδοφλέβια τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 των κύκλων 28 ημερών. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλης μείωσης της δόσης για την αρχική δόση λεναλιδομίδης σύμφωνα με τις συστάσεις που περιλαμβάνονται στην τρέχουσα περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος της λεναλιδομίδης, π.χ., για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη. Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται 30 λεπτά έως 4 ώρες πριν το Kyprolis.

Πίνακας 1. Kyprolis σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη

	Κύκλος 1										
	Εβδομάδα 1			Εβδομάδα 2			Εβδομάδα 3			Εβδομάδα 4	
	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρες 3-7	Ημέρα 8	Ημέρα 9	Ημέρες 10-14	Ημέρα 15	Ημέρα 16	Ημέρες 17-21	Ημέρα 22	Ημέρες 23-28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Δεξαμεθαζόνη (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Λεναλιδομίδη	25 mg ημερησίως									-	-
	Κύκλοι 2-12										
	Εβδομάδα 1			Εβδομάδα 2			Εβδομάδα 3			Εβδομάδα 4	
	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρες 3-7	Ημέρα 8	Ημέρα 9	Ημέρες 10-14	Ημέρα 15	Ημέρα 16	Ημέρες 17-21	Ημέρα 22	Ημέρες 23-28
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Δεξαμεθαζόνη (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Λεναλιδομίδη	25 mg ημερησίως									-	-

	Κύκλος 13 και μετά										
	Εβδομάδα 1			Εβδομάδα 2			Εβδομάδα 3			Εβδομάδα 4	
	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρες 3-7	Ημέρα 8	Ημέρα 9	Ημέρες 10-14	Ημέρα 15	Ημέρα 16	Ημέρες 17-21	Ημέρα 22	Ημέρες 23-28
Κυprolis (mg/m²)^a	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Δεξαμεθαζόνη (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Λεναλιδομίδη	25 mg ημερησίως									-	-

^a. Ο χρόνος έγχυσης είναι 10 λεπτά και παραμένει σταθερός σε όλο το δοσολογικό σχήμα

Το Κυprolis σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη

Όταν συνδυάζεται με δεξαμεθαζόνη το Κυprolis χορηγείται ενδοφλέβια ως έγχυση των 30 λεπτών, επί δύο συνεχόμενες ημέρες, κάθε εβδομάδα για τρεις εβδομάδες (ημέρες 1, 2, 8, 9, 15 και 16) ακολουθούμενες από 12 ημέρες διακοπής της θεραπείας (ημέρες 17 έως 28) όπως φαίνεται στον πίνακα 2. Κάθε περίοδος 28 ημερών θεωρείται ένας κύκλος θεραπείας.

Το Κυprolis χορηγείται σε αρχική δόση 20 mg/m² (μέγιστη δόση 44 mg) τις ημέρες 1 και 2 του κύκλου 1. Αν είναι ανεκτό, η δόση θα πρέπει να αυξηθεί την ημέρα 8 του κύκλου 1 στα 56 mg/m² (μέγιστη δόση 123 mg).

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Όταν το Κυprolis συνδυάζεται μόνο με δεξαμεθαζόνη, η δεξαμεθαζόνη χορηγείται 20 mg από το στόμα ή ενδοφλέβια τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 και 23 των κύκλων 28 ημερών. Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται 30 λεπτά έως 4 ώρες πριν το Κυprolis.

Πίνακας 2. Κυprolis σε συνδυασμό μόνο με δεξαμεθαζόνη

	Κύκλος 1											
	Εβδομάδα 1			Εβδομάδα 2			Εβδομάδα 3			Εβδομάδα 4		
	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρες 3-7	Ημέρα 8	Ημέρα 9	Ημέρες 10-14	Ημέρα 15	Ημέρα 16	Ημέρες 17-21	Ημέρα 22	Ημέρα 23	Ημέρες 24-28
Κυprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Δεξαμεθαζόνη (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Κύκλος 2 και όλοι οι επακόλουθοι κύκλοι											
	Εβδομάδα 1			Εβδομάδα 2			Εβδομάδα 3			Εβδομάδα 4		
	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρες 3-7	Ημέρα 8	Ημέρα 9	Ημέρες 10-14	Ημέρα 15	Ημέρα 16	Ημέρες 17-21	Ημέρα 22	Ημέρα 23	Ημέρες 24-28
Κυprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Δεξαμεθαζόνη (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a. Ο χρόνος έγχυσης είναι 30 λεπτά και παραμένει σταθερός σε όλο το δοσολογικό σχήμα

Το Kyprolis σε συνδυασμό με δαρατουμουμάμπη και δεξαμεθαζόνη

Όταν συνδυάζεται με δαρατουμουμάμπη και δεξαμεθαζόνη, το Kyprolis χορηγείται ενδοφλεβίως ως 30-λεπτη έγχυση, επί δύο συνεχόμενες ημέρες, κάθε εβδομάδα για τρεις εβδομάδες (ημέρες 1, 2, 8, 9, 15 και 16), ακολουθούμενες από 12-ήμερη διακοπή της θεραπείας (ημέρες 17 έως 28) όπως φαίνεται στον πίνακα 3. Κάθε περίοδος 28 ημερών θεωρείται ένας κύκλος θεραπείας.

Το Kyprolis χορηγείται σε αρχική δόση 20 mg/m² (μέγιστη δόση 44 mg) τις ημέρες 1 και 2 του κύκλου 1. Αν είναι ανεκτό, η δόση θα πρέπει να αυξηθεί την ημέρα 8 του κύκλου 1 στα 56 mg/m² (μέγιστη δόση 123 mg).

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται σε δόση 20 mg από του στόματος ή ενδοφλεβίως τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15 και 16 και σε δόση 40 mg από του στόματος ή ενδοφλεβίως την ημέρα 22 κάθε κύκλου 28 ημερών. Για τους ασθενείς ηλικίας > 75 ετών, χορηγείτε 20 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος ή ενδοφλεβίως, εβδομαδιαίως μετά την πρώτη εβδομάδα. Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται 30 λεπτά έως 4 ώρες πριν από το Kyprolis.

Η δαρατουμουμάμπη μπορεί να χορηγείται ενδοφλεβίως ή υποδορίως.

Στην περίπτωση της ενδοφλέβιας χορήγησης, η δαρατουμουμάμπη χορηγείται σε δόση 16 mg/kg πραγματικού σωματικού βάρους, με μια διαιρεμένη δόση των 8 mg/kg τις ημέρες 1 και 2 του κύκλου 1. Έπειτα, η δαρατουμουμάμπη χορηγείται σε δόση 16 mg/kg μία φορά την εβδομάδα τις ημέρες 8, 15 και 22 του κύκλου 1 και τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 του κύκλου 2 και, στη συνέχεια, κάθε 2 εβδομάδες για 4 κύκλους (κύκλοι 3 έως 6) και, στη συνέχεια, κάθε 4 εβδομάδες για τους υπόλοιπους κύκλους ή έως την εξέλιξη της νόσου.

Εναλλακτικά, η δαρατουμουμάμπη μπορεί να χορηγείται υποδορίως σε δόση 1800 mg τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 του κύκλου 1 και τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 του κύκλου 2 και, στη συνέχεια, κάθε 2 εβδομάδες για 4 κύκλους (κύκλοι 3 έως 6) και, στη συνέχεια, κάθε 4 εβδομάδες για τους υπόλοιπους κύκλους ή έως την εξέλιξη της νόσου.

Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του σκευάσματος για υποδόρια χορήγηση, ανατρέξτε στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος της δαρατουμουμάμπης.

Τις ημέρες κατά τις οποίες γίνεται χορήγηση περισσότερων του ενός από αυτά τα φάρμακα, η συνιστώμενη σειρά χορήγησης είναι η εξής: δεξαμεθαζόνη, φαρμακευτικές αγωγές πριν από την έγχυση της δαρατουμουμάμπης (βλ. παράγραφο *Συγχορηγούμενα φάρμακα*), καρφιλζομίμπη, δαρατουμουμάμπη και φαρμακευτικές αγωγές μετά την έγχυση της δαρατουμουμάμπης (βλ. παράγραφο *Συγχορηγούμενα φάρμακα*).

Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τη χορήγηση, ανατρέξτε στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος της δαρατουμουμάμπης και της δεξαμεθαζόνης.

Πίνακας 3. Κυπρολις σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη και δαρατουμουμάμπη

	Κύκλος 1											
	Εβδομάδα 1			Εβδομάδα 2			Εβδομάδα 3			Εβδομάδα 4		
	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρες 3-7	Ημέρα 8	Ημέρα 9	Ημέρες 10-14	Ημέρα 15	Ημέρα 16	Ημέρες 17-21	Ημέρα 22	Ημέρα 23	Ημέρες 24-28
Κυπρολις (mg/m ²) ^α	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Δεξαμεθαζόνη (mg) ^β	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Δαρατουμουμάμπη (Ενδοφλέβια Ή υποδόρια χορήγηση)												
Ενδοφλέβια χορήγηση (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Υποδόρια χορήγηση (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	Κύκλος 2											
	Εβδομάδα 1			Εβδομάδα 2			Εβδομάδα 3			Εβδομάδα 4		
	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρες 3-7	Ημέρα 8	Ημέρα 9	Ημέρες 10-14	Ημέρα 15	Ημέρα 16	Ημέρες 17-21	Ημέρα 22	Ημέρα 23	Ημέρες 24-28
Κυπρολις (mg/m ²) ^α	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Δεξαμεθαζόνη (mg) ^β	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Δαρατουμουμάμπη (Ενδοφλέβια Ή υποδόρια χορήγηση)												
Ενδοφλέβια χορήγηση (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Υποδόρια χορήγηση (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	Κύκλοι 3-6											
	Εβδομάδα 1			Εβδομάδα 2			Εβδομάδα 3			Εβδομάδα 4		
	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρες 3-7	Ημέρα 8	Ημέρα 9	Ημέρες 10-14	Ημέρα 15	Ημέρα 16	Ημέρες 17-21	Ημέρα 22	Ημέρα 23	Ημέρες 24-28
Κυπρολις (mg/m ²) ^α	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Δεξαμεθαζόνη (mg) ^β	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Δαρατουμουμάμπη (Ενδοφλέβια Ή υποδόρια χορήγηση)												
Ενδοφλέβια χορήγηση (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
Υποδόρια χορήγηση (mg)	1800	-	-	-	-	-	1800	-	-	-	-	-

	Κύκλος 7 και όλοι οι επόμενοι κύκλοι											
	Εβδομάδα 1			Εβδομάδα 2			Εβδομάδα 3			Εβδομάδα 4		
	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρες 3-7	Ημέρα 8	Ημέρα 9	Ημέρες 10-14	Ημέρα 15	Ημέρα 16	Ημέρες 17-21	Ημέρα 22	Ημέρα 23	Ημέρες 24-28
Kyprolis (mg/m²)^α	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Δεξαμεθαζόνη (mg)^β	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Δαρατουμουμάμπη (Ενδοφλέβια Η υποδόρια χορήγηση)												
Ενδοφλέβια χορήγηση (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Υποδόρια χορήγηση (mg)	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^α. Ο χρόνος έγχυσης είναι 30 λεπτά και παραμένει σταθερός σε όλο το δοσολογικό σχήμα

^β. Για τους ασθενείς ηλικίας > 75 ετών, η δεξαμεθαζόνη χορηγείται σε δόση 20 mg από του στόματος ή ενδοφλεβίως, εβδομαδιαίως μετά την πρώτη εβδομάδα.

Συγχορηγούμενα φάρμακα

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντιικικής προφύλαξης σε ασθενείς που λαμβάνουν Kyprolis για τη μείωση του κινδύνου επανενεργοποίησης του έρπητα ζωστήρα (βλ. παράγραφο 4.8).

Στους ασθενείς που λαμβάνουν Kyprolis σε συνδυασμό με δαρατουμουμάμπη και δεξαμεθαζόνη, με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή μόνο με δεξαμεθαζόνη συνιστάται θρομβοπροφύλαξη, η οποία θα πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση των υποκείμενων κινδύνων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Για άλλα συγχορηγούμενα φάρμακα που μπορεί να απαιτηθούν, όπως η χρήση προφυλακτικής αγωγής με αντιόξινα, ανατρέξτε στην τρέχουσα περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος της λεναλιδομίδης και της δεξαμεθαζόνης.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν Kyprolis σε συνδυασμό με δαρατουμουμάμπη και δεξαμεθαζόνη, θα πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικές αγωγές πριν από την έγχυση προκειμένου να μειώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση της δαρατουμουμάμπης.

Για επιπλέον λεπτομέρειες σχετικά με τα συγχορηγούμενα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμακευτικών αγωγών πριν και μετά την έγχυση, ανατρέξτε στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος της δαρατουμουμάμπης.

Ενυδάτωση & παρακολούθηση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών

Απαιτείται επαρκής ενυδάτωση πριν τη χορήγηση της δόσης στον κύκλο 1, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση συνδρόμου λύσης όγκου ή νεφρικής τοξικότητας. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις υπερφόρτωσης όγκου και οι ανάγκες σε υγρά πρέπει να προσαρμόζονται στις ατομικές ανάγκες του ασθενή. Ο συνολικός όγκος υγρών μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατά την έναρξη ή ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συνιστώμενη ενυδάτωση περιλαμβάνει και υγρά από το στόμα (30 ml/kg/ημέρα για 48 ώρες πριν την ημέρα 1 του κύκλου 1) και ενδοφλέβια υγρά (250 ml έως 500 ml κατάλληλων ενδοφλέβιων υγρών πριν από κάθε δόση στον κύκλο 1). Μπορούν να χορηγηθούν επιπλέον 250 ml έως 500 ml ενδοφλέβιων υγρών, ανάλογα με τις ανάγκες, μετά τη χορήγηση του Kyprolis στον κύκλο 1. Στους επόμενους κύκλους, μπορεί να συνεχιστεί η από του στόματος ή/και ενδοφλέβια ενυδάτωση, ανάλογα με τις ανάγκες.

Όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ενδοφλέβια δαρατουμουμάμπη, δεν απαιτείται από του στόματος ή/και ενδοφλέβια ενυδάτωση τις ημέρες χορήγησης της ενδοφλέβιας δαρατουμουμάμπης.

Τα επίπεδα καλίου στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται μια φορά το μήνα, ή πιο συχνά, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kyprolis όπως ενδείκνυται κλινικά, και αυτό εξαρτάται από την μέτρηση των επιπέδων καλίου πριν την έναρξη της θεραπείας, από την συγχωρηγούμενη θεραπεία (π.χ. φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο υποκαλιαιμίας) και σε σχετικές συννοσηρότητες.

Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης

Η δοσολογία θα πρέπει να τροποποιείται ανάλογα με την τοξικότητα του Kyprolis. Οι συνιστώμενες ενέργειες και τροποποιήσεις της δόσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Οι μειώσεις επιπέδων δόσεων παρατίθενται στον πίνακα 5.

Πίνακας 4. Τροποποιήσεις της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kyprolis

Αιματολογική τοξικότητα	Συνιστώμενη ενέργεια
<ul style="list-style-type: none"> Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων $< 0,5 \times 10^9/l$ (βλ. παράγραφο 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Διακοπή της δόσης <ul style="list-style-type: none"> - Αν επανέλθει σε επίπεδα $\geq 0,5 \times 10^9/l$ συνέχιση της θεραπείας στο ίδιο επίπεδο δόσης Για επακόλουθες μειώσεις σε επίπεδα $< 0,5 \times 10^9/l$, τήρηση των ίδιων συστάσεων με αυτές που δίνονται παραπάνω και εξέταση ενδεχομένου μείωσης ενός επιπέδου δόσης κατά την επαναχορήγηση του Kyprolis^a
<ul style="list-style-type: none"> Εμπύρετη ουδετεροπενία Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων $< 0,5 \times 10^9/l$ και θερμοκρασία στόματος $> 38,5^\circ C$ ή δύο διαδοχικές μετρήσεις $> 38,0^\circ C$ για 2 ώρες 	<ul style="list-style-type: none"> Διακοπή της δόσης Αν ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων επανέλθει στα αρχικά επίπεδα και υποχωρήσει ο πυρετός, επαναχορήγηση της θεραπείας στο ίδιο επίπεδο δόσης
<ul style="list-style-type: none"> Αριθμός αιμοπεταλίων $< 10 \times 10^9/l$ ή ενδείξεις αιμορραγίας με θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Διακοπή της δόσης <ul style="list-style-type: none"> - Αν επανέλθει σε επίπεδα $\geq 10 \times 10^9/l$ ή/και ελεγχθεί η αιμορραγία, συνέχιση της θεραπείας στο ίδιο επίπεδο δόσης Για επακόλουθες μειώσεις σε επίπεδα $< 10 \times 10^9/l$, τήρηση των ίδιων συστάσεων με αυτές που δίνονται παραπάνω και εξέταση ενδεχομένου μείωσης ενός επιπέδου δόσης κατά την επαναχορήγηση του Kyprolis^a
Μη αιματολογική τοξικότητα (νεφρική)	Συνιστώμενη ενέργεια
<ul style="list-style-type: none"> Κρεατινίνη ορού ίση με ή υψηλότερη από $2 \times$ αρχικά επίπεδα ή Κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/λεπτό (ή μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης $\leq 50\%$ σε σχέση με την έναρξη) ή ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης (βλ. παράγραφο 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Διακοπή της δόσης και συνεχής παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού ή κάθαρση κρεατινίνης) <ul style="list-style-type: none"> - Το Kyprolis θα πρέπει να επαναχορηγείται όταν η νεφρική λειτουργία επανέλθει σε επίπεδα εντός των ορίων του 25% των αρχικών τιμών. Εξέταση ενδεχομένου επαναχορήγησης της θεραπείας με μείωση ενός επιπέδου δόσης^a Για τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που λαμβάνουν Kyprolis, η δόση πρέπει να χορηγείται μετά τη διαδικασία της εξωνεφρικής κάθαρσης
Άλλη μη αιματολογική τοξικότητα	Συνιστώμενη ενέργεια
<ul style="list-style-type: none"> Όλες οι άλλες μη αιματολογικές τοξικότητες βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Διακοπή έως την υποχώρηση ή την επάνοδο στα αρχικά επίπεδα Εξέταση ενδεχομένου επανέναρξης της επόμενης προγραμματισμένης θεραπείας με μείωση ενός επιπέδου δόσης^a

^a. Βλέπε πίνακα 5 για μειώσεις επιπέδων δόσεων

Πίνακας 5. Μειώσεις επιπέδων δόσεων για το Kyprolis

Δοσολογικό σχήμα	Δόση Kyprolis	Πρώτη μείωση δόσης Kyprolis	Δεύτερη μείωση δόσης Kyprolis	Τρίτη μείωση δόσης Kyprolis
Kyprolis, λεναλιδομίδη, και δεξαμεθαζόνη	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^α	—
Kyprolis και δεξαμεθαζόνη	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^α
Kyprolis, δαρατουμουμάμπη και δεξαμεθαζόνη	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^α

Σημείωση: Οι χρόνοι έγχυσης του Kyprolis παραμένουν οι ίδιοι κατά τη διάρκεια των μειώσεων δόσης/εων

^α Εάν τα συμπτώματα δεν επιλυθούν, διακόψτε τη θεραπεία με Kyprolis

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία εντάχθηκαν σε συνδυαστικές μελέτες με Kyprolis – δεξαμεθαζόνη, αλλά εξαιρέθηκαν από τις συνδυαστικές μελέτες με Kyprolis και λεναλιδομίδη. Οπότε, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για το Kyprolis σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl < 50 ml/λεπτό). Κατάλληλη μείωση δόσης για την δόση έναρξης της λεναλιδομίδης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται σύμφωνα με τις συστάσεις στην περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος της λεναλιδομίδης.

Δεν συνιστάται προσαρμογή της αρχικής δόσης του Kyprolis σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια εξωνεφρική κάθαρση βάσει των διαθέσιμων φαρμακοκινητικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, σε κλινικές μελέτες φάσης 3, η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με χαμηλότερη κάθαρση κρεατινίνης κατά την έναρξη από τους ασθενείς με υψηλότερη κάθαρση κρεατινίνης.

Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται κατά την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθείται τουλάχιστον κάθε μήνα ή σύμφωνα με τους αποδεκτούς κανόνες κλινικής πρακτικής, ειδικότερα σε ασθενείς με χαμηλότερη κάθαρση κρεατινίνης (CrCl < 30 ml/λεπτό) στο αρχικό σημείο. Θα πρέπει να γίνονται κατάλληλες προσαρμογές στις δόσεις βάσει της τοξικότητας (βλ. πίνακα 4). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης CrCl < 30 ml/λεπτό στο αρχικό σημείο.

Εφόσον δεν έχει μελετηθεί η κάθαρση των συγκεντρώσεων του Kyprolis κατά την εξωνεφρική κάθαρση, το φάρμακο θα πρέπει να χορηγείται μετά τη διαδικασία της εξωνεφρικής κάθαρσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είχαν αποκλειστεί από τις μελέτες με Kyprolis σε συνδυασμό με είτε λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή με μόνο δεξαμεθαζόνη.

Η φαρμακοκινητική του Kyprolis δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Δεν συνιστάται προσαρμογή της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία βάσει των διαθέσιμων φαρμακοκινητικών δεδομένων. Ωστόσο, έχει αναφερθεί υψηλότερη επίπτωση ηπατικών λειτουργικών ανωμαλιών, ≥ 3 βαθμού ανεπιθύμητα συμβάματα και σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία κατά την έναρξη της θεραπείας σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Τα ηπατικά ένζυμα και η χολερυθρίνη θα πρέπει να αξιολογούνται κατά την έναρξη της θεραπείας και να επαναξιολογούνται μια φορά το μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με carfilzomib, ανεξαρτήτως των αρχικών τιμών και να γίνονται οι

κατάλληλες προσαρμογές στη δόση βάσει τοξικότητας (βλ. πίνακα 4). Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία λόγω των πολύ περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας στον πληθυσμό αυτό.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Συνολικά, η συχνότητα εμφάνισης ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς (συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας) σε κλινικές μελέτες ήταν υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών έναντι ασθενών ηλικίας < 75 ετών (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kyprolis σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Kyprolis πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης. Η δόση 20/27 mg/m² χορηγείται σε 10 λεπτά. Η δόση 20/56 mg/m² πρέπει να χορηγείται σε 30 λεπτά.

Το Kyprolis δεν θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια ώθηση ή ταχεία ενδοφλέβια έγχυση (bolus).

Η ενδοφλέβια γραμμή έγχυσης θα πρέπει να εκπλύνεται με φυσιολογικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 5% ακριβώς πριν και αμέσως μετά τη χορήγηση του Kyprolis.

Το Kyprolis δεν πρέπει να αναμιγνύεται με ή να χορηγείται ως έγχυση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σε γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.6).

Επειδή το Kyprolis χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, ανατρέξτε στις σχετικές περιλήψεις των χαρακτηριστικών των προϊόντων για επιπλέον αντενδείξεις.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επειδή το Kyprolis χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, ανατρέξτε στις σχετικές περιλήψεις των χαρακτηριστικών των προϊόντων αυτών πριν την έναρξη θεραπείας με Kyprolis. Καθώς η λεναλιδομίδη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με Kyprolis, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στις απαιτήσεις της λεναλιδομίδης για την πρόληψη της κύησης και τη διεξαγωγή τεστ κύησης, (βλ. παράγραφο 4.6).

Καρδιακές διαταραχές

Μετά τη χορήγηση του Kyprolis έχουν παρατηρηθεί νέα ή επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (π.χ. συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονικό οίδημα, μειωμένο κλάσμα εξώθησης), ισχαιμία και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Έχει παρατηρηθεί θάνατος από καρδιακή ανακοπή μέσα σε διάστημα μιας ημέρας από τη χορήγηση του Kyprolis, ενώ έχουν αναφερθεί θανατηφόρες εκβάσεις καρδιακής ανεπάρκειας και εμφράγματος του μυοκαρδίου. Για τις δυνητικές δοσοσχετιζόμενες επιδράσεις, βλ. παράγραφο 4.8.

Ενώ απαιτείται επαρκής ενυδάτωση πριν από τη χορήγηση της δόσης στον κύκλο 1, όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις υπερφόρτωσης όγκου και ιδιαίτερα εκείνοι που διατρέχουν κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας. Ο συνολικός όγκος υγρών μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατά την έναρξη ή ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.2).

Το Kyprolis πρέπει να διακόπτεται όταν παρατηρούνται καρδιακά συμβάντα βαθμού 3 ή 4 έως την ανάρρωση του ασθενή και να εξετάζεται το ενδεχόμενο επαναχορήγησής του με μείωση ενός επιπέδου δόσης κατόπιν αξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.2).

Ο κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας είναι αυξημένος στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 75 ετών). Ο κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας είναι επίσης αυξημένος στους Ασιάτες ασθενείς.

Συνιστάται ενδελεχής αξιολόγηση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III και IV κατά NYHA (Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης), πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου και διαταραχές της αγωγιμότητας μη ελεγχόμενες με φάρμακα δεν ήταν επιλέξιμοι για τις κλινικές μελέτες. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιακών επιπλοκών. Οι ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας σταδίου III και IV κατά NYHA, πρόσφατο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (τους τελευταίους 4 μήνες) καθώς και οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη στηθάγχη ή αρρυθμίες, θα πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη καρδιολογικό έλεγχο πριν από την έναρξη θεραπείας με Kyprolis. Ο εν λόγω έλεγχος θα πρέπει να βελτιστοποιήσει την κατάσταση του ασθενή, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και των υγρών. Στη συνέχεια, οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή και να παραμένουν υπό στενή παρακολούθηση.

Ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές

Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις επέκτασης του QT διαστήματος που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κοιλιακής ταχυκαρδίας σε ασθενείς που λαμβάνουν Kyprolis.

Τοξικότητα πνευμόνων

Έχουν παρατηρηθεί σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome) (ARDS), οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και οξεία διάχυτη διηθητική πνευμονοπάθεια, όπως πνευμονίτιδα και διάμεση πνευμονοπάθεια, σε ασθενείς που λάμβαναν Kyprolis. Ορισμένα από αυτά τα συμβάντα ήταν θανατηφόρα. Πρέπει να γίνεται αξιολόγηση και να διακόπτεται το Kyprolis έως την υποχώρηση του συμβάντος, ενώ το ενδεχόμενο επαναχορήγησής του πρέπει να εξετάζεται κατόπιν αξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.2).

Πνευμονική υπέρταση

Έχει αναφερθεί πνευμονική υπέρταση σε ασθενείς που έλαβαν Kyprolis. Ορισμένα από αυτά τα συμβάντα ήταν θανατηφόρα. Είναι σημαντικό να γίνεται κατάλληλη αξιολόγηση. Σε περίπτωση πνευμονικής υπέρτασης, το Kyprolis πρέπει να διακόπτεται έως την υποχώρησή της ή την επάνοδο του ασθενή στην αρχική κατάσταση, ενώ το ενδεχόμενο επαναχορήγησής του πρέπει να εξετάζεται κατόπιν αξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.2).

Δύσπνοια

Συχνά αναφέρθηκε δύσπνοια σε ασθενείς που έλαβαν Kyprolis. Πρέπει να γίνεται αξιολόγηση της δύσπνοιας για τον αποκλεισμό καρδιοαναπνευστικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας και πνευμονικών συνδρόμων. Σε περίπτωση δύσπνοιας βαθμού 3 και 4, το Kyprolis πρέπει να διακόπτεται έως την υποχώρησή της ή την επάνοδο του ασθενή στην αρχική

κατάσταση, ενώ το ενδεχόμενο επαναχορήγησής του πρέπει να εξετάζεται κατόπιν αξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.8).

Υπέρταση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kyprolis έχει παρατηρηθεί υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης της υπερτασικής κρίσης και των επειγόντων προβλημάτων υπέρτασης. Ορισμένα από αυτά τα συμβάντα ήταν θανατηφόρα. Αναφέρθηκε υπέρταση συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν Kyprolis σε συνδυασμό με δαρατουμουμάμπη στη μελέτη 20160275. Συνιστάται ο έλεγχος της υπέρτασης πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται συχνά για υπέρταση κατά τη θεραπεία με Kyprolis και να αντιμετωπίζονται κατά περίπτωση. Αν δεν είναι δυνατός ο έλεγχος της υπέρτασης, θα πρέπει να μειώνεται η δόση του Kyprolis. Σε περίπτωση υπερτασικών κρίσεων, το Kyprolis πρέπει να διακόπτεται μέχρι την υποχώρησή τους ή την επάνοδο του ασθενή στην αρχική κατάσταση, ενώ το ενδεχόμενο επαναχορήγησής του πρέπει να εξετάζεται κατόπιν αξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.2).

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που έλαβαν Kyprolis. Ορισμένα από αυτά τα συμβάντα ήταν θανατηφόρα. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς με προχωρημένο υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με Kyprolis. Σε κλινικές μελέτες φάσης 3, η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με χαμηλότερη κάθαρση κρεατινίνης στο αρχικό σημείο σε σχέση με ασθενείς με υψηλότερη κάθαρση κρεατινίνης στο αρχικό σημείο. Η κάθαρση κρεατινίνης ήταν σταθερή με την πάροδο του χρόνου για την πλειονότητα των ασθενών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον κάθε μήνα ή σύμφωνα με τους αποδεκτούς κανόνες κλινικής πρακτικής, ειδικότερα σε ασθενείς με χαμηλότερη κάθαρση κρεατινίνης στο αρχικό σημείο. Μειώστε ή διακόψτε την δόση όπως είναι κατάλληλο σε κάθε περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο λύσης όγκου

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου λύσης όγκου (TLS), συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με θανατηφόρα έκβαση, σε ασθενείς που έλαβαν Kyprolis. Οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου θα πρέπει να θεωρείται ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο TLS. Θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι οι ασθενείς είναι καλά ενυδατωμένοι πριν από τη χορήγηση του Kyprolis στον κύκλο 1 και στους επόμενους κύκλους, ανάλογα με τις ανάγκες (βλ. παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης φαρμάκων που μειώνουν το ουρικό οξύ σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο TLS. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις TLS κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης των ηλεκτρολυτών ορού ανά τακτά χρονικά διαστήματα, και να αντιμετωπίζονται αμέσως. Το Kyprolis πρέπει να διακόπτεται έως την υποχώρηση του TLS (βλ. παράγραφο 4.2).

Αντιδράσεις κατά την έγχυση

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις κατά την έγχυση, συμπεριλαμβανομένων και απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων, σε ασθενείς που έλαβαν Kyprolis. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγος, αρθραλγία, μυαλγία, έξαψη στο πρόσωπο, οίδημα προσώπου, έμετο, αδυναμία, δύσπνοια, υπόταση, συγκοπή, βραδυκαρδία, σφίξιμο στο στήθος ή στηθάγχη. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν αμέσως μετά ή έως 24 ώρες μετά τη χορήγηση του Kyprolis. Για να μειωθεί η συχνότητα και η βαρύτητα των αντιδράσεων πρέπει να χορηγείται δεξαμεθαζόνη πριν το Kyprolis (βλ. παράγραφο 4.2).

Αιμορραγία και θρομβοπενία

Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά αιμορραγίας (π.χ. γαστρεντερική, πνευμονική και ενδοκρανιακή αιμορραγία) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία Kyprolis, συχνά συνδεδεμένα με θρομβοπενία. Κάποια από αυτά τα περιστατικά ήταν θανατηφόρα (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Kyprolis προκαλεί θρομβοπενία κατά την οποία το ναδίρ αιμοπεταλίων παρατηρείται την ημέρα 8 ή την ημέρα 15 κάθε κύκλου 28 ημερών με επάνοδο στον αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων έως την έναρξη του επόμενου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.8). Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kyprolis και η δόση να μειώνεται ή να διακόπτεται, όπως είναι κατάλληλο σε κάθε περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.2).

Φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάματα

Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής με θανατηφόρα έκβαση σε ασθενείς που έλαβαν Kyprolis.

Οι ασθενείς με επιβεβαιωμένο παράγοντα κινδύνου για θρομβοεμβολή – συμπεριλαμβανομένης πρότερης θρόμβωσης θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την ελαχιστοποίηση όλων των παραγόντων κινδύνου που δύνανται να τροποποιηθούν (π.χ. κάπνισμα, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία). Θα πρέπει να υπάρχει προσοχή στη συγχορήγηση άλλων παραγόντων που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο θρόμβωσης (π.χ. ερυθροποιητικοί παράγοντες ή θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης). Συνιστάται στους ασθενείς και στους θεράποντες ιατρούς να βρίσκονται σε εγρήγορση για την αναγνώριση σημείων και συμπτωμάτων θρομβοεμβολής. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να ζητούν ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν συμπτώματα όπως δύσπνοια, θωρακικό άλγος, αιμόπτυση, οίδημα των άνω ή κάτω άκρων.

Η θρομβοπροφύλαξη θα πρέπει να εξετάζεται βάσει ατομικής αξιολόγησης οφέλους έναντι κινδύνων.

Ηπατοτοξικότητα

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ηπατικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων περιστατικών. Το Kyprolis μπορεί να προκαλέσει αύξηση των τρανσαμινασών ορού (βλ. παράγραφο 4.8). Η δόση θα πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται, όπως είναι κατάλληλο σε κάθε περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.2). Τα ηπατικά ένζυμα και η χολερυθρίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την έναρξη της θεραπείας και μια φορά το μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με carfilzomib, ανεξαρτήτως των αρχικών τιμών.

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιστατικά θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας και του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (TTP/HUS), σε ασθενείς που έλαβαν Kyprolis. Ορισμένα από αυτά τα συμβάντα ήταν θανατηφόρα. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα TTP/HUS. Σε περίπτωση που υπάρχει υποψία διάγνωσης, το Kyprolis πρέπει να διακόπτεται και οι ασθενείς να αξιολογούνται για την πιθανότητα εμφάνισης TTP/HUS. Αν αποκλειστεί η διάγνωση TTP/HUS, μπορεί να ξαναρχίσει η θεραπεία με Kyprolis. Δεν είναι γνωστή η ασφάλεια της επανέναρξης θεραπείας με Kyprolis σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως εμφανίσει TTP/HUS.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας

Έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (ΣΟΑΕ) σε ασθενείς που έλαβαν Kyprolis. Το ΣΟΑΕ, παλαιότερα αναφερόμενο ως σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΣΑΟΛ), είναι μια σπάνια νευρολογική διαταραχή που μπορεί να εκδηλωθεί με επιληπτικές κρίσεις, κεφαλαλγία, λήθαργο, σύγχυση, τύφλωση, μεταβολή της συνείδησης και άλλες οπτικές και νευρολογικές διαταραχές, παράλληλα με υπέρταση, όπου η

διάγνωση επιβεβαιώνεται με νευροακτινολογική απεικόνιση. Το Kyprolis θα πρέπει να διακόπτεται αν υπάρχει υποψία ΣΟΑΕ. Δεν είναι γνωστή η ασφάλεια της επανέναρξης θεραπείας με Kyprolis σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως εμφανίσει ΣΟΑΕ.

Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) σε ασθενείς που λαμβάνουν carfilzomib.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με carfilzomib. Για τους ασθενείς με θετική ορολογική κατάσταση HBV, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προφυλακτικής αγωγής με αντιϊικά. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά και εργαστηριακά σημεία επανενεργοποίησης του HBV κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας. Θα πρέπει να γίνεται διαβούλευση με ειδικούς στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από HBV, όπως απαιτείται. Η ασφάλεια της επαναχορήγησης carfilzomib, μετά τον επαρκή έλεγχο της επανενεργοποίησης του HBV, δεν είναι γνωστή. Ως εκ τούτου, η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να συζητείται με ειδικούς στη διαχείριση του HBV.

Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια

Περιπτώσεις προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν carfilzomib, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη ή συνοδό ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν carfilzomib θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν νέα ή επιδεινούμενα νευρολογικά, γνωστικά ή συμπεριφορικά σημεία και συμπτώματα δηλωτικά ΠΠΛ, στο πλαίσιο της διαφορικής διάγνωσης διαταραχών του ΚΝΣ.

Σε περίπτωση που πιθανολογείται ΠΠΛ, η περαιτέρω χορήγηση πρέπει να ανασταλεί έως ότου η ΠΠΛ αποκλειστεί από έναν ειδικό με τις κατάλληλες διαγνωστικές εξετάσεις. Σε περίπτωση που επιβεβαιωθεί η ΠΠΛ, το carfilzomib πρέπει να διακοπεί.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (ή/και οι σύντροφοί τους) θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και για ένα μήνα μετά τη θεραπεία. Οι άνδρες ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία αν οι σύντροφοι τους είναι έγκυες ή αν οι σύντροφοί τους βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.6). Το carfilzomib ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών που λαμβάνονται από το στόμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Περιεχόμενο σε νάτριο

Kyprolis 10 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 37 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 10 mg, που ισοδυναμεί με 1,9% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Kyprolis 30 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 109 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 30 mg, που ισοδυναμεί με 5,5% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Kyprolis 60 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 216 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 60 mg, που ισοδυναμεί με 11% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Περιεχόμενο σε κυκλοδεξτρίνη

Kyprolis 10 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 500 mg κυκλοδεξτρίνης (betadex νατριούχος σουλφοβουτυλαιθέρας) ανά φιαλίδιο των 10 mg, το οποίο ισοδυναμεί με 88 mg/kg για ενήλικα βάρους 70 kg.

Kyprolis 30 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 1.500 mg κυκλοδεξτρίνης (betadex νατριούχος σουλφοβουτυλαιθέρας) ανά φιαλίδιο των 30 mg, το οποίο ισοδυναμεί με 88 mg/kg για ενήλικα βάρους 70 kg.

Kyprolis 60 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 3.000 mg κυκλοδεξτρίνης (betadex νατριούχος σουλφοβουτυλαιθέρας) ανά φιαλίδιο των 60 mg, το οποίο ισοδυναμεί με 88 mg/kg για ενήλικα βάρους 70 kg.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το carfilzomib μεταβολίζεται κυρίως μέσω της δράσης πεπτιδάσης και εποξειδικής υδρολάσης, ως αποτέλεσμα αυτού το φαρμακοκινητικό προφίλ του carfilzomib είναι μάλλον απίθανο να επηρεαστεί από τη συγχωρήγηση αναστολέων και επαγωγέων του κυτοχρώματος P450.

In vitro μελέτες έδειξαν ότι το carfilzomib δεν επάγει το ανθρώπινο CYP3A4 σε καλλιεργημένα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα. Διεξήχθη μια κλινική μελέτη με carfilzomib σε δόση 27 mg/m² (2-10 λεπτών έγχυση) όπου χρησιμοποιήθηκε μιδαζολάμη από το στόμα ως υπόστρωμα του CYP3A και έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της μιδαζολάμης δεν επηρεάστηκε από την ταυτόχρονη χορήγηση carfilzomib, γεγονός που υποδεικνύει ότι το carfilzomib δεν αναμένεται να αναστέλλει το μεταβολισμό των υποστρωμάτων του CYP3A4/5 και δεν είναι επαγωγέας του CYP3A4 σε ανθρώπινα υποκείμενα. Δεν διεξήχθη κλινική μελέτη με την δόση των 56 mg/m². Ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν το carfilzomib είναι επαγωγέας των CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 και 2B6 σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το carfilzomib συνδυάζεται με φάρμακα που αποτελούν υποστρώματα αυτών των ενζύμων, όπως τα αντισυλληπτικά από το στόμα. Θα πρέπει να λαμβάνονται αποτελεσματικά μέτρα για την αποφυγή κήσης (βλ. παράγραφο 4.6 και ανατρέξτε επίσης στην τρέχουσα περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος της λεναλιδομίδης), ενώ θα πρέπει να εφαρμόζεται μία εναλλακτική, αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης αν η ασθενής λαμβάνει αντισυλληπτικά από το στόμα.

Το carfilzomib δεν αναστέλλει τα CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 και 2D6 *in vitro* και, συνεπώς, δεν αναμένεται να επηρεάσει την έκθεση των φαρμάκων που αποτελούν υποστρώματα αυτών των ενζύμων ως αποτέλεσμα της αναστολής.

Το carfilzomib είναι μία P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gr) αλλά δεν είναι υπόστρωμα της BCRP (πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού). Ωστόσο, δεδομένου του ότι το Kyprolis χορηγείται ενδοφλέβια και μεταβολίζεται εκτενώς, το φαρμακοκινητικό προφίλ του carfilzomib δεν είναι πιθανό να επηρεαστεί από αναστολείς ή επαγωγείς της P-gr ή της BCRP. *In vitro*, σε συγκεντρώσεις (3 μM) χαμηλότερες από τις αναμενόμενες σε θεραπευτικές δόσεις, το carfilzomib αναστέλλει την εκροή της διγοξίνης, ενός υποστρώματος της P-gr, κατά 25%. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το carfilzomib συνδυάζεται με υποστρώματα της P-gr (π.χ., διγοξίνη, κολχικίνη).

In vitro, το carfilzomib αναστέλλει το OATP1B1 με $IC_{50} = 2,01 \mu M$ ενώ είναι άγνωστο αν το carfilzomib αναστέλλει ή όχι άλλους μεταφορείς OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 και BSEP, σε συστηματικό επίπεδο. Το carfilzomib δεν αναστέλλει την ανθρώπινη UGT2B7 αλλά αναστέλλει την ανθρώπινη UGT1A1 με $IC_{50} 5,5 \mu M$. Παρόλα αυτά, με βάση την ταχεία απομάκρυνση του carfilzomib, με μία αξιοσημείωτη ταχεία μείωση της συστηματικής συγκέντρωσης 5 λεπτά μετά το τέλος της έγχυσης, ο κίνδυνος κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων με τα υποστρώματα των OATP1B1 και UGT1A1 είναι πιθανότατα χαμηλός.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που λαμβάνουν Kyprolis (ή/και οι σύντροφοί τους) θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και για ένα μήνα μετά τη θεραπεία.

Δεν μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός ότι η αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με carfilzomib (βλ. παράγραφο 4.5). Επίσης, λόγω αυξημένου κινδύνου φλεβικών θρομβοεμβολικών συμβαμάτων σχετιζόμενων με το carfilzomib, οι γυναίκες θα πρέπει να αποφεύγουν τη χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών που σχετίζονται με κίνδυνο θρόμβωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με carfilzomib (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Αν μία ασθενής χρησιμοποιεί από του στόματος αντισυλληπτικά ή μία ορμονική μέθοδο αντισύλληψης που σχετίζεται με κίνδυνο θρόμβωσης, θα πρέπει να αρχίσει να χρησιμοποιεί μια εναλλακτική, αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης.

Οι άνδρες ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία αν οι σύντροφοι τους είναι έγκυες ή αν οι σύντροφοί τους βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση carfilzomib σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Βάσει του μηχανισμού δράσης του και των ευρημάτων σε ζώα, το Kyprolis μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Το Kyprolis δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν το δυνητικό όφελος υπερκαλύπτει τον δυνητικό κίνδυνο του εμβρύου. Αν το Kyprolis χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή αν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για το έμβryo.

Η λεναλιδομίδη είναι δομικά συναφής με την θαλιδομίδη. Η θαλιδομίδη είναι μία γνωστή ενεργή ουσία ανθρώπινης τερατογένεσης η οποία προκαλεί σοβαρά απειλητικές για τη ζωή ανωμαλίες στην γέννηση. Αν ληφθεί λεναλιδομίδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η τερατογόνος δράση της λεναλιδομίδης στους ανθρώπους είναι αναμενόμενη. Οι προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης πρέπει να ικανοποιούνται για όλες τις ασθενείς, εκτός εάν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία ότι η ασθενής δεν έχει δυνατότητα τεκνοποίησης. Ανατρέξτε στην τρέχουσα περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος της λεναλιδομίδης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το carfilzomib ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Βάση των φαρμακολογικών του ιδιοτήτων, ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς, ως μέτρο προφύλαξης, ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά την διάρκεια και για τουλάχιστον 2 ημέρες μετά την θεραπεία με Kyprolis.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Kyprolis έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Σε κλινικές μελέτες έχει παρατηρηθεί κόπωση, ζάλη, λιποθυμία, θαμπή όραση, υπνηλία ή/και πτώση της αρτηριακής πίεσης. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς που λαμβάνουν Kyprolis να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα εάν παρουσιάσουν οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kyprolis είναι: καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή, ισχαιμία του μυοκαρδίου, διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση, δύσπνοια, υπέρταση συμπεριλαμβανομένων των υπερτασικών κρίσεων, οξεία νεφρική βλάβη, σύνδρομο λύσης όγκου, αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση, γαστρεντερική αιμορραγία, ενδοκρανιακή αιμορραγία, πνευμονική αιμορραγία, θρομβοπενία, ηπατική ανεπάρκεια, επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β, ΣΟΑΕ, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια και TTP/HUS. Στις κλινικές μελέτες με Kyprolis, η καρδιοτοξικότητα και η δύσπνοια εμφανίστηκαν κυρίως στα πρώτα στάδια της θεραπείας με Kyprolis (βλ. παράγραφο 4.4). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (που εμφανίστηκαν σε ποσοστό > 20% των ασθενών) ήταν: αναιμία, κόπωση, θρομβοπενία, ναυτία, διάρροια, πυρεξία, δύσπνοια, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, βήχας και ουδετεροπενία.

Έπειτα από αρχικές δόσεις του carfilzomib στα 20 mg/m², η δόση αυξήθηκε στα 27 mg/m² στη δοκιμή PX-171-009 και στα 56 mg/m² στη δοκιμή 2011-003 (βλ. παράγραφο 5.1). Μια δοκιμή διασταυρούμενης σύγκρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάστηκαν στο σκέλος της μελέτης με Kyprolis και δεξαμεθαζόνη (Kd) της δοκιμής 2011-003 έναντι του σκέλους με Kyprolis, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (KRd) της δοκιμής PX-171-009 υποδεικνύει ότι μπορεί να υπάρχει πιθανή σχέση της δόσης για τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: καρδιακή ανεπάρκεια (Kd 8,2%, KRd 6,4%), δύσπνοια (Kd 30,9%, KRd 22,7%), υπέρταση (Kd 25,9%, KRd 15,8%), και πνευμονική υπέρταση (Kd 1,3%, KRd 0,8%).

Στη μελέτη 20160275 (βλ. παράγραφο 5.1), στην οποία η χορήγηση Kyprolis σε συνδυασμό με δαρατουμουμάμπη και δεξαμεθαζόνη (KdD) συγκρίθηκε με τη χορήγηση Kyprolis σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη (Kd), προέκυψαν θάνατοι λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών εντός 30 ημερών από την τελευταία δόση οποιασδήποτε θεραπείας της μελέτης σε 10% των ασθενών στο σκέλος KdD σε σύγκριση με 5% των ασθενών στο σκέλος Kd. Η πιο κοινή αιτία θανάτου που προέκυψε σε ασθενείς στα δύο σκέλη (KdD έναντι Kd) ήταν οι λοιμώξεις (5% έναντι 3%). Ο κίνδυνος θανατηφόρων εμφανιζόμενων κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν υψηλότερος μεταξύ των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών. Αναφέρθηκαν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα στο 56% των ασθενών στο σκέλος KdD και στο 46% των ασθενών στο σκέλος με Kd. Τα συχνότερα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν στο σκέλος με KdD συγκριτικά με το σκέλος με Kd ήταν αναιμία (2% έναντι 1%), διάρροια (2% έναντι 0%), πυρεξία (4% έναντι 2%), πνευμονία (12% έναντι 9%), γρίπη (4% έναντι 1%), σηψαιμία (4% έναντι 1%) και βρογχίτιδα (2% έναντι 0%).

Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και κατηγορία συχνότητας (βλ. πίνακα 6). Οι κατηγορίες συχνότητας προσδιορίστηκαν με βάση τη συνολική

συχνότητα εμφάνισης που αναφέρθηκε για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια σε ένα σύνολο δεδομένων από ομαδοποιημένες κλινικές μελέτες (n = 3.878). Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος και συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 6. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Κατηγορία / οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος	Σηψαιμία Λοίμωξη των πνευμόνων Γρίπη Έρπης ζωστήρας* Ουρολοίμωξη Βρογχίτιδα Γαστρεντερίτιδα Ιογενής λοίμωξη Ρινοφαρυγγίτιδα Ρινίτιδα	Κολίτιδα από Clostridium difficile Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία σε φάρμακο	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία Ουδετεροπενία Αναιμία Λεμφοπενία Λευκοπενία	Εμπύρετη ουδετεροπενία	Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS) Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP)	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία Μειωμένη όρεξη	Αφυδάτωση Υπερκαλιαιμία Υπομαγνησισαιμία Υπονατρίαμια Υπερασβεστιαμία Υπασβεστιαμία Υποφωσφοραιμία Υπερουριχαιμία Υπολευκωματιναιμία Υπεργλυκαιμία	Σύνδρομο λύσης όγκου	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Άγχος Κατάσταση σύγχυσης		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Περιφερική νευροπάθεια Κεφαλαλγία	Παραίσθησία Υπαισθησία	Ενδοκρανιακή αιμορραγία Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (ΣΟΑΕ)	
Οφθαλμικές διαταραχές		Καταρράκτης Θαμπή όραση		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Εμβοές		

Κατηγορία / οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)
Καρδιακές διαταραχές		Καρδιακή ανεπάρκεια Έμφραγμα μυοκαρδίου Κολπική μαρμαρυγή Ταχυκαρδία Κλάσμα εξώθησης μειωμένο Αίσθημα παλμών	Καρδιακή ανακοπή Καρδιομυοπάθεια Ισχαιμία του μυοκαρδίου Περικαρδίτιδα Περικαρδιακή συλλογή Κοιλιακή ταχυκαρδία	
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση Υπόταση Έξαψη	Υπερτασική κρίση Αιμορραγία	Υπερτασικά επεισόδια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Δύσπνοια Βήχας	Πνευμονική εμβολή Πνευμονικό οίδημα Επίσταξη Στοματοφαρυγγικό άλγος Δυσφωνία Συριγμός Πνευμονική υπέρταση	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια Πνευμονική αιμορραγία Διάμεση πνευμονοπάθεια Πνευμονίτιδα	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Έμετος Διάρροια Δυσκοιλιότητα Κοιλιακό άλγος Ναυτία	Γαστρεντερική αιμορραγία Δυσπεψία Οδονταλγία	Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα Παγκρεατίτιδα οξεία	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση Αυξημένη γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση Υπερχοληρυθριναιμία	Ηπατική ανεπάρκεια Χολόσταση	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα Κνησμός Ερύθημα Υπεριδρωσία		Αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία Αρθραλγία Άλγος άκρου Μυϊκοί σπασμοί	Μυοσκελετικός πόνος Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα Οστικός πόνος Μυαλγία Μυϊκή αδυναμία		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Οξεία νεφρική βλάβη Νεφρική ανεπάρκεια Νεφρική δυσλειτουργία Μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης		

Κατηγορία / οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία Περιφερικό οίδημα Εξασθένηση Κόπωση Ρίγος	Θωρακικό άλγος Άλγος Αντιδράσεις στη θέση έγχυσης Γριπώδες σύνδρομο Δυσφορία	Σύνδρομο πολυοργανικής δυσλειτουργίας	
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη Αυξημένο ουρικό οξύ αίματος		
Κακώσεις, δηλητηρίαση και επιπλοκές από τη χορήγηση		Αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση		

* Η συχνότητα υπολογίζεται με βάση δεδομένα από κλινικές μελέτες, στις οποίες οι περισσότεροι ασθενείς ακολούθησαν προφυλακτική αγωγή

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου και ισχαιμία του μυοκαρδίου

Στις κλινικές μελέτες με Kyprolis, η καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε περίπου στο 5% των ασθενών (περίπου 3% των ασθενών είχαν συμβάντα βαθμού ≥ 3), το έμφραγμα του μυοκαρδίου αναφέρθηκε περίπου στο 1% των ασθενών (περίπου 1% των ασθενών είχαν συμβάντα βαθμού ≥ 3) και η ισχαιμία του μυοκαρδίου αναφέρθηκε στο < 1% των ασθενών (< 1% των ασθενών είχαν συμβάντα βαθμού ≥ 3). Τα συμβάντα αυτά εμφανίστηκαν κυρίως στα πρώτα στάδια της θεραπείας με Kyprolis (< 5 κύκλους).

Στη μελέτη 20160275, η συνολική συχνότητα εμφάνισης καρδιακών διαταραχών (συμβάντα όλων ανεξαιρέτως των βαθμών) στην υποομάδα ασθενών με αγγειακές διαταραχές κατά την έναρξη ή υπέρταση κατά την έναρξη ήταν 29,9% έναντι 19,8% (KdD έναντι Kd) και 30,6% έναντι 18,1%, αντίστοιχα. Για τα θανατηφόρα καρδιακά συμβάντα, η συχνότητα εμφάνισης ήταν 1,9% έναντι 0,0% (KdD έναντι Kd) και 1,5% έναντι 0,0%, αντίστοιχα. Κανένα καρδιακό συμβάν μίας και μόνο μορφής δεν αντιπροσώπευε τη διαφορά που αναφέρθηκε μεταξύ του σκέλους με KdD έναντι του σκέλους με Kd στην υποομάδα ασθενών με αγγειακές διαταραχές κατά την έναρξη ή υπέρταση κατά την έναρξη.

Για την κλινική αντιμετώπιση των καρδιακών διαταραχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kyprolis, βλ. παράγραφο 4.4.

Δύσπνοια

Δύσπνοια αναφέρθηκε περίπου στο 24% των ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες με Kyprolis. Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών δύσπνοιας ήταν μη σοβαρές (< 5% των συμμετεχόντων είχαν συμβάντα βαθμού ≥ 3), υποχώρησαν, σπάνια κατέληξαν σε διακοπή της θεραπείας και εμφανίστηκαν στα πρώτα στάδια της μελέτης (< 3 κύκλους). Για την κλινική αντιμετώπιση της δύσπνοιας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kyprolis, βλ. παράγραφο 4.4.

Υπέρταση συμπεριλαμβανομένων των υπερτασικών κρίσεων

Μετά τη χορήγηση του Kyprolis έχουν εμφανιστεί υπερτασικές κρίσεις (υπερτασικά επείγοντα ή υπερτασικά έκτακτες). Ορισμένα από αυτά τα συμβάντα ήταν θανατηφόρα. Στις κλινικές μελέτες, ανεπιθύμητες ενέργειες που συνίσταντο σε υπέρταση εμφανίστηκαν περίπου στο 21% των συμμετεχόντων και 8% των συμμετεχόντων είχαν υπερτασικά συμβάντα βαθμού ≥ 3, αλλά

υπερτασικές κρίσεις εμφανίστηκαν σε < 0,5% των ασθενών. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που συνίσταντο σε υπέρταση ήταν παρόμοια ανάμεσα στους ασθενείς με ή χωρίς προηγούμενο ιατρικό ιστορικό υπέρτασης. Για την κλινική αντιμετώπιση της υπέρτασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kyprolis, βλ. παράγραφο 4.4.

Θρομβοπενία

Θρομβοπενία αναφέρθηκε περίπου στο 33% των ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες με Kyprolis και περίπου 20% των συμμετεχόντων είχαν συμβάντα βαθμού ≥ 3 . Στη μελέτη 20160275, η συχνότητα εμφάνισης θρομβοπενίας βαθμού ≥ 3 ήταν 24,4% στο σκέλος με KdD και 16,3% στο σκέλος με Kd. Το Kyprolis προκαλεί θρομβοπενία μέσω της αναστολής της εκβλάστησης των αιμοπεταλίων από την περιφέρεια του κυτταροπλάσματος των μεγακαρυοκυττάρων, που οδηγεί σε κλασική κυκλική θρομβοπενία κατά την οποία τα ναδίρ αιμοπεταλίων εμφανίζονται την ημέρα 8 ή 15 κάθε κύκλου 28 ημερών και η οποία συνήθως σχετίζεται με επάνοδο στην αρχική κατάσταση έως την έναρξη του επόμενου κύκλου. Για την κλινική αντιμετώπιση της θρομβοπενίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kyprolis, βλ. παράγραφο 4.4.

Φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάντα

Έχουν αναφερθεί περιστατικά φλεβικών θρομβοεμβολικών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής με θανατηφόρα έκβαση, σε ασθενείς που έλαβαν Kyprolis (βλ. παράγραφο 4.4). Η συνολική επίπτωση των φλεβικών θρομβοεμβολικών συμβάντων ήταν υψηλότερη στο σκέλος με Kyprolis σε τρεις φάσεις 3 μελέτες. Στη μελέτη PX-171-009 η επίπτωση των φλεβικών θρομβοεμβολικών συμβάντων ήταν 15,6% στο σκέλος με KRd και 9,0% στο σκέλος με Rd. Αναφέρθηκαν φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάντα βαθμού ≥ 3 στο 5,6% των ασθενών στο σκέλος με KRd και στο 3,9% των ασθενών στο σκέλος με Rd. Στη μελέτη 2011-003 η επίπτωση των φλεβικών θρομβοεμβολικών συμβάντων ήταν 12,5% στο σκέλος με Kd και 3,3% στο σκέλος με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (Vd). Αναφέρθηκαν φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάντα βαθμού ≥ 3 στο 3,5% των ασθενών στο σκέλος με Kd και στο 1,8% των ασθενών στο σκέλος με Vd. Στη μελέτη 20160275 η επίπτωση των φλεβικών θρομβοεμβολικών συμβάντων ήταν 6,2% στο σκέλος με KdD και 11,1% στο σκέλος με Kd. Αναφέρθηκαν φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάντα βαθμού ≥ 3 στο 1,9% των ασθενών στο σκέλος με KdD και στο 6,5% των ασθενών στο σκέλος με Kd.

Ηπατική ανεπάρκεια

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ηπατικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων, σε ποσοστό < 1% των ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες με Kyprolis. Για την κλινική αντιμετώπιση της ηπατοτοξικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kyprolis, βλ. παράγραφο 4.4.

Περιφερική νευροπάθεια

Σε μια τυχαίοποιημένη ανοιχτή πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς που έλαβαν Kyprolis με έγχυση 20/56 mg/m² στα 30 λεπτά σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη (Kd, n = 464) έναντι βορτεζομίμης και δεξαμεθαζόνης (Vd, n = 465), αναφέρθηκαν περιστατικά περιφερικής νευροπάθειας βαθμού 2 και μεγαλύτερου στο 7% των ασθενών με υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα στο σκέλος με Kd, σε σύγκριση με 35% στο σκέλος με Vd κατά τη στιγμή της αρχικά προκαθορισμένης ανάλυσης OS. Στη μελέτη 20160275, περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας βαθμού 2 και υψηλότερου αναφέρθηκαν στο 10,1% των ασθενών με υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα στο σκέλος με KdD συγκριτικά με το 3,9% στο σκέλος με Kd.

Αντίδραση κατά την έγχυση

Στη μελέτη 20160275, υπήρχε υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης αντίδρασης στην έγχυση όταν η καρφιλζομίμη χορηγούνταν με δαρατουμουάμητη.

Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος

Στη μελέτη 20160275, λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος που αναφέρθηκαν ως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε κάθε ομάδα θεραπείας (27,6% στο σκέλος με KdD και 15,0% στο σκέλος με Kd). Στη μελέτη 20160275, πνευμονία που αναφέρθηκε ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια εμφανίστηκε σε κάθε ομάδα θεραπείας (15,3% στο σκέλος με KdD και 9,8% στο σκέλος με Kd). Το 1,3% και το 0% των συμβάντων ήταν θανατηφόρα στα σκέλη με KdD και με Kd, αντίστοιχα.

Δευτερεύουσες πρωτοπαθείς κακοήθειες

Στη μελέτη 20160275, δευτερεύουσες πρωτοπαθείς κακοήθειες έχουν αναφερθεί σε κάθε ομάδα θεραπείας (1,9% στο σκέλος με KdD και 1,3% στο σκέλος με Kd).

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Στη μελέτη 20160275, ευκαιριακές λοιμώξεις έχουν αναφερθεί σε κάθε ομάδα θεραπείας (9,4% στο σκέλος με KdD και 3,9% στο σκέλος με Kd). Οι ευκαιριακές λοιμώξεις που εμφανίστηκαν σε $\geq 1\%$ των συμμετεχόντων στο σκέλος με KdD περιελάμβαναν έρπητα ζωστήρα, στοματική καντιντίαση, στοματικό έρπητα και απλό έρπητα.

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β

Στη μελέτη 20160275, η συχνότητα εμφάνισης επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β ήταν 0,6% στο σκέλος με KdD έναντι 0% στο σκέλος με Kd.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Συνολικά, η συχνότητα εμφάνισης ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (συμπεριλαμβανομένων των καρδιακών αρρυθμιών, της καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4), της δύσπνοιας, της λευκοπενίας και της θρομβοπενίας) στους ασθενείς που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες με Kyprolis ήταν υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών έναντι ασθενών ηλικίας < 75 ετών.

Στη μελέτη 20160275, το 47% των 308 ασθενών οι οποίοι έλαβαν KdD 20/56 mg/m² δύο φορές την εβδομάδα ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Στο σκέλος με KdD της μελέτης, θανατηφόρα εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα εμφανίστηκαν στο 6% των ασθενών ηλικίας < 65 ετών και στο 14% των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών. Στο σκέλος με Kd, αυτά τα συμβάντα εμφανίστηκαν στο 8% των ασθενών ηλικίας < 65 ετών και στο 3% των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την ασφάλεια δόσεων υψηλότερων από αυτές που αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες. Έχει αναφερθεί οξεία έναρξη ρίγους, υπόταση, νεφρικής ανεπάρκειας, θρομβοπενία και λεμφοπενία μετά από δόση 200 mg Kyprolis που χορηγήθηκε κατά λάθος.

Δεν υπάρχει κανένα γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με carfilzomib. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται, ειδικά για τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Kyprolis που αναφέρονται στην παράγραφο 4.8.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XG02

Μηχανισμός δράσης

Το carfilzomib είναι ένας αναστολέας πρωτεασώματος της τετραπεπτιδικής εποξυκετόνης που προσδένεται επιλεκτικά και με μη αναστρέψιμο τρόπο στα N-ενεργά κέντρα του 20S πρωτεασώματος που περιέχουν θρεονίνη. Το πρωτεάσωμα 20S είναι το βασικό σωματίο εντός του πρωτεασώματος 26S και εμφανίζει μικρή ή μηδενική δράση έναντι άλλων τάξεων πρωτεασών. Το carfilzomib είχε αντιπολλαπλασιαστική και προαποπτωτική δράση σε προκλινικά μοντέλα σε αιματολογικούς όγκους. Στα ζώα, το carfilzomib ανέστειλε τη δράση του πρωτεασώματος στο αίμα και στον ιστό και καθυστέρησε την ανάπτυξη όγκων σε μοντέλα πολλαπλού μυελώματος. Βρέθηκε *in vitro* ότι το carfilzomib προκαλεί ελάχιστη νευροτοξικότητα και ελάχιστη αντίδραση σε μη πρωτεασωματικές πρωτεάσες.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ενδοφλέβια χορήγηση carfilzomib προκάλεσε καταστολή της δράσης τύπου χυμοθρυψίνης (CT-L) του πρωτεασώματος όταν μετρήθηκε στο αίμα 1 ώρα μετά την πρώτη δόση. Δόσεις $\geq 15 \text{ mg/m}^2$ επέφεραν σταθερή ($\geq 80\%$) αναστολή της δράσης τύπου χυμοθρυψίνης (CT-L) του πρωτεασώματος. Επιπροσθέτως, η χορήγηση carfilzomib προκάλεσε αναστολή της μεμβρανικής πρωτεΐνης λανθάνουσας φάσης 2 (LMP2) και των υπομονάδων του συμπλέγματος τύπου 1 πολυκαταλυτικής ενδοπεπτιδάσης (MECL1) του ανοσοπρωτεασώματος που κυμαίνονται από 26% έως 32% και από 41% έως 49%, αντίστοιχα, στα 20 mg/m^2 . Η αναστολή του πρωτεασώματος διατηρήθηκε για ≥ 48 ώρες μετά την πρώτη δόση carfilzomib για κάθε εβδομάδα χορήγησης. Η συνδυασμένη χορήγηση με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη δεν επηρέασε την αναστολή του πρωτεασώματος.

Σε υψηλότερη δόση των 56 mg/m^2 , δεν υπήρξε μόνο μεγαλύτερη αναστολή των υπομονάδων CT-L ($\geq 90\%$) σε σύγκριση με αυτή των 15 έως 20 mg/m^2 , αλλά υπήρξε και μεγαλύτερη αναστολή των άλλων πρωτεασωματικών υπομονάδων (LMP7, MECL1, και LMP2). Υπήρξε περίπου 8%, 23% και 34% αύξηση στην αναστολή των υπομονάδων των LMP7, MECL1, και LMP2 αντίστοιχα στη δόση των 56 mg/m^2 σε σύγκριση με αυτή των 15 έως 20 mg/m^2 . Παρόμοια αναστολή του πρωτεασώματος από το carfilzomib επιτεύχθηκε με εγχύσεις των 2-10 λεπτών και 30 λεπτών στα δύο επίπεδα δόσεων (20 και 36 mg/m^2) όπου δοκιμάστηκε.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Kyprolis σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ασθενών με υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα – Μελέτη PX-171-009 (ASPIRE)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kyprolis αξιολογήθηκαν σε μία τυχαίοποιημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη 792 ασθενών με υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα στην οποία εκτιμήθηκε ο συνδυασμός του Kyprolis με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη έναντι μονοθεραπείας με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη κατόπιν τυχαιοποίησης σε αναλογία 1:1.

Η μελέτη αυτή αξιολόγησε το Kyprolis στην αρχική δόση των 20 mg/m^2 , η οποία αυξήθηκε στα 27 mg/m^2 στον κύκλο 1, την ημέρα 8, χορηγούμενη δύο φορές την εβδομάδα για 3 από τις 4 εβδομάδες ως 10 λεπτή έγχυση. Η θεραπεία με Kyprolis χορηγήθηκε για 18 κύκλους το μέγιστο,

εκτός από τις περιπτώσεις που διακόπηκε πρόωρα λόγω εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η χορήγηση λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης μπορούσε να συνεχιστεί έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Οι ασθενείς που εμφάνιζαν τα ακόλουθα αποκλείστηκαν από τη μελέτη: ρυθμός κάθαρσης κρεατινίνης < 50 ml/λεπτό, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III ή IV κατά NYHA ή έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός των τελευταίων 4 μηνών, εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σχήμα που περιείχε βορτεζομίμη ή εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη ή εξέλιξη της νόσου σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη αν αυτή ήταν η πιο πρόσφατη γραμμή θεραπείας του ασθενή. Τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη επέτρεψαν σε μία υποκατηγορία ασθενών με μυέλωμα ανθεκτικό σε βορτεζομίμη (n = 118) ή λεναλιδομίδα (n = 57) να ενταχθούν στην μελέτη. Οι ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη ορίστηκαν ως ανθεκτικοί στη θεραπεία αν πληρούσαν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα 3 κριτήρια: δεν παρουσίασαν ανταπόκριση (< ελάχιστη ανταπόκριση) σε οποιοδήποτε θεραπευτικό σχήμα, παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε θεραπευτικού σχήματος ή παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου μέσα σε διάστημα 60 ημερών από την ολοκλήρωση οποιουδήποτε θεραπευτικού σχήματος. Η μελέτη αυτή δεν αξιολόγησε την σχέση οφέλους/κινδύνου στον γενικότερο πληθυσμό που είναι ανθεκτικός.

Η κατάσταση της νόσου και άλλα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των δύο θεραπευτικών σκελών, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας (64 ετών, εύρος: 31-91 ετών), του φύλου (56% άνδρες), της κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG (48% με κατάσταση ικανότητας 1), των γενετικών μεταλλάξεων υψηλού κινδύνου που αποτελούνταν από τους γενετικούς υπότυπους t(4;14), t(14;16) ή τη διαγραφή του 17p σε ποσοστό $\geq 60\%$ των πλασματοκυττάρων (13%), των γενετικών μεταλλάξεων αγνώστου κινδύνου που περιελάμβαναν ασθενείς με αποτελέσματα που δεν συλλέχθηκαν ή δεν αναλύθηκαν (47%) και της νόσου σταδίου III κατά ISS (Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης) κατά την έναρξη (20%). Οι ασθενείς είχαν λάβει 1 έως 3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας (διάμεσος αριθμός 2), συμπεριλαμβανομένης προηγούμενης θεραπείας με βορτεζομίμη (66%), θαλιδομίδα (44%) και λεναλιδομίδα (20%).

Τα αποτελέσματα της μελέτης PX-171-009 συνοψίζονται στον πίνακα 7 και στα σχεδιαγράμματα 1 και 2.

Πίνακας 7. Περίληψη της ανάλυσης αποτελεσματικότητας στη μελέτη του υποτροπιάζοντος πολλαπλού μυελώματος PX-171-009

	Συνδυασμένη θεραπεία με KRd	
	Σκέλος με KRd ^a (N = 396)	Σκέλος με Rd ^a (N = 396)
Διάμεση PFS, μήνες (95% CI)	26,3 (23,3, 30,5)	17,6 (15,0, 20,6)
HR (95% CI), μονόπλευρη τιμή p ^β	0,69 (0,57, 0,83), < 0,0001	
Διάμεση OS, μήνες (95% CI)	48,3 (42,4, 52,8)	40,4 (33,6, 44,4)
HR (95% CI), μονόπλευρη τιμή p ^β	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 του ORR	83,4, 90,3	61,8, 71,3
Μονόπλευρη τιμή p	< 0,0001	

KRd = Kyprolis, λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη, Rd = λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, HR = αναλογία κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, OS = συνολική επιβίωση, ORR = ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης, sCR = αυστηρά πλήρης ανταπόκριση, CR = πλήρης ανταπόκριση, VGPR = πολύ καλή μερική ανταπόκριση, PR = μερική ανταπόκριση, IMWG = Διεθνής Ομάδα Εργασίας για το Μυέλωμα, EBMT = Ευρωπαϊκή Ομάδα για τη Μεταμόσχευση Αίματος και Μυελού των Οστών

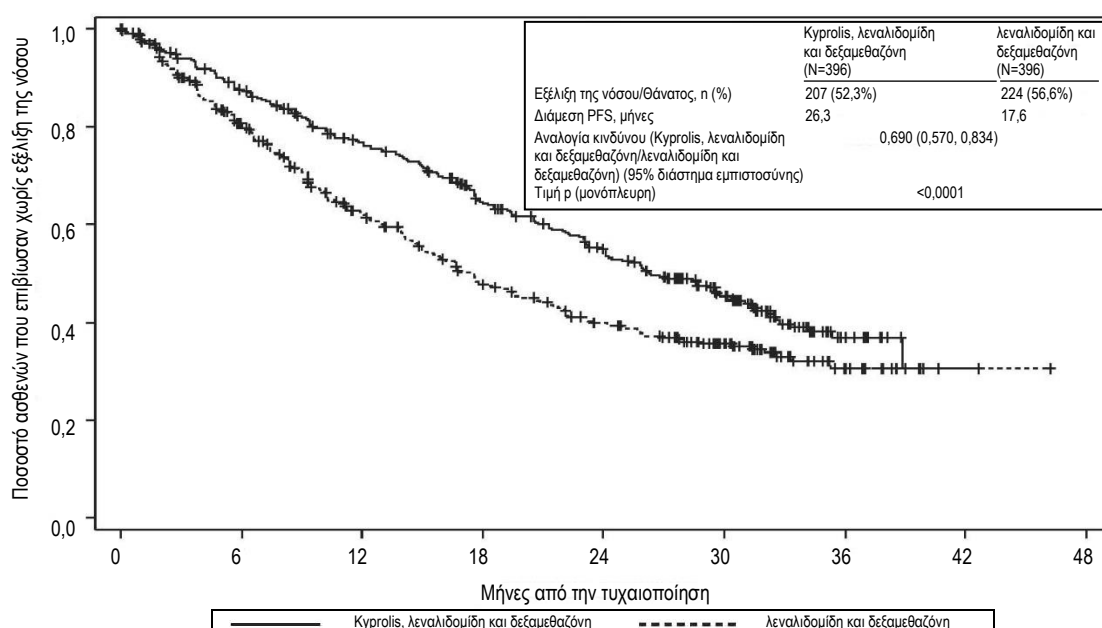
^a Όπως ορίστηκε από μία Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου εφαρμόζοντας τα πρότυπα, αντικειμενικά κριτήρια ανταπόκρισης της IMWG/EBMT

^β Στατιστικά σημαντική τιμή

Οι ασθενείς στο σκέλος θεραπείας με Kyprolis, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (KRd) έδειξαν βελτιωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σε σύγκριση με τους ασθενείς στο σκέλος θεραπείας με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Rd) (HR = 0,69, με μονόπλευρη τιμή $p < 0,0001$), γεγονός που συνιστά 45% βελτίωση της PFS ή 31% μείωση του κινδύνου εμφάνισης συμβάντων, όπως ορίστηκε από μία Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου εφαρμόζοντας τα πρότυπα, αντικειμενικά κριτήρια ανταπόκρισης της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG)/Ευρωπαϊκής Ομάδας για τη Μεταμόσχευση Αίματος και Μυελού των Οστών (EBMT).

Παρατηρήθηκε σταθερό όφελος του συνδυασμού KRd στην PFS σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών ηλικίας ≥ 75 ετών ($n = 96$), των ασθενών με γενετικές μεταλλάξεις υψηλού κινδύνου ($n = 100$) ή αγνώστου κινδύνου ($n = 375$) και των ασθενών με καθαρή κρεατινίνης $30 - < 50$ ml/λεπτό κατά την έναρξη ($n = 56$).

Σχεδιάγραμμα 1. Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στο υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα^α



Αριθμός ασθενών υπό κίνδυνο:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Κυprolis, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη	396	332	279	222	179	112	24	1	
λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη	396	287	206	151	117	72	18	1	

GRH0196EL v1

PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, IMWG = Διεθνής Ομάδα Εργασίας για το Μυέλωμα,

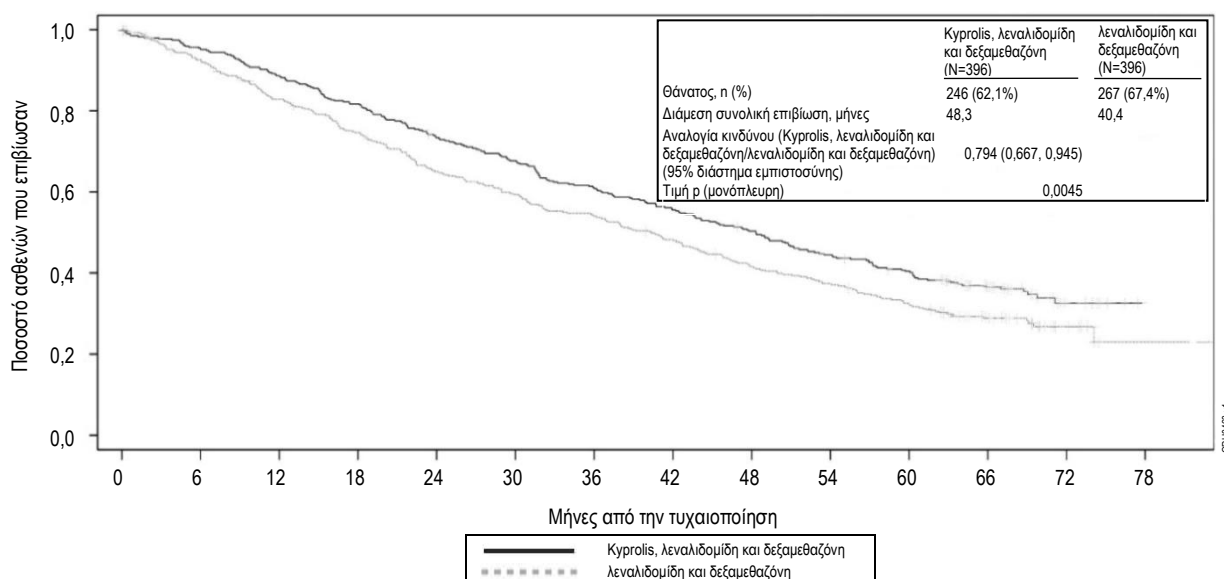
EBMT = Ευρωπαϊκή Ομάδα για τη Μεταμόσχευση Αίματος και Μυελού των Οστών

Σημείωση: Οι εκβάσεις ως προς την ανταπόκριση και την PD προσδιορίστηκαν εφαρμόζοντας τα πρότυπα, αντικειμενικά κριτήρια ανταπόκρισης της IMWG/EBMT.

^α. Μελέτη PX-171-009

Μια προκαθορισμένη ανάλυση συνολικής επιβίωσης (OS) πραγματοποιήθηκε μετά από 246 θανάτους στο σκέλος με KRd και 267 θανάτους στο σκέλος με Rd. Η μέση παρακολούθηση ήταν περίπου 67 μήνες. Ένα στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα στην OS παρατηρήθηκε στους ασθενείς στο σκέλος με KRd σε σύγκριση με τους ασθενείς στο σκέλος με Rd. Οι ασθενείς στο σκέλος με KRd είχαν 21% μείωση του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με αυτούς στο σκέλος με Rd (HR = 0,79, 95% CI: 0,67, 0,95, τιμή $p = 0,0045$). Η διάμεση OS βελτιώθηκε κατά 7,9 μήνες στους ασθενείς στο σκέλος με KRd σε σύγκριση με αυτούς στο σκέλος με Rd (βλ. πίνακα 7 και σχεδιάγραμμα 2).

Σχεδιάγραμμα 2. Καμπύλη Kaplan-Meier για την συνολική επιβίωση στο υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα^α



	Αριθμός ασθενών υπό κίνδυνο:														
	Κυprolis, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη	396	369	343	316	282	259	232	211	190	166	149	88	22	0
λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη	396	356	313	281	243	220	199	176	149	133	113	69	20	3	

^α. Μελέτη PX-171-009

Οι ασθενείς που έλαβαν KRd ανέφεραν βελτιωμένη γενική κατάσταση υγείας με υψηλότερη βαθμολογία στη γενική κατάσταση υγείας/ποιότητα ζωής (QoL) σε σύγκριση με το συνδυασμό Rd σε 18 κύκλους θεραπείας (μονόπλευρη τιμή p μη προσαρμοσμένη για πολλαπλότητα = 0,0001) κατόπιν μέτρησης με το έγκυρο ερωτηματολόγιο QLQ-C30 του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC) για το πολλαπλό μυέλωμα.

Το Kyprolis σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη για την θεραπεία ασθενών με υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα – μελέτη 2011-003 (ENDEAVOR)

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Kyprolis αξιολογήθηκαν σε μια φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή πολυκεντρική μελέτη του Kyprolis με δεξαμεθαζόνη (Kd) έναντι βορτεζομίμης και δεξαμεθαζόνης (Vd). Συμμετείχαν και τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 929 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι είχαν λάβει 1 έως 3 προηγούμενες γραμμές θεραπειών (464 στο σκέλος με Kd, 465 στο σκέλος με Vd).

Στη μελέτη αυτή αξιολογήθηκε το Kyprolis στην αρχική δόση των 20 mg/m², η οποία αυξήθηκε στα 56 mg/m² στον κύκλο 1, την ημέρα 8, χορηγούμενη δύο φορές την εβδομάδα για 3 από τις 4 εβδομάδες ως 30 λεπτή έγχυση έως την εξέλιξη της νόσου ή μη ανεκτή τοξικότητα.

Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος με Vd μπορούσαν να λάβουν βορτεζομίμη είτε ενδοφλεβίως (n = 108) είτε μέσω της υποδόριας οδού (n = 357). Οι ασθενείς που είχαν τα ακόλουθα αποκλείστηκαν από τη μελέτη: ρυθμό κάθαρσης κρεατινίνης < 15 ml/λεπτό συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III ή IV κατά NYHA, έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός των τελευταίων 4 μηνών ή όσοι είχαν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) < 40%. Τα κριτήρια επιλεξιμότητας για τη μελέτη επέτρεψαν να ενταχθούν ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με carfilzomib (n = 3) ή βορτεζομίμη (n = 502) εφόσον οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση (PR) σε προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος, δεν απομακρύνθηκαν από θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος λόγω τοξικότητας και είχαν τουλάχιστον ένα εξάμηνο διάστημα χωρίς θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος από την τελευταία δόση.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη για τη μελέτη 2011-003 ήταν ισορροπημένα μεταξύ των δύο σκελών, συμπεριλαμβανομένης της προηγούμενης θεραπείας με βορτεζομίμη (54%), της προηγούμενης θεραπείας με λεναλιδομίδη (38%), της ανθεκτικότητας στη λεναλιδομίδη (25%), της ηλικίας (65 ετών, εύρος: 30-89 ετών), του φύλου (51% άνδρες), της κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG (45% με κατάσταση λειτουργικότητας 1), των γενετικών μεταλλάξεων υψηλού κινδύνου που αποτελούνταν από τους γενετικούς υποτύπους t(4;14) ή t(14;16) στο 10% ή μεγαλύτερο ποσοστό των πλασματοκυττάρων που εξετάστηκαν ή την εξάλειψη του 17p σε ποσοστό $\geq 20\%$ των πλασματοκυττάρων (23%), των γενετικών μεταλλάξεων αγνώστου κινδύνου που περιελάμβαναν ασθενείς με αποτελέσματα που δεν συλλέχθηκαν ή δεν αναλύθηκαν (9%) και της νόσου σταδίου III κατά ISS (Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης) κατά την έναρξη (24%).

Τα αποτελέσματα της μελέτης 2011-003 συνοψίζονται στον πίνακα 8.

Πίνακας 8. Περίληψη της ανάλυσης αποτελεσματικότητας στη μελέτη του υποτροπιάζοντος πολλαπλού μυελώματος 2011-003

	Σκέλος με Kd (N = 464)	Σκέλος με Vd (N = 465)
Διάμεση PFS, μήνες (95% CI) ^α	18,7 (15,6, NE)	9,4 (8,4, 10,4)
HR (95% CI), μονόπλευρη τιμή p ^β	0,533 (0,44, 0,65), < 0,0001	
Διάμεση συνολική επιβίωση σε μήνες (95% CI)	47,6 (42,5, NE)	40,0 (32,6, 42,3)
HR (95% CI), μονόπλευρη τιμή p ^β	0,791 (0,65, 0,96), 0,010	
ORR n (%) ^{α, γ}	357 (76,9)	291 (62,6)
\geq CR ^δ	58 (12,5)	29 (6,2)
\geq VGPR ^ε	252 (54,3)	133 (28,6)
95% CI του ORR	72,8, 80,7	58,0, 67,0
Μονόπλευρη τιμή p ^β	< 0,0001	

Kd = Κυρτολίς και δεξαμεθαζόνη, Vd = βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NE = μη αξιολογήσιμη, HR = αναλογία κινδύνου, ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, CR = πλήρης ανταπόκριση, VGPR = πολύ καλή μερική ανταπόκριση

^α. Αυτά τα τελικά σημεία ορίστηκαν από μία Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου

^β. Στατιστικά σημαντική τιμή

^γ. Η συνολική ανταπόκριση ορίζεται ως η επίτευξη της καλύτερης συνολικής ανταπόκρισης των PR, VGPR, CR ή sCR

^δ. Στατιστικά σημαντική, τιμή p μονόπλευρη = 0,0005

^ε. Στατιστικά σημαντική, τιμή p μονόπλευρη = 0,0001

Η μελέτη έδειξε σημαντική βελτίωση στην PFS για τους ασθενείς στο σκέλος με Kd σε σχέση με αυτούς στο σκέλος με Vd (HR: 0,53, 95% CI: 0,44, 0,65 [τιμή p < 0,0001]) (βλ. σχεδιάγραμμα 3).

Παρόμοια αποτελέσματα PFS παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με βορτεζομίμη (HR 0,56, 95% CI: 0,44, 0,73) και στους ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με βορτεζομίμη (HR 0,48, 95% CI: 0,36, 0,66).

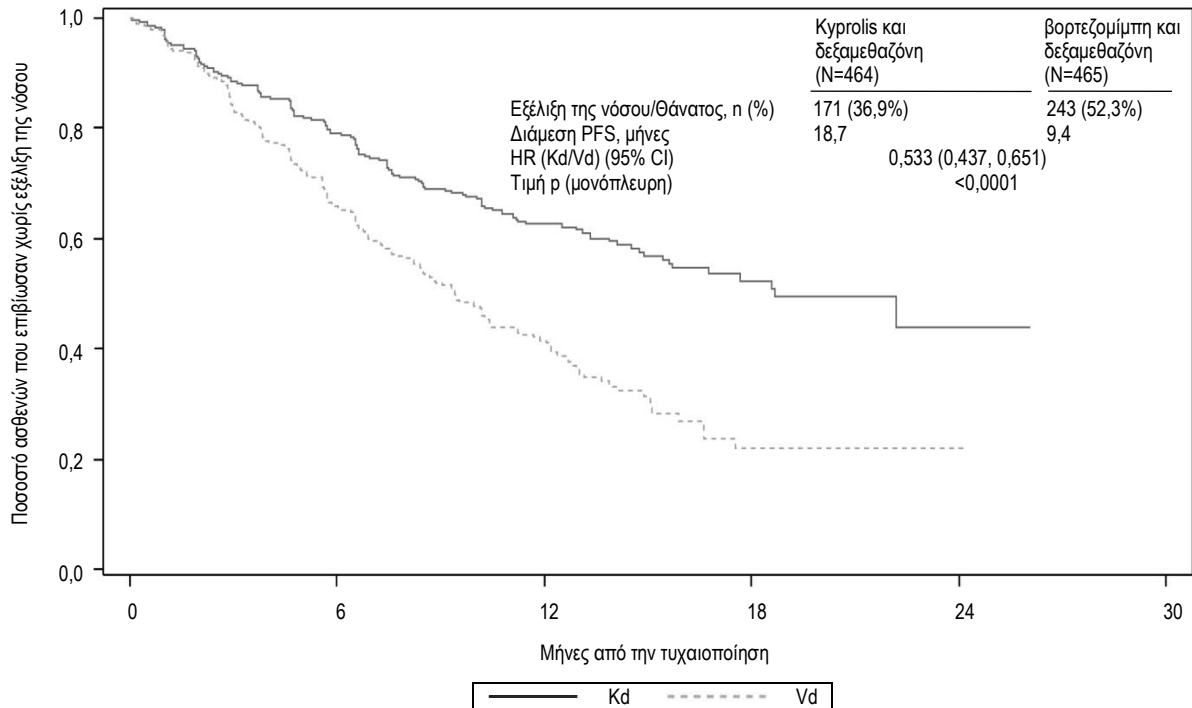
Το όφελος της PFS για το Kd παρατηρήθηκε σταθερά σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ηλικία ≥ 75 ετών (n = 143), των ασθενών με υψηλό κίνδυνο γενετικών μεταλλάξεων (n = 210), και των ασθενών με κάθαρση κρεατινίνης αναφοράς 30 - < 50 ml/λεπτό (n = 128).

Σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει βορτεζομίμη (54%), η διάμεση PFS ήταν 15,6 μήνες στο σκέλος με Kd έναντι 8,1 μήνες στο σκέλος με Vd (HR = 0,56, 95% CI: 0,44, 0,73), ORR ήταν 71,2% έναντι 60,3%.

Σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει λεναλιδομίδη (38%), η διάμεση PFS ήταν 12,9 μήνες στο σκέλος με Kd έναντι 7,3 μήνες στο σκέλος με Vd (HR = 0,69, 95% CI: 0,52, 0,92), ORR ήταν 70,1% έναντι 59,3%. Σε ασθενείς ανθεκτικούς στη λεναλιδομίδη (25%), η διάμεση PFS ήταν 8,6 μήνες στο

σκέλος με Kd έναντι 6,6 μήνες στο σκέλος με Vd (HR = 0,80, 95% CI: 0,57, 1,11), ORR ήταν 61,9% έναντι 54,9%.

Σχεδιάγραμμα 3. Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου όπως καθορίστηκε από την Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) μελέτη 2011-003



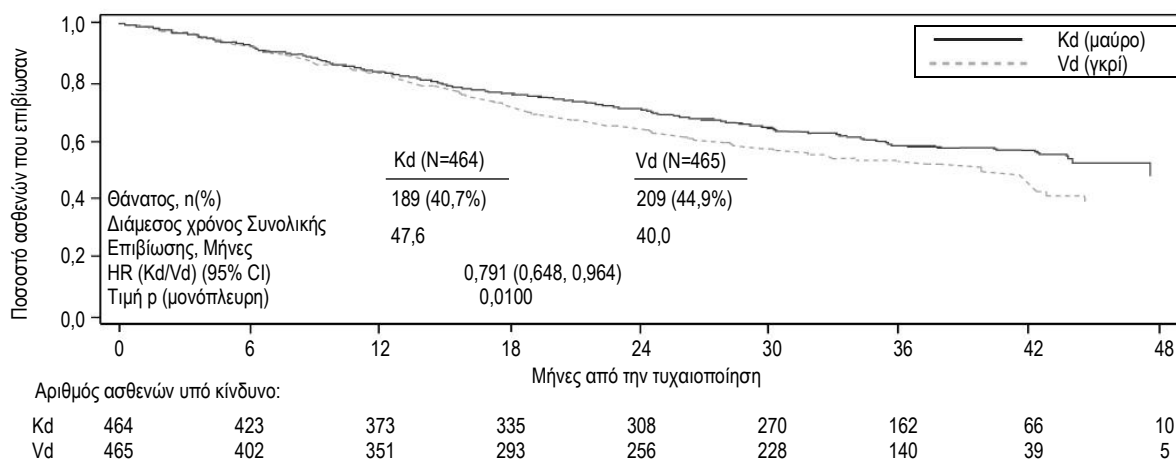
Αριθμός ασθενών υπό κίνδυνο:

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

Kd = Kyprolis και δεξαμεθαζόνη, Vd = βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου, HR = αναλογία κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Μια προκαθορισμένη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση OS πραγματοποιήθηκε μετά από 189 θανάτους στο σκέλος Kd και 209 θανάτους στο σκέλος Vd. Τη στιγμή της ανάλυσης, είχε καταγραφεί το 80% των αρχικά προκαθορισμένων γεγονότων. Η διάμεση περίοδος παρακολούθησης ήταν περίπου 37 μήνες. Στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα ως προς τη συνολική επιβίωση (OS) παρατηρήθηκε στους ασθενείς στο σκέλος Kd σε σύγκριση με τους ασθενείς στο σκέλος Vd (HR = 0,791, 95% CI: 0,65, 0,96, τιμή p = 0,010) (βλ. σχεδιάγραμμα 4).

Σχεδιάγραμμα 4. Kaplan-Meier καμπύλη συνολικής επιβίωσης στο υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα στη μελέτη 2011-003



GRH0546EL v1

Kd = Κυρrolis και δεξαμεθαζόνη, Vd = βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη, HR = αναλογία κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Κυρrolis σε συνδυασμό με δαρατουμουμάμπη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα – μελέτη 20160275 (CANDOR)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Κυρrolis αξιολογήθηκαν σε μια φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή πολυκεντρική δοκιμή ανωτερότητας του Κυρrolis σε συνδυασμό με δαρατουμουμάμπη και δεξαμεθαζόνη (KdD) έναντι του Κυρrolis σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη (Kd). Συνολικά 466 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι είχαν λάβει 1 έως 3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας εντάχθηκαν και τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 (312 στο σκέλος με KdD και 154 στο σκέλος με Kd).

Στα σκέλη με KdD και Kd, το Κυρrolis αξιολογήθηκε στην αρχική δόση των 20 mg/m², η οποία αυξήθηκε στα 56 mg/m² στον κύκλο 1, την ημέρα 8, χορηγούμενη δύο φορές την εβδομάδα για 3 από τις 4 εβδομάδες ως 30 λεπτή έγχυση.

Οι ασθενείς που είχαν τα εξής αποκλείονταν από τη δοκιμή: γνωστό μέτριας ή σοβαρής μορφής εμμένον άσθμα εντός των προηγούμενων 2 ετών, γνωστή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) με FEV1 < 50% του προβλεπόμενου φυσιολογικού, ενεργή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν σε γενικές γραμμές ισορροπημένα μεταξύ των δύο σκελών, συμπεριλαμβανομένων του φύλου (57,5% άνδρες), της φυλής (78,5% λευκοί συμμετέχοντες), της ηλικίας (64 ετών, εύρος 29-84 ετών), της προηγούμενης θεραπείας με βορτεζομίμη (90%), της ανθεκτικότητας στη βορτεζομίμη (29%), των γενετικών μεταλλάξεων υψηλού κινδύνου οι οποίες αποτελούνταν από τους γενετικούς υπότυπους t(4, 14), t(14, 16) ή τη διαγραφή του 17p (16%) και των γενετικών μεταλλάξεων άγνωστου κινδύνου που περιελάμβαναν συμμετέχοντες με αποτελέσματα που δεν ολοκληρώθηκαν, απέτυχαν ή η ποσότητα ήταν ανεπαρκής προς ανάλυση (51%). Ένα μικρότερο ποσοστό συμμετεχόντων ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών στην ομάδα με KdD (9,0%) απ' ό,τι στην ομάδα με Kd (14,3%). Οι συμμετέχοντες είχαν διάμεση τιμή (εύρος) 2,0 (1 έως 4) προηγούμενων γραμμών θεραπείας. Υψηλότερο ποσοστό συμμετεχόντων είχε υποβληθεί σε προηγούμενη μεταμόσχευση στην ομάδα με KdD (62,5%) συγκριτικά με την ομάδα με Kd (48,7%). Μόνον 1 ασθενής στην ομάδα με KdD έλαβε προηγούμενη θεραπεία με αντι-CD38 μονοκλωνικό αντίσωμα.

Τα αποτελέσματα από την πρωτεύουσα ανάλυση της μελέτης 20160275 συνοψίζονται στον πίνακα 9 και στα σχεδιαγράμματα 5 και 6.

Πίνακας 9. Περίληψη της αποτελεσματικότητας στη μελέτη 20160275 κατά την πρωτεύουσα ανάλυση

	Σκέλος με KdD (N = 312)	Σκέλος με Kd (N = 154)
Διάμεση PFS, μήνες (95% CI) ^α	NE (NE, NE)	15,8 (12,1, NE)
HR (95% CI), μονόπλευρη τιμή p ^β	0,630 (0,464, 0,854), 0,0014	
ORR (%) (95% CI) ^{α, γ}	84,3 (79,8, 88,1)	74,7 (67,0, 81,3)
Κατηγορία ανταπόκρισης, n(%)		
N με ανταπόκριση	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)
Λόγος πιθανοτήτων	1,925 (1,184, 3,129)	
Μονόπλευρη τιμή p ^β	0,0040	
MRD[-]CR στους 12 μήνες	12,5 (9,0, 16,7)	1,3 (0,2, 4,6)
Λόγος πιθανοτήτων	11,329 (2,703, 47,476)	
Μονόπλευρη τιμή p ^β	< 0,0001	

KdD = Kyprolis σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη και δαρατουμουμάμπη, Kd = Kyprolis σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NE = μη αξιολογήσιμη, HR = αναλογία κινδύνου, ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, CR = πλήρης ανταπόκριση, VGPR = πολύ καλή μερική ανταπόκριση, MRD[-]CR = Πλήρης ανταπόκριση με αρνητικό αποτέλεσμα για ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο

^α. Αυτά τα τελικά σημεία ορίστηκαν από μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου με χρήση των κριτηρίων ανταπόκρισης IMWG.

^β. Στατιστικά σημαντική τιμή

^γ. Η συνολική ανταπόκριση ορίζεται ως η επίτευξη της βέλτιστης συνολικής ανταπόκρισης των PR, VGPR, CR ή καλύτερης.

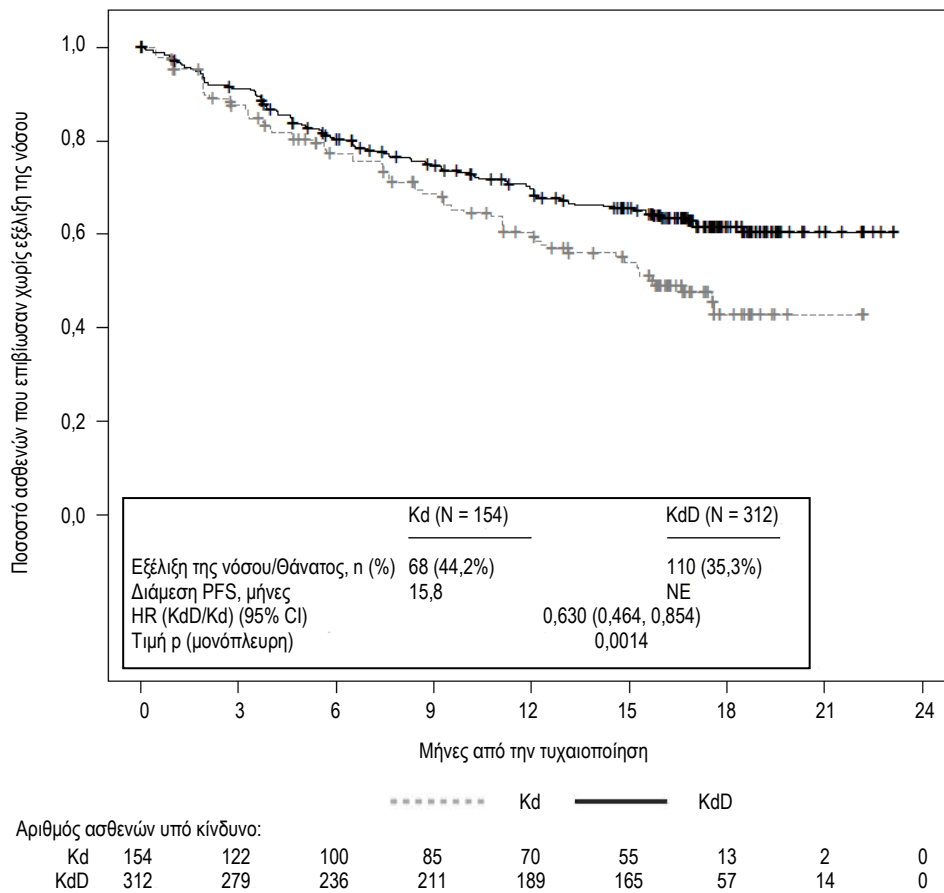
Αποκοπή δεδομένων για την πρωτεύουσα ανάλυση: 14 Ιουλίου 2019

Κατά τον χρόνο της πρωτεύουσας ανάλυσης της PFS, η δοκιμή κατέδειξε μια βελτίωση της PFS στο σκέλος με KdD συγκριτικά με το σκέλος με Kd (αναλογία κινδύνου [HR] = 0,630, 95% CI: 0,464, 0,854, p = 0,0014) που αντιπροσωπεύει 37% μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με KdD. Η διάμεση PFS ήταν μη αξιολογήσιμη για το σκέλος με KdD, ενώ ήταν 15,8 μήνες στο σκέλος με Kd.

Σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει λεναλιδομίδη (42,3%), η διάμεση PFS ήταν μη αξιολογήσιμη (NE) στο σκέλος με KdD έναντι 12,1 μηνών στο σκέλος με Kd (HR = 0,52, 95% CI: 0,34, 0,80), το ORR ήταν 78,9% έναντι 74,3% (OR = 1,29, 95% CI: 0,65, 2,54) και η MRD[-]CR στους 12 μήνες ήταν 11,4% έναντι 0,0% (OR = NE, 95% CI: NE, NE). Σε ασθενείς ανθεκτικούς στη λεναλιδομίδη (33%), η διάμεση PFS ήταν μη αξιολογήσιμη (NE) στο σκέλος με KdD έναντι 11,1 μηνών στο σκέλος με Kd (HR = 0,45, 95% CI: 0,28, 0,74), το ORR ήταν 79,8% έναντι 72,7% (OR = 1,48, 95% CI: 0,69, 3,20) και η MRD[-]CR στους 12 μήνες ήταν 13,1% έναντι 0,0% (OR = NE, 95% CI: NE, NE).

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 75 ετών). Συνολικά 43 ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών εντάχθηκαν στη μελέτη 20160275 (25 ασθενείς στην ομάδα με KdD και 18 ασθενείς στην ομάδα με Kd). Παρατηρήθηκε HR της τάξης του 1,459 (95% CI: 0,504, 4,223) στην PFS. Ο κίνδυνος θανατηφόρων εμφανιζόμενων κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν υψηλότερος μεταξύ των συμμετεχόντων ηλικίας ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 4.8). Ο συνδυασμός KdD θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, έπειτα από προσεκτική μελέτη της δυνητικής σχέσης οφέλους/κινδύνου σε ατομικό επίπεδο.

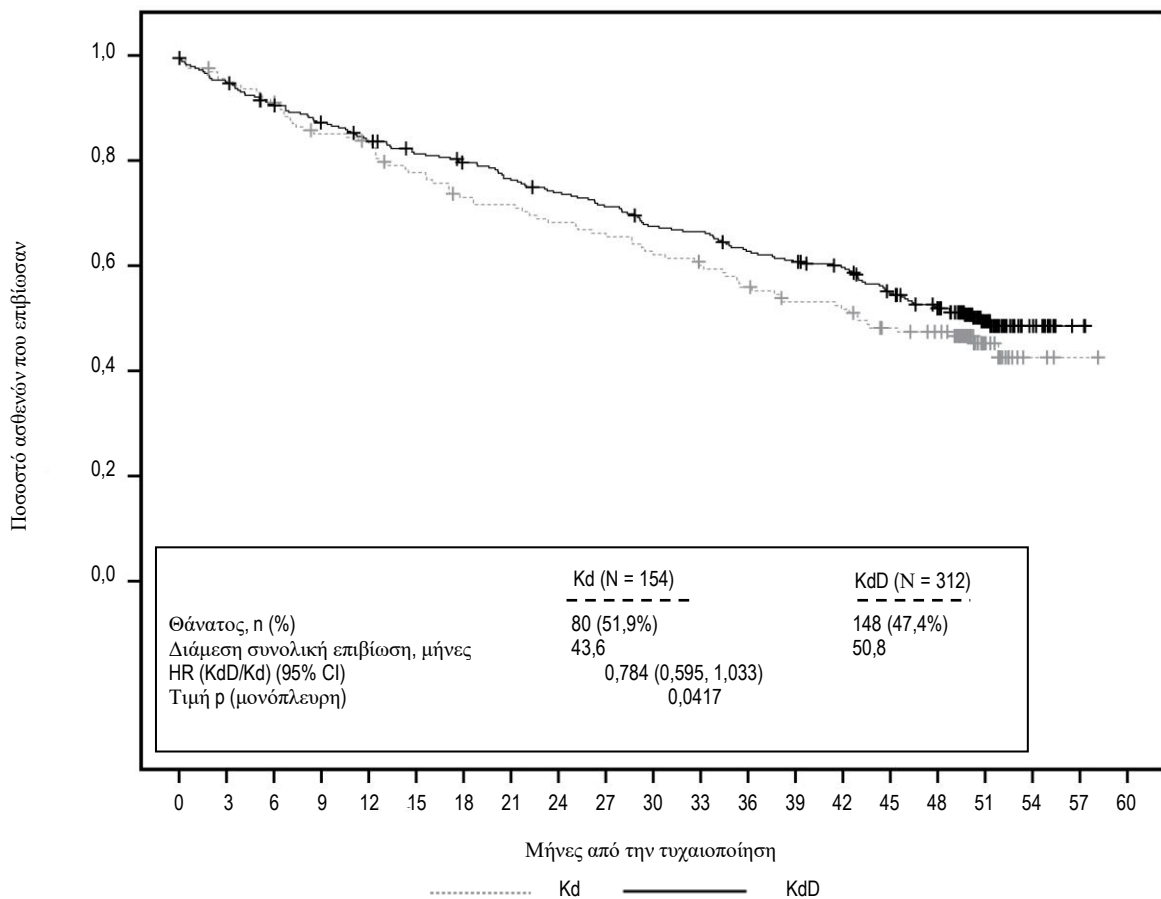
Σχεδιάγραμμα 5. Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) όπως καθορίστηκε από την Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης στη μελέτη 20160275



Το ORR ήταν 84,3% για τους ασθενείς στο σκέλος με KdD και 74,7% στο σκέλος με Kd (βλ. πίνακα 9). Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν μη αξιολογήσιμη για το σκέλος με KdD, ενώ ήταν 16,6 μήνες (13,9, NE) για την ομάδα με Kd. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1,0 (1, 14) μήνες για το σκέλος με KdD και 1,0 (1, 10) μήνες για το σκέλος με Kd.

Κατά τον χρόνο της τελικής ανάλυσης, 148 συμμετέχοντες (47,4%) στην ομάδα KdD και 80 συμμετέχοντες (51,9%) στην ομάδα Kd είχαν αποβιώσει. Η διάμεση OS (95% CI) ήταν 50,8 (44,7, NE) μήνες για την ομάδα KdD και 43,6 (35,3, NE) μήνες για την ομάδα Kd, με HR (KdD/Kd) της τάξης του 0,784 (95% CI: 0,595, 1,033, μονόπλευρη τιμή p = 0,0417). Αυτή η μονόπλευρη τιμή p δεν πληρούσε το στατιστικά σημαντικό επίπεδο του 0,021 για τη συγκεκριμένη τελική ανάλυση. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 50,6 μήνες στην ομάδα KdD και 50,1 μήνες στην ομάδα Kd.

Σχεδιάγραμμα 6. Καμπύλη Kaplan-Meier συνολικής επιβίωσης στη μελέτη 20160275



Αριθμός ασθενών υπό κίνδυνο:

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

Μονοθεραπεία με Kyprolis σε ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα

Έχει αποκτηθεί επιπλέον κλινική εμπειρία στη μονοθεραπεία με Kyprolis σε ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα. Η μελέτη PX-171-011 ήταν μια ανοιχτή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 (N = 315, απαιτούνταν έκθεση σε ≥ 3 προηγούμενες θεραπείες). Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη PX-171-011 είχαν λάβει περισσότερα θεραπευτικά σχήματα και είχαν μειωμένη λειτουργία των οργάνων και του μυελού των οστών σε σύγκριση με τους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη PX-171-009. Στη μελέτη PX-171-011 εκτιμήθηκε η μονοθεραπεία με Kyprolis έναντι ενός σκέλους ελέγχου (κορτικοστεροειδή και κυκλοφωσφαμίδη). Στη μελέτη δεν κατέστη δυνατή η επίτευξη του κύριου τελικού σημείου αποτελεσματικότητας, δηλ. η κατάδειξη της ανωτερότητας της μονοθεραπείας με Kyprolis έναντι του σκέλους δραστικού φαρμάκου ελέγχου στη συνολική επιβίωση (HR = 0,975 [95% CI: 0,760, 1,249]). Η PX-171-003A1 ήταν μία μελέτη ενός σκέλους φάσης 2 (N = 266, απαιτούνταν η έκθεση σε ≥ 2 προηγούμενες θεραπείες), στην οποία επιτεύχθηκε το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας, δηλ. το αξιολογούμενο από την Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου ORR (22,9%).

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση των πιθανών επιπτώσεων του carfilzomib στην καρδιακή λειτουργία με ανάλυση, μέσω κεντρικής τυφλής ανάγνωσης, τριπλού ECG σε 154 ασθενείς με κακοήθειες προχωρημένου σταδίου, συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλού μυελώματος. Η επίδραση του carfilzomib στην καρδιακή πόλωση χρησιμοποιώντας το διάστημα QT με διόρθωση Fridericia (διάστημα QTcF) και με την ανάλυση των συγκεντρώσεων των σχέσεων QTc δεν έδειξε καθαρό σήμα

επίδρασης σχετιζόμενης με την δόση. Το ανώτερο όριο του μονόπλευρου 95% διαστήματος αξιοπιστίας για την προβλεπόμενη επίδραση στο QTcF σε C_{max} ήταν 4,8 msec. Με διόρθωση Bazett (διάστημα QTcB), το ανώτερο όριο του μονόπλευρου διαστήματος εμπιστοσύνης 95% (CI) για την προβλεφθείσα επίδραση στο QTcB στο C_{max} ήταν 5,9 msec.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Kyprolis σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο πολλαπλό μνέλωμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η C_{max} και η AUC μετά από δίλεπτη έως δεκάλεπτη ενδοφλέβια έγχυση 27 mg/m² ήταν 4.232 ng/ml και 379 ng•hr/ml, αντίστοιχα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις 15 και 20 mg/m² Kyprolis, η συστηματική έκθεση (AUC) και ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν παρόμοια τις ημέρες 1 και 15 ή 16 του κύκλου 1, γεγονός που υποδηλώνει ότι δεν υπήρχε συστηματική συσσώρευση carfilzomib. Σε δόσεις μεταξύ 20 και 56 mg/m², σημειώθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση της έκθεσης.

Η 30 λεπτη έγχυση είχε ως αποτέλεσμα ένα παρόμοιο χρόνο ημίσειας ζωής και AUC, αλλά 2 έως 3 φορές χαμηλότερο C_{max} σε σύγκριση με αυτό που παρατηρήθηκε με την έγχυση 2-10 λεπτών της ίδιας δόσης. Έπειτα από την 30 λεπτη έγχυση της δόσης των 56 mg/m², η AUC (948 ng•hr/ml) ήταν κατά προσέγγιση 2,5 φορές αυτής που παρατηρήθηκε στο επίπεδο των 27 mg/m², και η C_{max} (2.079 ng/ml) χαμηλότερη σε σύγκριση με αυτή των 27 mg/m² κατά την έγχυση 2-10 λεπτών έγχυση.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση μετά από χορήγηση μιας δόσης carfilzomib 20 mg/m² ήταν 28 l. Όταν δοκιμάστηκε *in vitro*, η σύνδεση του carfilzomib με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν, κατά μέσο όρο, 97% σε εύρος συγκέντρωσης μεταξύ 0,4-4 μικρογραμμομορίων.

Βιομετασχηματισμός

Το carfilzomib μεταβολίστηκε ταχέως και εκτεταμένα. Οι κύριοι μεταβολίτες που μετρήθηκαν σε ανθρώπινο πλάσμα και ούρα και παρήχθησαν *in vitro* από ανθρώπινα ηπατοκύτταρα, ήταν πεπτιδικά κλάσματα και διόλη του carfilzomib, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι κύριες οδοί μεταβολισμού ήταν η διάσπαση της πεπτιδάσης και η υδρόλυση εποξειδίου. Οι μεσολαβούμενοι από το κυτόχρωμα P450 μηχανισμοί έπαιξαν μικρό ρόλο στο συνολικό μεταβολισμό του carfilzomib. Οι μεταβολίτες δεν έχουν καμία γνωστή βιολογική δράση.

Αποβολή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων ≥ 15 mg/m², η καρφιλζομίμη αποβλήθηκε πολύ γρήγορα από τη συστηματική κυκλοφορία με χρόνο ημίσειας ζωής ≤ 1 ώρα την ημέρα 1 του κύκλου 1. Η συστηματική κάθαρση κυμαινόταν από 151 έως 263 l/ώρα και υπερέβη την ηπατική αιματική ροή, γεγονός που υποδηλώνει ότι η καρφιλζομίμη αποβλήθηκε κυρίως εξωηπατικά. Το carfilzomib αποβάλλεται κυρίως μέσω του μεταβολισμού με επακόλουθη απέκκριση των μεταβολιτών της στα ούρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού δείχνουν ότι η ηλικία, το φύλο ή η φυλή δεν έχουν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της καρφιλζομίμη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μια φαρμακοκινητική μελέτη αξιολόγησε 33 ασθενείς με υποτροπιάζουσες ή σταδιακά προχωρημένες κακοήθειες (συμπαγείς όγκοι, $n = 31$ ή αιματολογικές κακοήθειες, $n = 2$) οι οποίοι είχαν φυσιολογική ηπατική λειτουργία (χολερυθρίνη \leq ανώτερο όριο του φυσιολογικού [ULN], ασπартική αμινοτρανσφεράση [AST] \leq ULN, $n = 10$), ελαφρά ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη $> 1-1,5 \times$ ULN ή AST $>$ ULN, αλλά χολερυθρίνη \leq ULN, $n = 14$) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη $> 1,5-3 \times$ ULN, οποιαδήποτε AST, $n = 9$). Η φαρμακοκινητική του carfilzomib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη $> 3 \times$ ULN και οποιαδήποτε AST). Το Kyprolis, ως μονοθεραπεία χορηγήθηκε ενδοφλέβια στη διάρκεια 30 λεπτών στα 20 mg/m² στις ημέρες 1 και 2 και στα 27 mg/m² στις ημέρες 8, 9, 15 και 16 του πρώτου κύκλου. Εφόσον έγινε ανεκτό, οι ασθενείς έλαβαν 56 mg/m² στην αρχή του δεύτερου κύκλου. Η κατάσταση της αρχικής ηπατικής λειτουργίας δεν είχε αξιοσημείωτη επίδραση στη συνολική συστηματική έκθεση (AUC_{last}) του carfilzomib έπειτα από χορήγηση εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενων δόσεων (μέσος γεωμετρικός λόγος στην AUC_{last} σε δόση 27 mg/m² στον κύκλο 1, ημέρα 16 για ήπια και μέτρια δυσλειτουργία έναντι φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας ήταν 144,4% και 126,1%, αντίστοιχα και σε δόση 56 mg/m² στον κύκλο 2, ημέρα 1 ήταν 144,7% και 121,1%). Ωστόσο, σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια αρχική ηπατική λειτουργία, όλοι εκ των οποίων είχαν συμπαγείς όγκους, υπήρξε υψηλότερη επίπτωση ηπατικών λειτουργικών ανωμαλιών, ≥ 3 βαθμού ανεπιθύμητα συμβάματα και σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του carfilzomib μελετήθηκε σε δύο αποκλειστικές μελέτες νεφρικής δυσλειτουργίας.

Η πρώτη μελέτη διεξήχθη σε 50 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl > 80 ml/λεπτό, $n = 12$), ήπια (CrCl 50-80 ml/λεπτό, $n = 12$), μέτρια (CrCl 30-49 ml/λεπτό, $n = 10$), και σοβαρή (CrCl < 30 ml/λεπτό, $n = 8$) νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς σε χρόνια αιμοκάθαρση ($n = 8$). Το Kyprolis, ως μονοθεραπεία, χορηγήθηκε ενδοφλέβια σε 2 έως 10 λεπτά και σε δόσεις έως 20 mg/m². Συλλέχθηκαν φαρμακοκινητικά δεδομένα από τους ασθενείς μετά από την δόση των 15 mg/m² στον κύκλο 1 και την δόση 20 mg/m² στον κύκλο 2. Η δεύτερη μελέτη διεξήχθη σε 23 ασθενείς με υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα με καθαρή κρεατινίνη ≥ 75 ml/λεπτό ($n = 13$) και ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) που έρχηζε αιμοκάθαρσης ($n = 10$). Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα συλλέχθηκαν από ασθενείς μετά τη χορήγηση δόσης 27 mg/m² σε έγχυση 30 λεπτών στον κύκλο 1, ημέρα 16 και δόση 56 mg/m² στον κύκλο 2, ημέρα 1.

Τα αποτελέσματα και των δύο μελετών έδειξαν ότι η κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας δεν είχε αξιοσημείωτη επίδραση στην έκθεση σε carfilzomib έπειτα από χορήγηση εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενων δόσεων. Ο μέσος γεωμετρικός λόγος στην AUC_{last} σε δόση 15 mg/m² στον κύκλο 1, ημέρα 1 για ήπια, μέτρια, σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και χρόνια αιμοκάθαρσης έναντι φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας ήταν 124,36%, 111,07%, 84,73% and 121,72%, αντίστοιχα. Ο μέσος γεωμετρικός λόγος στην AUC_{last} σε δόση 27 mg/m² στον κύκλο 1, ημέρα 16 και σε δόση 56 mg/m² στον κύκλο 2, ημέρα 1 για ESRD έναντι φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας ήταν 139,72% and 132,75%, αντίστοιχα. Στην πρώτη μελέτη ο μεταβολίτης M14, ένα πεπτιδικό θραύσμα και ο μεταβολίτης που κυκλοφορεί σε μεγαλύτερη αφθονία, αυξήθηκε 2 και 3 φορές σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, και 7 φορές σε ασθενείς που χρειάστηκαν αιμοκάθαρση (βάση της AUC_{last}). Στη δεύτερη μελέτη, οι εκθέσεις στον M14 ήταν μεγαλύτερες (περίπου 4 φορές) σε ασθενείς με ESRD από ό,τι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ο μεταβολίτης αυτός δεν έχει γνωστές βιολογικές δραστηριότητες. Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα που σχετίζονται με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ήταν πιο συχνά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία στην αρχική κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το carfilzomib ήταν κλαστογόνος στη δοκιμασία χρωμοσωμικών ανωμαλιών *in vitro* με χρήση λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος αλλά δεν ήταν μεταλλαξιογόνος στην *in vitro* δοκιμή βακτηριακής αναστροφής μετάλλαξης (δοκιμασία κατά Ames) και δεν ήταν κλαστογόνος στην *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού οστών ποντικού.

Πίθηκοι στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ ενδοφλέβια δόση εφόδου (bolus) carfilzomib 3 mg/kg (η οποία αντιστοιχεί σε 36 mg/m² και είναι παρόμοια με τη συνιστώμενη δόση των 27 mg/m² στους ανθρώπους βάσει του BSA) παρουσίασαν υπόταση, αυξημένη καρδιακή συχνότητα και αυξημένα επίπεδα τροπονίνης T στον ορό. Η επαναλαμβανόμενη ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (bolus) carfilzomib \geq 2 mg/kg/δόση σε αρουραίους και 2 mg/kg/δόση σε πιθήκους χρησιμοποιώντας δοσολογικά σχήματα παρόμοια με αυτά που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη προκάλεσε θανάτους που οφειλόταν σε τοξικότητα στο καρδιαγγειακό (καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή ίνωση, συσσώρευση περικαρδιακού υγρού, καρδιακή αιμορραγία/εκφύλιση της καρδιάς), γαστρεντερικό (νέκρωση/αιμορραγία), νεφρικό (σπειραματονεφροπάθεια, σωληναριακή νέκρωση, δυσλειτουργία) και πνευμονικό (αιμορραγία/φλεγμονή) σύστημα. Η δόση των 2 mg/kg/δόση σε αρουραίους είναι περίπου η μισή από τη συνιστώμενη δόση των 27 mg/m² στους ανθρώπους βάσει του BSA. Η υψηλότερη μη σοβαρή τοξική δόση των 0,5 mg/kg στους πιθήκους είχε ως αποτέλεσμα διάμεση φλεγμονή στο νεφρό μαζί με ήπια σπειραματοπάθεια και ήπια φλεγμονή στην καρδιά. Αυτά τα ευρήματα αναφέρθηκαν σε τιμή 6 mg/m² όπου είναι χαμηλότερα από την συνιστώμενη δόση στους ανθρώπους των 27 mg/m².

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με το carfilzomib. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στους αναπαραγωγικούς ιστούς κατά τη διάρκεια μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 28 ημερών σε αρουραίους και πιθήκους ή σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας διάρκειας 6 μηνών σε αρουραίους και 9 μηνών σε πιθήκους. Το carfilzomib προκάλεσε εμβρυϊκή τοξικότητα σε εγκυμονούντα κουνέλια σε δόσεις που ήταν χαμηλότερες από αυτές των ασθενών που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση. Όταν το carfilzomib χορηγήθηκε σε εγκυμονούντες αρουραίους και κατά την περίοδο οργανογένεσης δεν ήταν τερατογόνος σε δόσεις έως 2 mg/kg την ημέρα, όπου αποτελεί περίπου την μισή από την συνιστώμενη δόση στους ανθρώπους των 27 mg/m² βασιζόμενη στο BSA.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Betadex νατριούχος σουλφοβουτυλαιθέρας
Ανυδρο κιτρικό οξύ (E330)
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Το Kyprolis κόνις για διάλυμα προς έγχυση δεν πρέπει να αναμειγνύεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο κόνεως (μη ανοιγμένο)

3 χρόνια.

Ανασυσταθέν διάλυμα

Η χημική και φυσική εν χρήσει σταθερότητα των ανασυσταθέντων διαλυμάτων στο φιαλίδιο, την σύριγγα ή τον ασκό έγχυσης έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 2°C - 8°C ή για 4 ώρες στους 25°C. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ της ανασύστασης και της χορήγησης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος διατήρησης και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2°C – 8°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. Παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Kyprolis 10 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 10 ml με ελαστομερές πώμα επιστρωμένο με φθοριούχο πολυμερές, σφράγισμα αλουμινίου με ένα ανοιχτό μπλε πλαστικό αποσπώμενο καπάκι.

Kyprolis 30 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 30 ml με ελαστομερές πώμα επιστρωμένο με φθοριούχο πολυμερές, σφράγισμα αλουμινίου με ένα πορτοκαλί πλαστικό αποσπώμενο καπάκι.

Kyprolis 60 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 50 ml με ελαστομερές πώμα επιστρωμένο με φθοριούχο πολυμερές, σφράγισμα αλουμινίου με ένα μωβ πλαστικό αποσπώμενο καπάκι.

Συσκευασία ενός φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Γενικές προφυλάξεις

Το carfilzomib αποτελεί κυτταροτοξικό παράγοντα. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον χειρισμό και την προετοιμασία του Kyprolis. Συνιστάται η χρήση γαντιών και άλλου προστατευτικού εξοπλισμού.

Ανασύσταση και προετοιμασία για ενδοφλέβια χορήγηση

Τα φιαλίδια Kyprolis δεν περιέχουν αντιμικροβιακά συντηρητικά και προορίζονται για μία μόνο χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατάλληλη άσηπτη τεχνική.

Το ανασυσταθέν διάλυμα περιέχει carfilzomib σε συγκέντρωση 2 mg/ml. Διαβάστε όλες τις οδηγίες προετοιμασίας πριν από την ανασύσταση:

1. Υπολογίστε τη δόση (mg/m²) και τον αριθμό φιαλιδίων του Kyprolis που απαιτούνται χρησιμοποιώντας την επιφάνεια σώματος (BSA) του ασθενή κατά την έναρξη. Οι ασθενείς με BSA μεγαλύτερη από 2,2 m², θα πρέπει να λάβουν δόση βασισμένη σε BSA 2,2 m². Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης λόγω μεταβολής του βάρους ≤ 20%.
2. Βγάλτε το φιαλίδιο από το ψυγείο ακριβώς πριν από τη χρήση.
3. Χρησιμοποιήστε μόνο βελόνα 21-gauge ή μεγαλύτερη σε gauge βελόνα (0,8 mm ή μικρότερης εξωτερικής διαμέτρου βελόνα) για να προβείτε σε άσηπτη ανασύσταση κάθε φιαλιδίου με βραδεία ένεση 5 ml (για το φιαλίδιο των 10 mg), 15 ml (για το φιαλίδιο των 30 mg) ή 29 ml (για το φιαλίδιο των 60 mg) αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα μέσω του πώματος κατευθύνοντας το διάλυμα στο ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΤΟΙΧΩΜΑ ΤΟΥ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ για την ελαχιστοποίηση της δημιουργίας αφρού.
4. Περιστρέψτε απαλά ή/και αναστρέψτε το φιαλίδιο για 1 περίπου λεπτό ή μέχρι να διαλυθεί πλήρως η κόνις. ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ. Εάν δημιουργηθεί αφρός, αφήστε το διάλυμα να κατακαθίσει στο φιαλίδιο μέχρι να υποχωρήσει ο αφρός (περίπου 5 λεπτά) και το διάλυμα να γίνει διαυγές.
5. Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα για ξένα σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το ανασυσταθέν προϊόν θα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο και δεν πρέπει να χορηγηθεί εάν είναι αλλοιωμένο το χρώμα του ή εάν υπάρχουν σωματίδια.
6. Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα που έχει μείνει στο φιαλίδιο.
7. Το Kyprolis μπορεί να χορηγηθεί απευθείας με ενδοφλέβια έγχυση ή προαιρετικά μπορεί να χορηγηθεί από σάκο έγχυσης. Να μη χορηγείται με ενδοφλέβια ώθηση ή ταχεία ενδοφλέβια έγχυση (bolus).
8. Κατά τη χορήγηση από σάκο έγχυσης, χρησιμοποιήστε μόνο βελόνα 21-gauge ή μεγαλύτερη σε gauge βελόνα (0,8 mm ή μικρότερης εξωτερικής διαμέτρου βελόνα) για να αναρροφήσετε την υπολογισμένη δόση από το φιαλίδιο και να αραιώσετε σε έναν σάκο έγχυσης 50 ml ή 100 ml που περιέχει ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Νοεμβρίου 2015
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Ιουνίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

The Netherlands

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Ireland

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην Ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kyprolis 10 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
carfilzomib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 mg carfilzomib.
Μετά την ανασύσταση, 1 ml διαλύματος περιέχει 2 mg carfilzomib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Betadex νατριούχος σουλφοβουτυλο-αιθέρας, άνυδρο κιτρικό οξύ (E330), υδροξείδιο του νατρίου. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση.
Για μία μόνο χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1060/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Kyprolis 10 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
carfilzomib
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

10 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Kyprolis 30 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
carfilzomib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 30 mg carfilzomib.
Μετά την ανασύσταση, 1 ml διαλύματος περιέχει 2 mg carfilzomib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Betadex νατριούχος σουλφοβουτυλο-αιθέρας, άνυδρο κιτρικό οξύ (E330), υδροξείδιο του νατρίου. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση.
Για μία μόνο χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1060/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kyprolis 30 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
carfilzomib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 30 mg carfilzomib.
Μετά την ανασύσταση, 1 ml διαλύματος περιέχει 2 mg carfilzomib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Betadex νατριούχος σουλφοβουτυλαιθέρας, άνυδρο κιτρικό οξύ (E330), υδροξείδιο του νατρίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση.
Για μία μόνο χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1060/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Κυprolis 60 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
carfilzomib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 60 mg carfilzomib.
Μετά την ανασύσταση, 1 ml διαλύματος περιέχει 2 mg carfilzomib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Betadex νατριούχος σουλφοβουτυλο-αιθέρας, άνυδρο κιτρικό οξύ (E330), υδροξείδιο του νατρίου. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση.
Για μία μόνο χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1060/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kyprolis 60 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
carfilzomib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 60 mg carfilzomib.
Μετά την ανασύσταση, 1 ml διαλύματος περιέχει 2 mg carfilzomib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Betadex νατριούχος σουλφοβουτυλαιθέρας, άνυδρο κιτρικό οξύ (E330), υδροξείδιο του νατρίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση.
Για μία μόνο χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1060/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Kyprolis 10 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Kyprolis 30 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Kyprolis 60 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
carfilzomib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Kyprolis και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Kyprolis
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Kyprolis
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kyprolis
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Kyprolis και ποια είναι η χρήση του

Το Kyprolis είναι ένα φάρμακο που περιέχει το δραστικό συστατικό carfilzomib.

Το carfilzomib ενεργεί αναστέλλοντας το πρωτεάσωμα. Το πρωτεάσωμα αποτελεί ένα σύστημα μέσα στα κύτταρα όπου διασπά τις πρωτεΐνες όταν αυτές είναι κατεστραμμένες ή όταν δεν χρειάζονται πια. Εμποδίζοντας την διάσπαση των πρωτεϊνών στα καρκινικά κύτταρα, τα οποία είναι πιο πιθανό να περιέχουν περισσότερες παθολογικές πρωτεΐνες, το Kyprolis προκαλεί τον θάνατο των καρκινικών κυττάρων.

Το Kyprolis χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία για την εν λόγω ασθένεια. Το πολλαπλό μυέλωμα είναι ένας καρκίνος των πλασματοκυττάρων (ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων).

Το Kyprolis θα σας χορηγηθεί μαζί με δαρατουμουμάμπη και δεξαμεθαζόνη, με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, ή μόνο με δεξαμεθαζόνη. Η δαρατουμουμάμπη, η λεναλιδομίδη και η δεξαμεθαζόνη είναι άλλα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Kyprolis

Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει και θα ελέγξει το πλήρες ιατρικό σας ιστορικό. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα παρακολουθείστε στενά. Προτού αρχίσετε να παίρνετε το Kyprolis και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος οι οποίες θα πραγματοποιηθούν για να ελεγχθεί αν έχετε αρκετά αιμοσφαίρια και αν το ήπαρ και οι νεφροί σας λειτουργούν σωστά. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγξει ότι παίρνετε αρκετά υγρά.

Πρέπει να διαβάσετε το φύλλο οδηγιών χρήσης όλων των φαρμάκων που παίρνετε σε συνδυασμό με το Kyprolis έτσι ώστε να καταλάβετε τις πληροφορίες που σχετίζονται με τα συγκεκριμένα φάρμακα.

Μην χρησιμοποιήσετε το Kyprolis σε περίπτωση αλλεργίας στο carfilzomib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Kyprolis αν παρουσιάσετε οτιδήποτε από τα παρακάτω. Ίσως χρειαστεί να υποβληθείτε σε επιπλέον εξετάσεις για να διαπιστωθεί εάν η καρδιά, οι νεφροί και το ήπαρ σας λειτουργούν σωστά.

- Προβλήματα στην καρδιά, συμπεριλαμβανομένων του ιστορικού θωρακικού πόνου (στηθάγχης), της καρδιακής προσβολής και των ανωμαλιών του καρδιακού ρυθμού, της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή αν έχετε πάρει ποτέ φάρμακα για την καρδιά σας
- Προβλήματα στους πνεύμονες, συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού δύσπνοιας σε ηρεμία ή κατά την άσκηση
- Προβλήματα στους νεφρούς, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας ή αν έχετε υποβληθεί ποτέ σε εξωνεφρική κάθαρση
- Προβλήματα στο ήπαρ, συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού ηπατίτιδας, του λιπώδους ήπατος ή αν σας έχουν πει ποτέ ότι το ήπαρ σας δεν λειτουργεί σωστά
- Ασυνήθιστη αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένης της εύκολης δημιουργίας μωλώπων, της αιμορραγίας από τραύμα, π.χ. ένα κόψιμο που δεν σταματάει να αιμορραγεί σε εύλογο χρονικό διάστημα ή εσωτερική αιμορραγία όπως βήχας με αίμα, εμετός με αίμα, μέλαινες κενώσεις ή φωτεινό κόκκινο αίμα στα κόπρανα ή εγκεφαλική αιμορραγία που οδηγεί σε ξαφνικό μούδιασμα ή παράλυση στη μια πλευρά του προσώπου, των ποδιών ή βραχιόνων, ξαφνικός σοβαρός πονοκέφαλος ή δυσκολία στην όραση ή δυσκολία στην ομιλία ή στην κατάποση. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι έχετε χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (κύτταρα που βοηθούν το αίμα να πήξει)
- Ιστορικό θρόμβων στο αίμα ή στις φλέβες
- Οίδημα ή πόνος στα πόδια ή τους βραχίονες (το οποίο μπορεί να είναι σύμπτωμα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης στα πόδια ή στους βραχίονες), πόνος στο θώρακα ή λαχάνιασμα (το οποίο μπορεί να είναι σύμπτωμα θρόμβων στους πνεύμονες)
- Οποιαδήποτε άλλη σοβαρή ασθένεια για την οποία νοσηλεύτηκατε ή λάβατε οποιοδήποτε φάρμακο.

Τι πρέπει να προσέχετε

Πρέπει να προσέχετε μήπως εμφανιστούν ορισμένα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kyprolis προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης προβλημάτων. Το Kyprolis μπορεί να χειροτερέψει ορισμένες παθήσεις ή να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να είναι θανατηφόρες, όπως προβλήματα στην καρδιά, στους πνεύμονες ή στους νεφρούς, σύνδρομο λύσης όγκου (μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση η οποία συμβαίνει όταν τα καρκινικά κύτταρα διασπώνται και απελευθερώνουν τα περιεχόμενά τους στην κυκλοφορία του αίματος), αντιδράσεις στην έγχυση του Kyprolis, ασυνήθιστοι μώλωπες ή αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της εσωτερικής αιμορραγίας), θρόμβων στις φλέβες σας, ηπατικά προβλήματα, ορισμένες παθήσεις του αίματος ή μια νευρολογική πάθηση γνωστή ως σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (ΣΟΑΕ). Βλέπε ενότητα με τίτλο "Τι πρέπει να προσέχετε" στην παράγραφο 4.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Αυτό είναι απαραίτητο διότι αυτό το φάρμακο θα μπορούσε να ενεργοποιήσει ξανά τον ιό της ηπατίτιδας Β. Ο γιατρός σας θα σας ελέγξει για σημεία αυτής της λοίμωξης πριν, κατά τη διάρκεια και για ένα χρονικό διάστημα μετά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε επιδεινούμενη κούραση ή κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού μέρους των ματιών σας.

Οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία σας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν: εμφανίσετε θολή όραση, απώλεια της όρασης ή διπλωπία, δυσκολία στην ομιλία, αδυναμία σε έναν βραχίονα ή πόδι, αλλαγή στον τρόπο που βαδίζετε ή προβλήματα με την ισορροπία σας, επίμονο μούδιασμα, μειωμένη αίσθηση ή απώλεια αίσθησης, απώλεια μνήμης ή σύγχυση. Αυτά

μπορεί να είναι συμπτώματα μιας σοβαρής και δυνητικά θανατηφόρας εγκεφαλικής πάθησης γνωστής ως Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ). Εάν είχατε αυτά τα συμπτώματα πριν από τη θεραπεία με carfilzomib, ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με οποιαδήποτε αλλαγή σε αυτά τα συμπτώματα.

Άλλα φάρμακα και Kyprolis

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται και φάρμακα που χορηγούνται χωρίς συνταγή γιατρού, όπως βιταμίνες ή φυτικά φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της εγκυμοσύνης, όπως αντισυλληπτικά χάπια από στόματος ή άλλα ορμονικά αντισυλληπτικά, καθώς μπορεί να μην είναι κατάλληλα για χρήση σε συνδυασμό με Kyprolis.

Κύηση και θηλασμός

Για τις γυναίκες που παίρνουν Kyprolis

Μην πάρετε το Kyprolis εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Η θεραπεία με Kyprolis δεν έχει αξιολογηθεί σε έγκυες γυναίκες. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kyprolis και για 30 ημέρες μετά τη διακοπή της θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μια κατάλληλη μέθοδο αντισύλληψης για να διασφαλιστεί ότι δεν θα μείνετε έγκυος. Θα πρέπει να ενημερωθείτε από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης.

Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kyprolis, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Μην πάρετε το Kyprolis εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό εάν το Kyprolis περνά στο μητρικό γάλα.

Η λεναλιδομίδη αναμένεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο. Καθώς το Kyprolis χορηγείται σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη, πρέπει να ακολουθήσετε το Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης (βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης της λεναλιδομίδης για πληροφορίες σχετικά με την πρόληψη της εγκυμοσύνης και συζητήστε το με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας).

Για τους άνδρες που παίρνουν Kyprolis

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kyprolis και για 90 ημέρες μετά τη διακοπή της θα πρέπει να χρησιμοποιείτε προφυλακτικό, ακόμη και αν η σύντροφός σας είναι έγκυος.

Σε περίπτωση που η σύντροφός σας μείνει έγκυος ενώ παίρνετε Kyprolis ή μέσα σε διάστημα 90 ημερών μετά τη διακοπή της θεραπείας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kyprolis μπορεί να εμφανίσετε κόπωση, ζάλη, τάση για λιποθυμία ή/και πτώση της αρτηριακής πίεσης. Αυτό μπορεί να μειώσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα αν παρουσιάσετε αυτά τα συμπτώματα.

Το Kyprolis περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει 37 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 10 mg. Αυτό ισοδυναμεί με 1,9% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 109 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 30 mg. Αυτό ισοδυναμεί με 5,5% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 216 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 60 mg. Αυτό ισοδυναμεί με 11% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Το Kyprolis περιέχει κυκλοδεξτρίνη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 500 mg κυκλοδεξτρίνης (betadex νατριούχος σουλφοβουτυλαιθέρας) ανά φιαλίδιο των 10 mg. Αυτό ισοδυναμεί με 88 mg/kg για ενήλικα βάρους 70 kg.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 1.500 mg κυκλοδεξτρίνης (betadex νατριούχος σουλφοβουτυλαιθέρας) ανά φιαλίδιο των 30 mg. Αυτό ισοδυναμεί με 88 mg/kg για ενήλικα βάρους 70 kg.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 3.000 mg κυκλοδεξτρίνης (betadex νατριούχος σουλφοβουτυλαιθέρας) ανά φιαλίδιο των 60 mg. Αυτό ισοδυναμεί με 88 mg/kg για ενήλικα βάρους 70 kg.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Kyprolis

Το Kyprolis θα σας χορηγείται από έναν γιατρό ή νοσοκόμο. Η δόση θα υπολογίζεται με βάση το ύψος και το βάρος σας (επιφάνεια σώματος). Ο γιατρός σας ή ο νοσοκόμος σας θα προσδιορίσει τη δόση Kyprolis που θα λάβετε.

Το Kyprolis θα χορηγείται ως έγχυση σε μία φλέβα σας. Η έγχυση μπορεί να διαρκέσει έως 30 λεπτά. Το Kyprolis χορηγείται για 2 συνεχόμενες ημέρες, κάθε εβδομάδα, επί 3 εβδομάδες, ακολουθούμενες από μία εβδομάδα διακοπής της θεραπείας.

Κάθε περίοδος 28 ημερών είναι ένας κύκλος θεραπείας. Αυτό σημαίνει ότι το Kyprolis θα σας χορηγείται τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15 και 16 κάθε κύκλου 28 ημερών. Οι δόσεις την ημέρα 8 και 9 κάθε κύκλου δεν θα χορηγούνται από τον κύκλο 13 και έπειτα εάν λαμβάνετε θεραπεία με Kyprolis σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη.

Οι περισσότεροι ασθενείς θα λαμβάνουν θεραπεία για όσο διάστημα η ασθένεια τους βελτιώνεται ή παραμένει σταθερή. Ωστόσο, η θεραπεία με Kyprolis μπορεί επίσης να διακοπεί αν παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν.

Μαζί με το Kyprolis θα σας χορηγείται είτε λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, είτε δαρατουμουμάμπη και δεξαμεθαζόνη, ή μόνο δεξαμεθαζόνη. Πιθανόν να σας χορηγηθούν και άλλα φάρμακα.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Kyprolis από την κανονική

Καθώς αυτό το φάρμακο θα σας χορηγείται από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, είναι μάλλον απίθανο να σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση από την κανονική. Αν, ωστόσο, συμβεί κάτι τέτοιο, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Τι πρέπει να προσέχετε

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα:

- Πόνους στο στήθος, δύσπνοια ή πρήξιμο στα πόδια, που μπορεί να αποτελούν συμπτώματα καρδιακών προβλημάτων
- Δυσκολία στην αναπνοή, που περιλαμβάνει δύσπνοια σε ηρεμία ή κατά την άσκηση ή βήχα (δύσπνοια), ταχύπνοια, αίσθημα ότι δεν εισπνέετε αρκετό αέρα, συριγμό ή βήχα, που μπορεί να αποτελούν σημεία πνευμονικής τοξικότητας
- Πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση, έντονο πόνο στο στήθος, έντονο πονοκέφαλο, σύγχυση, θαμπή όραση, ναυτία και έμετο ή έντονο άγχος, που μπορεί να αποτελούν σημεία μιας κατάστασης γνωστής ως υπερτασική κρίση
- Δύσπνοια σε καθημερινές δραστηριότητες ή σε ηρεμία, ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού, ταχυκαρδία, κούραση, ζάλη και λιποθυμικά επεισόδια, που μπορεί να αποτελούν σημεία μιας κατάστασης γνωστής ως πνευμονική υπέρταση
- Πρήξιμο στους αστραγάλους, στα πόδια ή στα χέρια, απώλεια της όρεξης, μειωμένη παραγωγή ούρων ή μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων, που μπορεί να αποτελούν συμπτώματα νεφρικών προβλημάτων ή νεφρικής ανεπάρκειας
- Μια ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται σύνδρομο λύσης όγκου, μπορεί να προκληθεί από την ταχεία διάσπαση των καρκινικών κυττάρων και μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού, νεφρική ανεπάρκεια ή μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων
- Πυρετός, ρίγος ή τρέμουλο, πόνος στις αρθρώσεις, μυϊκός πόνος, έξαψη στο πρόσωπο ή πρήξιμο στο πρόσωπο, στα χείλη, στη γλώσσα ή/και στο λαιμό που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση (αγγειοοίδημα), αδυναμία, δύσπνοια, χαμηλή αρτηριακή πίεση, λιποθυμία, αργός καρδιακός ρυθμός, σφίξιμο ή πόνος στο στήθος μπορούν να συμβούν ως αντίδραση στην έγχυση
- Ασυνήθιστους μώλωπες ή αιμορραγία, π.χ. ένα κόψιμο αιμορραγεί για μεγαλύτερο από το σύνηθες χρονικό διάστημα, ή εσωτερική αιμορραγία όπως βήχας με αίμα, εμετός με αίμα, μέλαινες κενώσεις ή φωτεινό κόκκινο αίμα στα κόπρανα ή εγκεφαλική αιμορραγία που οδηγεί σε ξαφνικό μούδιασμα ή παράλυση στη μια πλευρά του προσώπου, των ποδιών ή βραχιόνων, ξαφνικός σοβαρός πονοκέφαλος ή δυσκολία στην όραση ή δυσκολία στην ομιλία ή στην κατάποση
- Οίδημα ή πόνος στα πόδια ή στους βραχίονες (το οποίο μπορεί να είναι σύμπτωμα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης στα πόδια ή στους βραχίονες), πόνος στο θώρακα ή λαχάνιασμα (το οποίο μπορεί να είναι σύμπτωμα θρόμβων στους πνεύμονες)
- Κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών σας (ίκτερος), πόνος ή πρήξιμο στην κοιλιά, ναυτία ή έμετος, τα οποία μπορεί να είναι συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων συμπεριλαμβανομένης και της ηπατικής ανεπάρκειας. Εάν είχατε ποτέ λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β, η θεραπεία με αυτό το φάρμακο μπορεί να ενεργοποιήσει ξανά τη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β
- Αιμορραγία, μώλωπες, αδυναμία, σύγχυση, πυρετό, ναυτία, έμετο, διάρροια και οξεία νεφρική ανεπάρκεια, που μπορεί να αποτελούν σημεία μιας αιματολογικής πάθησης γνωστής ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
- Κεφαλαλγίες, σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις (παροξυσμός), απώλεια της όρασης και υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση), που μπορεί να αποτελούν συμπτώματα μιας νευρολογικής πάθησης γνωστής ως σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (ΣΟΑΕ).

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Σοβαρή πνευμονική λοίμωξη (πνευμονία)
- Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος (λοίμωξη των αεραγωγών)
- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, που μπορεί να προκαλέσει εύκολη δημιουργία μωλώπων ή αιμορραγία (θρομβοπενία)

- Χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να μειώσει την ικανότητα του οργανισμού σας να καταπολεμά τις λοιμώξεις και είναι πιθανό να σχετίζεται με πυρετό
- Χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) που μπορεί να προκαλέσει κούραση και κόπωση
- Μεταβολές στις εξετάσεις αίματος (μειωμένα επίπεδα καλίου στο αίμα, αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα)
- Μειωμένη όρεξη
- Δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- Κεφαλαλγία
- Μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή μειωμένη αίσθηση στα χέρια ή/και τα πόδια
- Ζάλη
- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Δύσπνοια
- Βήχας
- Διάρροια
- Ναυτία
- Δυσκοιλιότητα
- Έμετος
- Πόνος στο στομάχι
- Οσφυαλγία
- Πόνος στις αρθρώσεις
- Πόνος στα άκρα, στα χέρια ή στα πόδια
- Μυϊκοί σπασμοί
- Πυρετός
- Ρίγος
- Πρήξιμο των χεριών, των ποδιών ή των αστραγάλων
- Αίσθημα αδυναμίας
- Κούραση (κόπωση)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Αντιδράσεις κατά την έγχυση
- Καρδιακή ανεπάρκεια και προβλήματα στην καρδιά, συμπεριλαμβανομένου του ταχύ, έντονου ή ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού
- Καρδιακή προσβολή
- Προβλήματα στους νεφρούς, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας
- Θρόμβοι στις φλέβες (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση)
- Αίσθημα υπερβολικής ζέστης
- Θρόμβος στους πνεύμονες
- Υγρό στους πνεύμονες
- Συριγμός
- Σοβαρή λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης του αίματος (σηψαιμία)
- Πνευμονική λοίμωξη
- Προβλήματα στο ήπαρ, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης των επιπέδων ηπατικών ενζύμων στο αίμα
- Γριπώδη συμπτώματα (γρίπη)
- Επανενεργοποίηση του ιού της ανεμοβλογιάς (έρπης) που μπορεί να προκαλέσει δερματικό εξάνθημα και πόνο (έρπης ζωστήρας)
- Ουρολοίμωξη (λοίμωξη των οργάνων που περιέχουν ούρα)
- Βήχας που μπορεί να περιλαμβάνει σφίξιμο ή πόνο στο στήθος, ρινική απόφραξη (βρογχίτιδα)
- Πονόλαιμος
- Φλεγμονή της μύτης και του φάρυγγα
- Μύτη που τρέχει, ρινική συμφόρηση ή φτέρνισμα
- Ιογενής λοίμωξη
- Λοίμωξη του στομάχου και του εντέρου (γαστρεντερίτιδα)

- Αιμορραγία στο στομάχι και στο έντερο
- Μεταβολές στις εξετάσεις αίματος (μειωμένα επίπεδα νατρίου, μαγνησίου, πρωτεΐνης, ασβεστίου ή φωσφόρου στο αίμα και αυξημένα επίπεδα ασβεστίου, ουρικού οξέος, καλίου, χολερυθρίνης, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ή σακχάρου στο αίμα)
- Αφυδάτωση
- Άγχος
- Αίσθημα σύγχυσης
- Θαμπή όραση
- Καταρράκτης
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- Αιμορραγία από τη μύτη
- Μεταβολές της φωνής ή βράχνιασμα
- Δυσπείνια
- Πονόδοντος
- Εξάνθημα
- Πόνος στα οστά, στους μύες ή στο στήθος
- Μυϊκή αδυναμία
- Μυαλγία
- Φαγούρα στο δέρμα
- Ερυθρότητα του δέρματος
- Αυξημένη εφίδρωση
- Πόνος
- Πόνος, πρήξιμο, ερεθισμός ή δυσφορία όταν λαμβάνετε την έγχυση στη φλέβα σας
- Κουδούνισμα στα αυτιά (εμβοές)
- Γενικό αίσθημα ασθένειας ή δυσφορίας

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Αιμορραγία στους πνεύμονες
- Φλεγμονή του παχέος εντέρου που προκαλείται από ένα βακτήριο που ονομάζεται *Clostridium difficile*
- Αλλεργική αντίδραση στο Kyprolis
- Πολυοργανική ανεπάρκεια
- Μειωμένη ροή αίματος στην καρδιά
- Εγκεφαλική αιμορραγία
- Εγκεφαλικό επεισόδιο
- Δυσκολία στην αναπνοή, γρήγορη αναπνοή και/ή δάκτυλα και χείλη που φαίνονται ελαφρώς μπλε (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας)
- Πρήξιμο του υμένα της καρδιάς (περικαρδίτιδα), συμπτώματα που συμπεριλαμβάνουν πόνο πίσω από τα οστά του στήθους, μερικές φορές ο πόνος αυτός διαχέεται στον λαιμό και στους ώμους, μερικές φορές με πυρετό
- Συγκέντρωση υγρού στον υμένα της καρδιάς (έγχυση στο περικάρδιο), τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πόνο στο στήθος ή πίεση και δυσκολία στην αναπνοή
- Παρεμπόδιση της ροής της χολής από το ήπαρ (χολόσταση), που μπορεί να προκαλέσει φαγούρα ή κιτρίνισμα του δέρματος, πολύ σκουρόχρωμα ούρα και πολύ ωχρά κόπρανα
- Διάτρηση του πεπτικού συστήματος
- Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό
- Επανενεργοποίηση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β (ιογενής φλεγμονή του ήπατος)
- Φλεγμονή του παγκρέατος

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς

ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Kyprolis

Το Kyprolis πρέπει να φυλάσσεται στο φαρμακείο.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Kyprolis μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φιαλίδιο και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στο ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο και δεν πρέπει να χορηγηθεί εάν είναι αλλοιωμένο το χρώμα του ή εάν υπάρχουν σωματίδια.

Το Kyprolis προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Kyprolis

- Η δραστική ουσία είναι το carfilzomib. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 mg, 30 mg ή 60 mg carfilzomib. Μετά την ανασύσταση, 1 ml διαλύματος περιέχει 2 mg carfilzomib.
- Τα άλλα συστατικά είναι Betadex νατριούχος σουλφοβουτυλαιθέρας, άνυδρο κιτρικό οξύ (E330) και υδροξείδιο του νατρίου (βλ. παράγραφο 2 «Το Kyprolis περιέχει νάτριο»).

Εμφάνιση του Kyprolis και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Kyprolis διατίθεται σε ένα γυάλινο φιαλίδιο ως λευκή έως υπόλευκη κόνις για διάλυμα προς έγχυση, η οποία πρέπει να ανασυσταθεί (διαλυθεί) πριν από τη χρήση. Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Παρασκευαστής

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

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

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες ανασύστασης και προετοιμασίας του Kyprolis κόνις για διάλυμα προς έγχυση για ενδοφλέβια χορήγηση

Το carfilzomib είναι κυτταροτοξικός παράγοντας. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον χειρισμό και την προετοιμασία του Kyprolis. Συνιστάται η χρήση γαντιών και άλλου προστατευτικού εξοπλισμού.

Τα φιαλίδια Kyprolis δεν περιέχουν αντιμικροβιακά συντηρητικά και προορίζονται για μία μόνο χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατάλληλη άσηπτη τεχνική.

Το ανασυσταθέν διάλυμα περιέχει carfilzomib σε συγκέντρωση 2 mg/ml. Διαβάστε όλες τις οδηγίες προετοιμασίας πριν από την ανασύσταση:

1. Υπολογίστε τη δόση (mg/m²) και τον αριθμό φιαλιδίων του Kyprolis που απαιτούνται χρησιμοποιώντας την επιφάνεια σώματος (BSA) του ασθενή κατά την έναρξη. Οι ασθενείς με BSA μεγαλύτερη από 2,2 m², θα πρέπει να λάβουν δόση βασισμένη σε BSA 2,2 m². Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης λόγω μεταβολής του βάρους ≤ 20%.
2. Βγάλτε το φιαλίδιο από το ψυγείο ακριβώς πριν από τη χρήση.
3. Χρησιμοποιήστε μόνο βελόνα 21-gauge ή μεγαλύτερη σε gauge βελόνα (0,8 mm ή μικρότερης εξωτερικής διαμέτρου βελόνα) για να προβείτε σε άσηπτη ανασύσταση κάθε φιαλιδίου με βραδεία ένεση 5 ml (για το φιαλίδιο των 10 mg), 15 ml (για το φιαλίδιο των 30 mg) ή 29 ml (για το φιαλίδιο των 60 mg) αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα μέσω του πώματος κατευθύνοντας το διάλυμα στο ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΤΟΙΧΩΜΑ ΤΟΥ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ για την ελαχιστοποίηση της δημιουργίας αφρού.
4. Περιστρέψτε απαλά ή/και αναστρέψτε το φιαλίδιο για 1 περίπου λεπτό ή μέχρι να διαλυθεί πλήρως η κόνις. ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ. Εάν δημιουργηθεί αφρός, αφήστε το διάλυμα να κατακαθίσει στο φιαλίδιο μέχρι να υποχωρήσει ο αφρός (περίπου 5 λεπτά) και το διάλυμα να γίνει διαυγές.
5. Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα για ξένα σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το ανασυσταθέν προϊόν θα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο και δεν πρέπει να χορηγηθεί εάν είναι αλλοιωμένο το χρώμα του ή εάν υπάρχουν σωματίδια.
6. Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα που έχει μείνει στο φιαλίδιο.
7. Το Kyprolis μπορεί να χορηγηθεί απευθείας με ενδοφλέβια έγχυση ή προαιρετικά μπορεί να χορηγηθεί από σάκο έγχυσης. Να μη χορηγείται με ενδοφλέβια ώθηση ή ταχεία ενδοφλέβια έγχυση (bolus).
8. Κατά τη χορήγηση από σάκο έγχυσης, χρησιμοποιήστε μόνο βελόνα 21-gauge ή μεγαλύτερη σε gauge βελόνα (0,8 mm ή μικρότερης εξωτερικής διαμέτρου βελόνα) για να αναρροφήσετε την υπολογισμένη δόση από το φιαλίδιο και να αραιώσετε σε έναν σάκο έγχυσης 50 ml ή 100 ml που περιέχει ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος διατήρησης και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2°C – 8°C.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.