

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Kyprolis 10 mg prášok na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg karfilzomibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 37 mg sodíka.

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

Kyprolis 30 mg prášok na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 30 mg karfilzomibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 109 mg sodíka.

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

Kyprolis 60 mg prášok na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 60 mg karfilzomibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 216 mg sodíka.

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

Po rekonštitúcii 1 ml roztoku obsahuje 2 mg karfilzomibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely až sivobiely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Podávanie

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

Kyprolis v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom

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

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

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

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

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

Tabuľka 1. Kyprolis v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom^a

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

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

Kyprolis v kombinácii s dexametazónom

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

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

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

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

Tabuľka 2. Kyprolis v kombinácii iba s dexametazónom^a

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

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

Súbežne užívané lieky

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

U pacientov liečených Kyprolisom v kombinácii s dexametazónom alebo s lenalidomidom a dexametazónom sa odporúča tromboprofylaxia a má sa zakladať na posúdení základných rizík a klinického stavu pacienta. Pokiaľ ide o prípadne potrebné ďalšie súbežne užívané lieky, ako sú profylakticky užívané antacidá, pozrite aktuálne súhrny charakteristických vlastností lieku pre lenalidomid a dexametazón.

Sledovanie hydratácie, tekutín a elektrolytov

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

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

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

Odporúčané úpravy dávky

Dávkovanie treba upravovať na základe toxicity Kyprolisu. Odporúčaný postup a úpravy dávky sú uvedené v tabuľke 3. Úrovne zníženia dávok sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 3. Úpravy dávky počas liečby Kyprolisom

Hematologická toxicita	Odporúčaný postup
<ul style="list-style-type: none"> Absolútny počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$ (pozri časť 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Prerušte liečbu <ul style="list-style-type: none"> Keď sa hodnota znovu vráti na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, pokračujte v rovnakej úrovni dávky V prípade ďalších poklesov na hodnotu $< 0,5 \times 10^9/l$ sa riad'te rovnakými odporúčaniami ako vyššie a pri opätovnom začatí liečby Kyprolisom zvážte zníženie dávky o jednu úroveň^a
<ul style="list-style-type: none"> Febrilná neutropénia Absolútny počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$ a teplota v ústach $> 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ alebo dve po sebe namerané hodnoty $> 38,0 \text{ }^\circ\text{C}$ za 2 hodiny 	<ul style="list-style-type: none"> Prerušte liečbu Ak sa absolútny počet neutrofilov vráti na východiskový stupeň a horúčka pominie, opäť začnite v dávke rovnakej úrovne
<ul style="list-style-type: none"> Počet krvných doštičiek $< 10 \times 10^9/l$ alebo preukázané krvácanie s trombocytopéniou (pozri časť 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Prerušte liečbu <ul style="list-style-type: none"> Keď sa hodnota znovu vráti na $\geq 10 \times 10^9/l$ a/alebo krvácanie je zvládnuté, pokračujte v dávke rovnakej úrovne V prípade ďalších poklesov na hodnotu $< 10 \times 10^9/l$ sa riad'te rovnakými odporúčaniami ako vyššie a pri opätovnom začatí liečby Kyprolisom zvážte zníženie dávky o jednu úroveň^a
Nehematologická toxicita (renálna)	Odporúčaný postup
<ul style="list-style-type: none"> Kreatinín v sére rovnaký alebo väčší ako 2-násobok východiskovej hodnoty; alebo Klírens kreatinínu $< 15 \text{ ml/min}$ (alebo pokles klírensu kreatinínu na $\leq 50 \%$ východiskovej hodnoty) alebo potreba dialýzy (pozri časť 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Prerušte liečbu a pokračujte v sledovaní funkcie obličiek (kreatinín v sére alebo klírens kreatinínu) <ul style="list-style-type: none"> V liečbe Kyprolisom opäť pokračujte vtedy, keď sa renálna funkcia vráti na hodnoty predstavujúce 25 % východiskových hodnôt; zvážte obnovenie liečby s dávkou zníženou o 1 úroveň^a V prípade dialyzovaných pacientov používajúcich Kyprolis sa má dávka podať po dialýze
Iná nehematologická toxicita	Odporúčaný postup
<ul style="list-style-type: none"> Všetky iné nehematologické toxicity 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Prerušte liečbu, kým sa toxicita nezmierni alebo nevráti na východiskovú úroveň Zvážte opätovné začatie ďalšej plánovanej liečby s dávkou zníženou o 1 úroveň^a

^a Pre úroveň zníženia dávok pozri tabuľku 4.

Tabuľka 4. Úrovně zníženia dávok Kyprolisu

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

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

^a Ak príznaky neustúpia, liečbu Kyprolisom prerušte.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Pacienti so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek boli zaradení do kombinovaných štúdií s Kyprolisom a dexametazónom, ale z kombinovaných štúdií s Kyprolisom a lenalidomidom boli vylúčení. O Kyprolise v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom u pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) $< 50 \text{ ml/min}$ sú teda obmedzené údaje. U pacientov

s poruchou funkcie obličiek na začiatku liečby treba pri začiatkovej dávke lenalidomidu zväžiť príslušné zníženie dávky podľa odporúčaní v súhrne charakteristických vlastností lieku lenalidomid.

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

Funkcia obličiek sa má vyhodnotiť na začiatku liečby a sledovať najmenej každý mesiac alebo podľa schválených zásad klinickej praxe, a to predovšetkým u pacientov s nižším klírensom kreatinínu na začiatku liečby ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$). Je potrebné vykonať vhodné úpravy dávky na základe toxicity (pozri tabuľku 3). O pacientoch s východiskovým klírensom kreatinínu $< 30 \text{ ml/min}$ sú k dispozícii obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti.

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

Porucha funkcie pečene

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

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

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

Kyprolis sa nesmie podávať formou intravenózneho injekcie push ani bolus.

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

Kyprolis nemiešajte ani nepodávajte formou infúzie s inými liekmi.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

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

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

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

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

Pred začatím liečby sa odporúča dôkladné posúdenie kardiovaskulárnych rizikových faktorov.

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

Elektrokardiografické zmeny

V klinických štúdiách boli hlásené prípady predĺženia QT intervalu. Účinok Kyprolisu na QT interval nemožno vylúčiť (pozri časť 5.1).

Pľúcna toxicita

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

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

Pľúcna hypertenzia

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

Dyspnoe

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

Hypertenzia

Pri používaní Kyprolisu sa pozorovala hypertenzia vrátane hypertenznej krízy a hypertenzných naliehavých stavov. Niektoré z týchto udalostí boli fatálne. Pred začatím liečby a počas nej sa odporúča kontrolovať hypertenziu podľa zásad klinickej praxe. Všetci pacienti majú byť počas používania Kyprolisu pravidelne vyšetrení na hypertenziu a podľa potreby liečení. Ak hypertenziu nemožno zvládnuť, dávku Kyprolisu treba znížiť. V prípade hypertenznej krízy liečbu Kyprolisom prerušte do úpravy stavu alebo návratu do pôvodného stavu a zvážte, či na základe posúdenia prínosu a rizika opätovne začať liečbu Kyprolisom (pozri časť 4.2).

Akútne zlyhanie obličiek

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

Syndróm z rozpadu nádoru

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

Reakcie na infúziu

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

Hemorágia a trombocytopénia

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

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

Venózne tromboembolické udalosti

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

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

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

Hepatálna toxicita

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

Trombotická mikroangiopatia

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

Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie

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

Reaktivácia vírusu hepatitídy B (HBV)

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

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

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

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

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

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

Antikoncepcia

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

Obsah sodíka

Kyprolis 10 mg prášok na infúzny roztok

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

Kyprolis 30 mg prášok na infúzny roztok

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

Kyprolis 60 mg prášok na infúzny roztok

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

Obsah cyklodextrínu

Kyprolis 10 mg prášok na infúzny roztok

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

Kyprolis 30 mg prášok na infúzny roztok

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

Kyprolis 60 mg prášok na infúzny roztok

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť/Antikoncepcia u mužov a žien

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

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

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

Gravidita

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

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

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

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

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a kategórie frekvencií (pozri tabuľku 5). Kategórie frekvencií boli stanovené na základe približnej miery výskytu hlásenej pri každej nežiaducej reakcii v súbore údajov zhromaždených z viacerých klinických štúdií (n = 2 944). V rámci každej triedy orgánových systémov a kategórie frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5. Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Infekcie a nákazy	Pneumónia Infekcia dýchacích ciest	Sepsa Pľúcna infekcia Chríпка Herpes zoster* Infekcia močových ciest Bronchitída Gastroenteritída Vírusová infekcia Nazofaryngitída Rinitída	Kolitída vyvolaná Clostridium difficile Infekcia vyvolaná cytomegalovírusom Reaktivácia vírusu hepatitídy B	
Poruchy imunitného systému			Precitlivosť na liek	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia Neutropénia Anémia Lymfopénia Leukopénia	Febrilná neutropénia	HUS	TTP Trombotická mikroangiopatia
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia Hyperglykémia Znížená chuť do jedla	Dehydratácia Hyperkaliémia Hypomagneziémia Hyponatriémia Hyperkalciiémia Hypokalciiémia Hypofosfatémia Hyperurikémia Hypoalbuminémia	Syndróm z rozpadu nádoru	
Psychické poruchy	Insomnia	Úzkosť Stavy zmätenosti		
Poruchy nervového systému	Závrat Periférna neuropatia Bolesť hlavy	Parestézia Hypestézia	Intrakraniálna hemorágia Cerebrovaskulárna príhoda	PRES
Poruchy oka		Katarakta Rozmazané videnie		
Poruchy ucha a labyrintu		Tinnitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zlyhanie srdca Infarkt myokardu Atriálna fibrilácia Tachykardia Znížená ejekčná frakcia Palpitácie	Zástava srdca Kardiomyopatia Ischémiia myokardu Perikarditída Perikardiálna efúzia	

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Poruchy ciev	Hypertenzia	Trombóza hlbokých žíl Hypotenzia Sčervenanie	Hypertenzná kríza Hemorágia	Hypertenzné naliehavé stavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe Kašeľ	Pľúcna embólia Pľúcny edém Epistaxa Orofaryngeálna bolesť Dysfónia Sipot Pľúcna hypertenzia	ARDS Akútne respiračné zlyhanie Pľúcna hemorágia Intersticiálne ochorenie pľúc Pneumonitída	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie Diarea Konstipácia Bolesť brucha Nauzea	Gastrointestinálna hemorágia Dyspepsia Bolesť zubov	Perforácia gastrointestinálneho traktu	
Poruchy pečene a žľových ciest		Zvýšená alanínaminotransferáza Zvýšená aspartátaminotransferáza Zvýšená gamaglutamyltransferáza Hyperbilirubinémia	Zlyhanie pečene Cholestáza	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka Pruritus Erytém Hyperhidróza		Angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta Artralgia Bolesť končatín Svalové kŕče	Muskuloskeletálna bolesť Muskuloskeletálna bolesť hrudníka Bolesť kostí Myalgia Svalová slabosť		
Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšený kreatinín v krvi	Akútne poškodenie obličiek Zlyhanie obličiek Porucha funkcie obličiek Znížený renálny klírens kreatinínu		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia Periférny edém Asténia Únava Triaška	Bolesť na hrudi Bolesť Reakcie v mieste podania infúzie Ochorenie podobné chrípke Malátnosť	Syndróm multiorgánovej dysfunkcie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšený c-reaktívny proteín Zvýšená kyselina močová v krvi		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Reakcia súvisiaca s infúziou		

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zlyhanie srdca, infarkt myokardu a ischémia myokardu

V klinických štúdiách s Kyprolisom zlyhanie srdca bolo hlásené približne u 7 % účastníkov (5 % účastníkov malo udalosti stupňa ≥ 3), infarkt myokardu bol hlásený približne u 2 % účastníkov (1,5 % účastníkov malo udalosti stupňa ≥ 3) a ischémia myokardu bola hlásená približne u 1 % účastníkov (< 1 % účastníkov malo udalosti stupňa ≥ 3). Tieto príhody sa vyskytli zvyčajne na začiatku liečby Kyprolisom (< 5 cyklov). Klinický manažment porúch srdca a srdcovej činnosti počas liečby Kyprolisom, pozri časť 4.4.

Dyspnoe

V klinických štúdiách s Kyprolisom bolo dyspnoe hlásené približne u 30 % účastníkov. Väčšina nežiaducich reakcií týkajúcich sa dyspnoe nebola závažná (< 5 % účastníkov malo udalosti stupňa ≥ 3), odznela, zriedka viedla k ukončeniu liečby a mala nástup na začiatku štúdie (< 3 cyklov). Klinický manažment dyspnoe počas liečby Kyprolisom, pozri časť 4.4.

Hypertenzia vrátane hypertenzných kríz

Po podaní Kyprolisu sa vyskytli hypertenzné krízy (hypertenzná urgencia alebo hypertenzné naliehavé stavy). Niektoré z týchto udalostí boli fatálne. V klinických štúdiách sa nežiaduce udalosti hypertenzie vyskytli približne u 20 % účastníkov a 7,5 % účastníkov malo hypertenzné udalosti stupňa ≥ 3 , ale hypertenzná kríza nastala u < 0,5 % účastníkov. U účastníkov s anamnézou hypertenzie v minulosti alebo bez nej bola incidencia nežiaducich udalostí hypertenzie podobná. Klinický manažment hypertenzie počas liečby Kyprolisom, pozri časť 4.4.

Trombocytopenia

Trombocytopenia bola v klinických štúdiách s Kyprolisom hlásená približne u 34 % účastníkov a približne 20 % účastníkov malo udalosti stupňa ≥ 3 . Kyprolis spôsobuje trombocytopeniu prostredníctvom inhibície vzniku krvných doštičiek z megakaryocytov, čoho dôsledkom je typická cyklická trombocytopenia s najnižšou hodnotou krvných doštičiek vyskytujúcou sa v 8. alebo 15. deň každého 28-dňového cyklu a zvyčajne súvisiaca s návratom na východiskové hodnoty do začiatku ďalšieho cyklu. Klinický manažment trombocytopenie počas liečby Kyprolisom, pozri časť 4.4.

Venózne tromboembolické udalosti

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

Zlyhanie pečene

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

Periférna neuropatia

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

Iné osobitné populácie

Starší pacienti (≥ 75 rokov)

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XX45

Mechanizmus účinku

Karfilzomib je tetrapeptidický epoxyketónový inhibítor proteazómu, ktorý sa selektívne a ireverzibilne viaže na N-terminálne aktívne miesta proteazómu 20S – proteolytickej jadrovej častice vnútri proteazómu 26S – obsahujúce treonín, a vykazuje malú až žiadnu aktivitu proti iným triedam proteáz. V predklinických modeloch vykazoval karfilzomib antiproliferatívnu a proapoptotickú aktivitu v hematologických nádoroch. Pri zvieratách karfilzomib inhiboval aktivitu proteazómu v krvi a tkanive a oddialil rast nádoru v modeloch s mnohopočetným myelómom. *In vitro* sa zistilo, že karfilzomib vykazuje minimálnu neurotoxicitu a minimálnu reakciu na iné ako proteazomálne proteázy.

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

Táto štúdia hodnotila Kyprolis v začiatkovej dávke 20 mg/m^2 , ktorá bola zvýšená na 27 mg/m^2 v 8. deň 1. cyklu, podávaná dvakrát týždenne počas 3 zo 4 týždňov ako 10-minútová infúzia. Liečba Kyprolisom sa podávala maximálne 18 cyklov, kým nebola predčasne ukončená pre progresiu ochorenia alebo neprijateľnú toxicitu. Podávanie lenalidomidu a dexametazónu mohlo pokračovať do progresie alebo neprijateľnej toxicity.

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

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

Výsledky štúdie PX-171-009 sú zhrnuté v tabuľke 6 a na obrázkoch 1 a 2.

Tabuľka 6. Súhrn analýzy účinnosti v štúdiu PX-171-009 zameranej na relapsujúci mnohopočetný myelóm

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

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

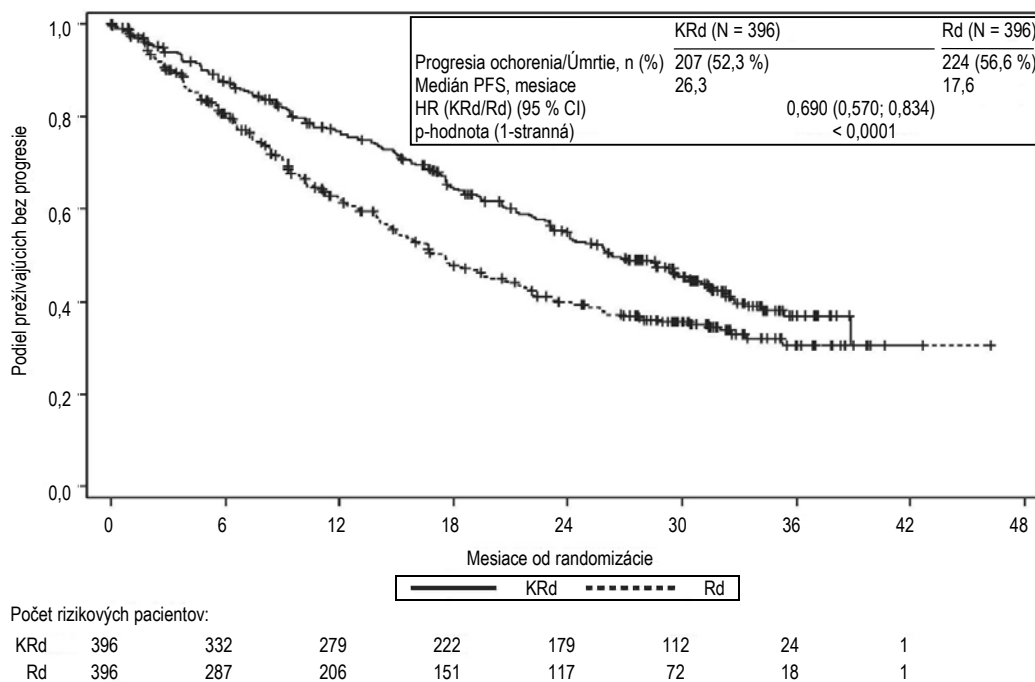
^a Hodnotenie nezávislej hodnotiacej komisie používajúcej štandardné objektívne kritériá odpovede na liečbu podľa IMWG/EBMT

^b Štatisticky významné

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

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

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



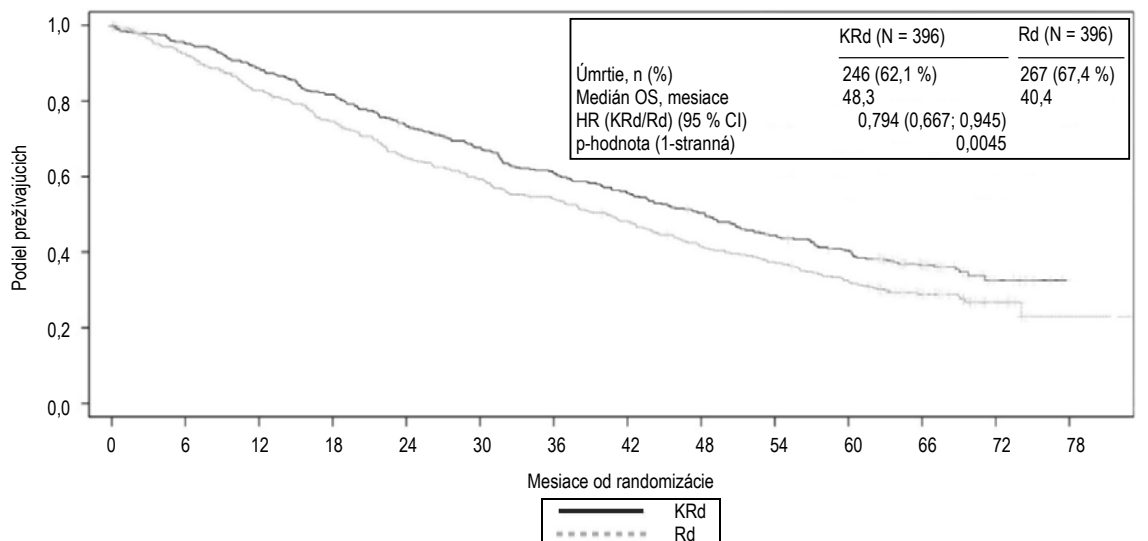
GRH0178SK v1

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

^a Štúdia PX-171-009

Vopred plánovaná analýza celkového prežívania (OS) sa vykonala po 246 prípadoch úmrtia v skupine s KRd a po 267 prípadoch úmrtia v skupine s Rd. Medián sledovania bol približne 67 mesiacov. Štatisticky významná výhoda v OS bola pozorovaná u pacientov v skupine s KRd v porovnaní s pacientmi v skupine s Rd. Pacienti v skupine s KRd mali 21 % zníženie rizika úmrtia v porovnaní s pacientmi v skupine s Rd (HR = 0,79; 95 % CI: 0,67; 0,95; p-hodnota = 0,0045). Medián OS sa zlepšil o 7,9 mesiaca u pacientov v skupine s KRd v porovnaní s pacientmi v skupine s Rd (pozri tabuľku 6 a obrázok 2).

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



Počet rizikových pacientov:

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

KRd = Kyprolis, lenalidomid a dexametazón; Rd = lenalidomid a dexametazón; OS = celkové prežívanie; HR = miera rizika; CI = interval spoľahlivosti

^a Štúdia PX-171-009

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

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

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

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

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

Demografické a základné charakteristiky pre štúdiu 2011-003 boli medzi dvoma skupinami dobre vyvážené vrátane predchádzajúcej liečby bortezomibom (54 %), predchádzajúcej liečby lenalidomidom (38 %), refraktérnosti na lenalomid (25 %), veku (65 rokov, rozpätie 30 – 89 rokov),

pohlavia (51 % muži), výkonnostného stavu podľa ECOG (45 % s výkonnostným stavom 1), vysokorizikových genetických mutácií skladajúcich sa z genetických podtypov t(4;14) alebo t(14;16) v 10 % alebo viac vyšetrených plazmatických buniek alebo delécie 17p v ≥ 20 % plazmatických buniek (23 %), genetických mutácií neznámeho rizika, ktoré zahŕňali pacientov s nezhromaždenými alebo neanalyzovanými výsledkami (9 %) a štádia ochorenia stupňa III podľa ISS na začiatku liečby (24 %).

Výsledky štúdie 2011-003 sú zhrnuté v tabuľke 7.

Tabuľka 7. Súhrn analýzy účinnosti v štúdiu 2011-003 zameranej na relapsujúci mnohopočetný myelóm

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

Kd = Kyprolis a dexametazón; Vd = bortezomib a dexametazón; CI = interval spoľahlivosti; NE = nestanoviteľné; HR = miera rizika; OS = celkové prežívanie, ORR = celková miera odpovede; CR = kompletná odpoveď; VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď

^a Tieto koncové ukazovatele stanovila nezávislá hodnotiacia komisia

^b Štatisticky významné

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

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

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

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

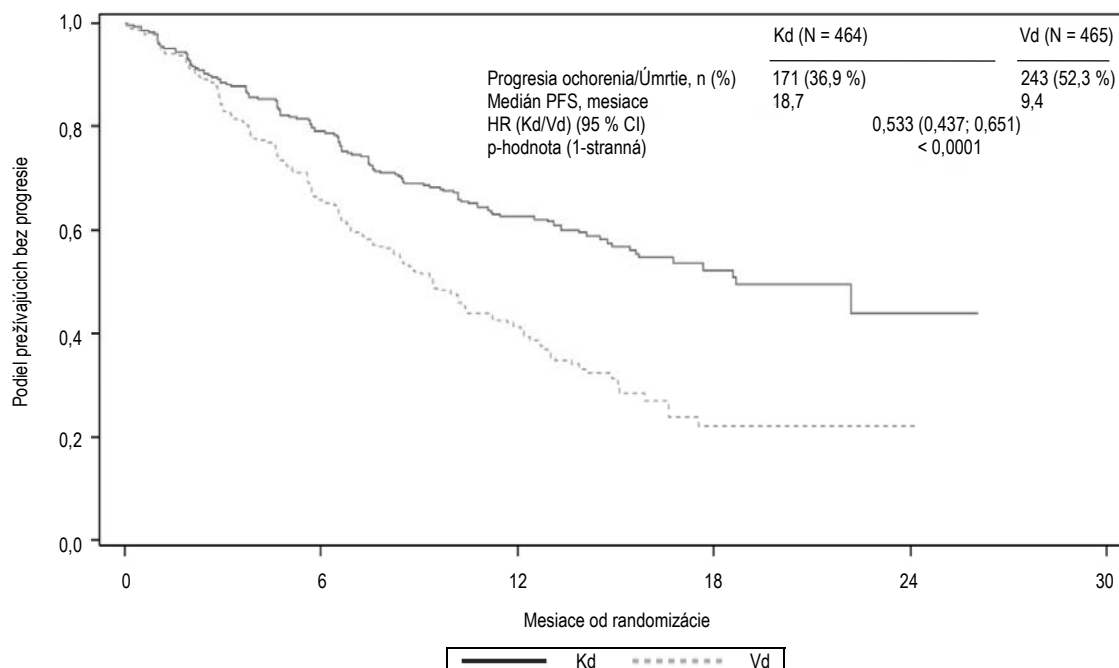
Podobné výsledky PFS boli pozorované u pacientov, ktorí dostávali predchádzajúcu liečbu bortezomibom (HR 0,56; 95 % CI: 0,44; 0,73), a u pacientov, ktorí nedostávali predchádzajúcu liečbu bortezomibom (HR 0,48; 95 % CI: 0,36; 0,66).

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

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

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

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



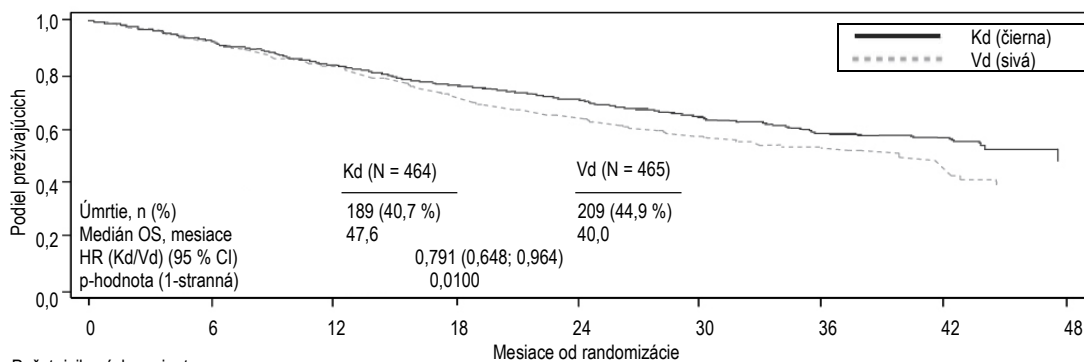
Počet rizikových pacientov:

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

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

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

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



Počet rizikových pacientov:

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

Kd = Kyprolis a dexametazón; Vd = bortezomib a dexametazón; OS = celkové prežívanie; HR = miera rizika; CI = interval spoľahlivosti

Monoterapia Kyprolisom u pacientov s relapsujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom

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

Elektrofyziológia srdca

Hodnotenie možných účinkov karfilzomibu na funkciu srdca sa vykonalo na základe analyzovania troch opakovaných záznamov EKG za sebou u 154 pacientov s malignitami v pokročilom štádiu vrátane mnohopočetného myelómu, a to prostredníctvom centrálného zaslepeného hodnotenia. Účinok karfilzomibu na srdcovú repolarizáciu s použitím QT intervalu s korekciou podľa Fridericia (interval QTcF) a analýza vzťahov koncentrácie a QTc nesvedčia o žiadnom jednoznačnom účinku súvisiacom s dávkou. Horná hranica jednostranného 95 % intervalu spoľahlivosti (CI) pre predpokladaný účinok na QTcF pri C_{max} bola 4,8 milisekúnd (ms). S korekciou podľa Bazetta (interval QTcB) horná hranica jednostranného 95 % intervalu spoľahlivosti (CI) pre predpokladaný účinok na QTcB pri C_{max} bola 5,9 milisekúnd (ms).

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

Po intravenóznom podaní dávok $\geq 15 \text{ mg/m}^2$ bol karfilzomib rýchlo odstránený zo systémového obehu s polčasom ≤ 1 hodina 1. deň 1. cyklu. Systémový klírens sa pohyboval od 151 do 263 l/hodina a prekročil prietok krvi v pečeni, čo naznačuje, že karfilzomib sa z väčšej časti vylučuje extrahepatálne. Karfilzomib sa eliminuje primárne metabolizmom s následnou exkréciou svojich metabolitov do moču.

Osobitné populácie

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

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetická štúdia hodnotila 33 pacientov s relapsujúcimi alebo progresívnymi malignitami v pokročilom štádiu (solídne nádory; $n = 31$ alebo hematologické malignity; $n = 2$), ktorí mali normálnu funkciu pečene (bilirubín \leq horná hranica normálnych hodnôt [ULN]; aspartátaminotransferáza [AST] \leq ULN, $n = 10$), miernu poruchu funkcie pečene (bilirubín $> 1 - 1,5 \times$ ULN alebo AST $>$ ULN, ale bilirubín \leq ULN, $n = 14$) alebo stredne závažnú poruchu funkcie pečene (bilirubín $> 1,5 - 3 \times$ ULN; akákoľvek hodnota AST, $n = 9$). Farmakokinetika karfilzomibu sa neskúmala u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (bilirubín $> 3 \times$ ULN a akákoľvek hodnota AST). Kyprolis ako monoterapia sa podával intravenózne počas 30 minút v dávke 20 mg/m^2 v 1. a 2. deň a v dávke 27 mg/m^2 v 8., 9., 15. a 16. deň 1. cyklu. Ak bola táto dávka tolerovaná, od 2. cyklu pacienti dostávali dávku 56 mg/m^2 . Stav funkcie pečene na začiatku liečby nemal výrazný vplyv na celkovú systémovú expozíciu (AUC_{last}) karfilzomibu po podaní jednej dávky alebo opakovaných dávok (pomer geometrických priemerov v AUC_{last} pri dávke 27 mg/m^2 v 16. deň 1. cyklu pre miernu a stredne závažnú poruchu funkcie pečene oproti normálnej funkcii pečene bol 144,4 % a 126,1 %, v uvedenom poradí, a pri dávke 56 mg/m^2 v 1. deň 2. cyklu bol 144,7 % a 121,1 %). U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene na začiatku liečby, z ktorých všetci mali solídne nádory, bol však výskyt abnormalít funkcie pečene, nežiaducich udalostí ≥ 3 . stupeň a závažných nežiaducich udalostí vyšší v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

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

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Pri opiciach, ktorým bol podaný jednorazový bolus intravenózne dávky karfilzomibu 3 mg/kg (ktorá zodpovedá 36 mg/m^2 a je podobná odporúčanej dávke 27 mg/m^2 u ľudí na základe BSA), sa vyskytla hypotenzia, zvýšená srdcová frekvencia a zvýšené hladiny troponínu T v sére. Opakované bolusové intravenózne podanie karfilzomibu v dávke $\geq 2 \text{ mg/kg/dávka}$ potkanom a 2 mg/kg/dávka opiciam v dávkovacích schémach podobných dávkovacím schémam v klinickom využití viedli k mortalite v dôsledku toxicít vyskytujúcich sa v kardiovaskulárnom (zlyhanie srdca, fibróza srdca, hromadenie perikardiálnej tekutiny, srdcové krvácanie/degenerácia), gastrointestinálnom (nekróza/hemorágia), renálnom (glomerulonefropatia, tubulárna nekróza, dysfunkcia) a pľúcnom (hemorágia/zápal) systéme. Dávka 2 mg/kg/dávka pri potkanoch predstavuje približne polovicu odporúčanej dávky 27 mg/m^2 u ľudí na základe BSA. Najvyššia dávka s nezávažnou toxicitou $0,5 \text{ mg/kg}$ podaná opiciam mala za následok intersticiálny zápal obličky spolu s miernou glomerulopatiou a miernym zápalom srdca. Tieto zistenia boli hlásené pri dávke 6 mg/m^2 , ktorá je nižšia ako odporúčaná dávka 27 mg/m^2 u ľudí.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

6.2 Inkompatibilita

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

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

6.3 Čas použiteľnosti

Injekčná liekovka s práškom (neotvorená)

3 roky.

Rekonštituovaný roztok

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

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kyprolis 10 mg prášok na infúzny roztok

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

Kyprolis 30 mg prášok na infúzny roztok

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

Kyprolis 60 mg prášok na infúzny roztok

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

Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné opatrenia

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

Rekonštitúcia a príprava na intravenózne podanie

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

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

1. Vypočítajte potrebnú dávku (mg/m²) a počet injekčných liekoviek Kyprolisu podľa BSA pacienta na začiatku liečby. Pacienti s BSA väčšou ako 2,2 m² majú dostať dávku na základe BSA 2,2 m². Pri zmenách hmotnosti ≤ 20 % netreba robiť úpravy dávky.
2. Injekčnú liekovku vyberte z chladničky tesne pred použitím.
3. Používajte len ihlu s hrúbkou 21 G (gauge) alebo viac (0,8 mm alebo menší vonkajší priemer ihly) na aseptickú rekonštitúciu každej injekčnej liekovky pomalým injikovaním 5 ml (pri 10 mg injekčnej liekovke), 15 ml (pri 30 mg injekčnej liekovke) alebo 29 ml (pri 60 mg injekčnej liekovke) sterilnej vody na injekciu cez zátku. Roztok smerujte na VNÚTORNÚ STENU INJEKČNEJ LIEKOVKY, aby sa minimalizovala tvorba peny.
4. Injekčnou liekovkou jemne krúžte a/alebo ju pomaly prevracajte približne 1 minútu alebo do úplného rozpustenia. NETRASTE. Ak sa vytvorí pena, nechajte roztok v injekčnej liekovke v pokoji, kým pena nezmizne (približne 5 minút) a roztok sa nevyčíri.
5. Roztok pred podávaním vizuálne skontrolujte z hľadiska prítomnosti častíc a zmeny farby. Rekonštituovaný prípravok má byť číry, bezfarebný až žltkastý roztok a nesmie sa podať, ak sa pozoruje zmena farby alebo prítomnosť častíc.
6. Nespotrebovaný zvyšok, ktorý ostal v injekčnej liekovke, zlikvidujte.
7. Kyprolis možno podávať priamo vo forme intravenózneho infúzie alebo alternatívne v intravenóznom vaku. Nepodávajte formou intravenózneho injekcie push ani bolus.
8. Pri podávaní z intravenózneho vaku používajte len ihlu s hrúbkou 21 G (gauge) alebo viac (0,8 mm alebo menší vonkajší priemer ihly) na odobratie vypočítanej dávky z injekčnej liekovky a dávku naried'te v 50 alebo 100 ml intravenóznom vaku obsahujúcom 5 % injekčný roztok glukózy.

Likvidácia

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. novembra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

jún 2020

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