

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kyprolis 10 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Kyprolis 30 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Kyprolis 60 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Kyprolis 10 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Ett hetteglass inneholder 10 mg karfilzomib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Ett hetteglass inneholder 37 mg natrium.

Ett hetteglass inneholder 500 mg syklodekstriner (betadekssulfobutyleternatrium).

Kyprolis 30 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Ett hetteglass inneholder 30 mg karfilzomib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Ett hetteglass inneholder 109 mg natrium.

Ett hetteglass inneholder 1500 mg syklodekstriner (betadekssulfobutyleternatrium).

Kyprolis 60 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Ett hetteglass inneholder 60 mg karfilzomib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Ett hetteglass inneholder 216 mg natrium.

Ett hetteglass inneholder 3000 mg syklodekstriner (betadekssulfobutyleternatrium).

Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 2 mg karfilzomib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt eller offwhite frysetørket pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Kyprolis i kombinasjon med daratumumab og deksametason, med lenalidomid og deksametason eller med deksametason alene er indisert til behandling av myelomatose hos voksne pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Kyprolis bør overvåkes av en lege med erfaring i kreftbehandling.

Dosering

Dosen beregnes ved bruk av pasientens kroppsoverflate (BSA) ved baseline. Pasienter med BSA større enn 2,2 m² skal motta en dose som er basert på en BSA på 2,2 m². Det behøver ikke å foretas dosejusteringer for vektendringer som er mindre enn eller lik 20 %.

Kyprolis i kombinasjon med lenalidomid og deksametason

Når det kombineres med lenalidomid og deksametason, administreres Kyprolis intravenøst som en 10-minutters infusjon på to påfølgende dager, hver uke i tre uker (dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16), etterfulgt av en 12-dagers hvileperiode (dag 17 til 28) som vist i tabell 1. Hver 28-dagers periode regnes som én behandlingssyklus.

Kyprolis administreres med en startdose på 20 mg/m² (maksimumsdose 44 mg) i syklus 1 på dag 1 og 2. Dersom dosen tolereres, økes den på dag 8 i syklus 1 til 27 mg/m² (maksimumsdose 60 mg). Fra syklus 13 skal Kyprolis-dosen på dag 8 og 9 utelates.

Behandlingen kan fortsette til sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

Behandling med Kyprolis kombinert med lenalidomid og deksametason i mer enn 18 sykluser skal være basert på en individuell vurdering av nytte/risiko-forholdet, ettersom det finnes begrensede data når det gjelder tolerabilitet og toksisitet for karfilzomib ut over 18 sykluser (se pkt. 5.1).

I kombinasjon med Kyprolis administreres lenalidomid 25 mg peroralt på dag 1–21 og deksametason 40 mg peroralt eller intravenøst på dag 1, 8, 15 og 22 i 28-dagers syklusene. En egnet dosereduksjon for startdosen av lenalidomid bør vurderes i henhold til anbefalingene i den gjeldende preparatomtalen for lenalidomid, for eksempel hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved baseline. Deksametason skal administreres 30 minutter – 4 timer før Kyprolis.

Tabell 1. Kyprolis i kombinasjon med lenalidomid og deksametason

	Syklus 1										
	Uke 1			Uke 2			Uke 3			Uke 4	
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23-28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Deksametason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg daglig									-	-
	Syklus 2–12										
	Uke 1			Uke 2			Uke 3			Uke 4	
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23-28
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Deksametason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg daglig									-	-

	Syklus 13 og videre										
	Uke 1			Uke 2			Uke 3			Uke 4	
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23-28
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Deksametason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg daglig									-	-

^a. Infusjonstid er 10 minutter og skal være den samme gjennom hele regimet

Kyprolis i kombinasjon med deksametason

Når det kombineres med deksametason, skal Kyprolis administreres intravenøst som en 30-minutters infusjon på to påfølgende dager, hver uke i tre uker (dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16), etterfulgt av en 12-dagers hvileperiode (dag 17 til 28) som vist i tabell 2. Hver 28-dagers periode betraktes som én behandlingssyklus.

Kyprolis administreres med en startdose på 20 mg/m² (maksimumsdose 44 mg) i syklus 1 på dag 1 og 2. Dersom dosen tolereres, økes den på dag 8 i syklus 1 til 56 mg/m² (maksimumsdose 123 mg).

Behandlingen kan fortsette til sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

Når Kyprolis kombineres med deksametason alene, administreres deksametason som 20 mg peroralt eller intravenøst på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i 28-dagers syklusene. Deksametason skal administreres 30 minutter – 4 timer før Kyprolis.

Tabell 2. Kyprolis i kombinasjon med deksametason alene

	Syklus 1											
	Uke 1			Uke 2			Uke 3			Uke 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23	Dag 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametason (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Syklus 2 og alle påfølgende sykluser											
	Uke 1			Uke 2			Uke 3			Uke 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3-7	Dag 8	Dag 9	Dag 10-14	Dag 15	Dag 16	Dag 17-21	Dag 22	Dag 23	Dag 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametason (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a. Infusjonstid er 30 minutter og skal være den samme gjennom hele regimet

Kyprolis i kombinasjon med daratumumab og deksametason

Når det kombineres med daratumumab og deksametason, administreres Kyprolis intravenøst som en 30-minutters infusjon på to påfølgende dager, hver uke i tre uker (dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16), etterfulgt av en 12-dagers hvileperiode (dag 17 til 28) som vist i tabell 3. Hver 28-dagers periode betraktes som én behandlingssyklus.

Kyprolis administreres med en startdose på 20 mg/m² (maksimumsdose 44 mg) i syklus 1 på dag 1 og 2. Dersom dosen tolereres, økes den på dag 8 i syklus 1 til 56 mg/m² (maksimumsdose 123 mg).

Behandlingen kan fortsette til sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

Deksametason administreres som 20 mg oralt eller intravenøst på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 og 40 mg oralt eller intravenøst på dag 22 av hver 28-dagers syklus. For pasienter som er > 75 år gamle, administreres 20 mg deksametason oralt eller intravenøst hver uke etter den første uken.

Deksametason skal administreres 30 minutter til 4 timer før Kyprolis.

Daratumumab kan administreres intravenøst eller subkutant.

Hvis daratumumab administreres intravenøst, blir det gitt ved en dose på 16 mg/kg faktisk kroppsvekt, med en delt dose på 8 mg/kg i syklus 1 på dag 1 og 2. Deretter administreres daratumumab som 16 mg/kg én gang i uken på dag 8, 15 og 22 i syklus 1 og dag 1, 8, 15 og 22 i syklus 2, deretter hver 2. uke i 4 sykluser (syklus 3–6) og deretter hver 4. uke i resten av syklusene eller til sykdomsprogresjon.

Alternativt kan daratumumab bli gitt subkutant som en dose på 1800 mg på dag 1, 8, 15 og 22 i syklus 1, og dag 1, 8, 15 og 22 i syklus 2, deretter hver 2. uke i 4 sykluser (syklus 3–6) og deretter hver 4. uke i resten av syklusene eller til sykdomsprogresjon.

Mer informasjon om bruken av den subkutane formuleringen finnes i preparatomtalen for daratumumab.

På dager hvor mer enn ett av disse legemidlene administreres, er dette anbefalt administrasjonsrekkefølge: deksametason, legemidler før infusjon for daratumumab (se avsnittet *Legemidler som inntas samtidig*), karfilzomib, daratumumab og legemidler etter infusjon for daratumumab (se avsnittet *Legemidler som inntas samtidig*).

Mer informasjon om administrasjon finnes i preparatomtalen for daratumumab og deksametason.

Tabell 3. Kyprolis i kombinasjon med deksametason og daratumumab

	Syklus 1											
	Uke 1			Uke 2			Uke 3			Uke 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3–7	Dag 8	Dag 9	Dag 10–14	Dag 15	Dag 16	Dag 17–21	Dag 22	Dag 23	Dag 24–28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenøst ELLER subkutant)												
i.v.-administrering (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
s.c.-administrering (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-

	Syklus 2											
	Uke 1			Uke 2			Uke 3			Uke 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3–7	Dag 8	Dag 9	Dag 10–14	Dag 15	Dag 16	Dag 17–21	Dag 22	Dag 23	Dag 24–28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenøst ELLER subkutant)												
i.v.-administrering (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
s.c.-administrering (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	Syklus 3–6											
	Uke 1			Uke 2			Uke 3			Uke 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3–7	Dag 8	Dag 9	Dag 10–14	Dag 15	Dag 16	Dag 17–21	Dag 22	Dag 23	Dag 24–28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenøst ELLER subkutant)												
i.v.-administrering (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
s.c.-administrering (mg)	1800	-	-	-	-	-	1800	-	-	-	-	-
	Syklus 7 og alle påfølgende sykluser											
	Uke 1			Uke 2			Uke 3			Uke 4		
	Dag 1	Dag 2	Dag 3–7	Dag 8	Dag 9	Dag 10–14	Dag 15	Dag 16	Dag 17–21	Dag 22	Dag 23	Dag 24–28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametason (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenøst ELLER subkutant)												
i.v.-administrering (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
s.c.-administrering (mg)	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a. Infusjonstid er 30 minutter og skal være den samme gjennom hele regimet

^b. For pasienter > 75 år administreres deksametason som 20 mg oralt eller intravenøst hver uke etter den første uken.

Legemidler som inntas samtidig

Antiviral profylakse skal vurderes hos pasienter som behandles med Kyprolis for å redusere risikoen for reaktivering av herpes zoster (se pkt. 4.8).

Tromboseprofylakse anbefales hos pasienter som behandles med Kyprolis i kombinasjon med daratumumab og deksametason, med lenalidomid og deksametason eller med deksametason alene og bør baseres på en vurdering av pasientens underliggende risikoer og kliniske status. For andre legemidler som det kan være nødvendig å innta samtidig, for eksempel bruk av antacidprofylakse, se gjeldende preparatomtale for lenalidomid og deksametason.

Hos pasienter som blir behandlet med Kyprolis i kombinasjon med daratumumab og deksametason, bør det administreres legemidler før infusjon for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner med daratumumab.

Mer informasjon om legemidler som inntas samtidig, herunder legemidler før og etter infusjon, finnes i preparatomtalen for daratumumab.

Overvåking av hydrering, væske og elektrolytter

Tilstrekkelig hydrering er nødvendig før doseadministrasjon i syklus 1, særlig hos pasienter med høy risiko for tumorlysesyndrom eller renal toksisitet. Alle pasienter må overvåkes for symptomer på volumoverlast, og væskekravene skal tilpasses behovene hos den enkelte pasient. Det totale væskevolumet kan justeres som klinisk indisert hos pasienter med hjertesvikt ved baseline, eller hos de som har risiko for hjertesvikt (se pkt. 4.4).

Anbefalt hydrering omfatter både perorale væsker (30 ml/kg/dag i 48 timer før dag 1 i syklus 1) og intravenøse væsker (250 ml til 500 ml av egnet intravenøs væske før hver dose i syklus 1). Gi ytterligere 250 ml til 500 ml intravenøs væske ved behov etter administrasjon av Kyprolis i syklus 1. Peroral og/eller intravenøs hydrering bør fortsettes etter behov i påfølgende sykluser.

Ved administrasjon i kombinasjon med intravenøs daratumumab er ikke oral og/eller intravenøs hydrering nødvendig på dager når intravenøs daratumumab doseres.

Kaliumnivåene i serum bør overvåkes månedlig eller oftere under behandling med Kyprolis, som klinisk indisert, og vil avhenge av hvilke kaliumnivåer som ble målt før starten av behandlingen, hvilken samtidig behandling som benyttes (f.eks. legemidler som er kjent for å øke risikoen for hypokalemi) og tilhørende komorbiditet.

Anbefalte doseendringer

Dosen bør endres basert på toksisitet av Kyprolis. Anbefalte tiltak og doseendringer vises i tabell 4. Reduksjonene av dosenivå vises i tabell 5.

Tabell 4. Doseendringer under Kyprolis-behandling

Hematologisk toksisitet	Anbefalt handling
Absolutt antall nøytrofile $< 0,5 \times 10^9/l$ (se pkt. 4.4)	- Stopp dosering - Dersom gjenopprettet til $\geq 0,5 \times 10^9/l$, fortsett på samme dosenivå - Ved påfølgende fall til $< 0,5 \times 10^9/l$, følg samme anbefalinger som ovenfor og vurder å redusere dosen med 1 dosenivå ved ny oppstart av Kyprolis^a
- Febril nøytropeni - Absolutt antall nøytrofile $< 0,5 \times 10^9/l$ og oral temperatur $> 38,5^\circ C$ eller to påfølgende målinger på $> 38,0^\circ C$ i 2 timer	- Stopp dosering - Dersom absolutt antall nøytrofile synker til baselineverdi og feberen opphører, gjenoppta på samme dosenivå
Antall blodplater $< 10 \times 10^9/l$ eller påvist blødning med trombocytopeni (se pkt. 4.4)	- Stopp dosering - Dersom gjenopprettet til $\geq 10 \times 10^9/l$, og/eller blødning er kontrollert, fortsett på samme dosenivå - Ved påfølgende fall til $< 10 \times 10^9/l$, følg samme anbefalinger som ovenfor og vurder å redusere dosen med 1 dosenivå ved ny oppstart av Kyprolis^a
Ikke-hematologisk toksisitet (renal)	Anbefalt handling
- Serumkreatinin likt eller høyere enn 2 x baseline; eller - Kreatininclearance < 15 ml/min (eller kreatininclearance faller til ≤ 50 % av baseline) eller behov for dialyse (se pkt. 4.4)	- Stopp dosering og fortsett overvåking av nyrefunksjonen (serumkreatinin eller kreatininclearance) - Kyprolis bør gjenopptas når nyrefunksjonen igjen ligger innenfor 25 % av baseline; vurder å redusere dosen med 1 dosenivå^a - For dialysepasienter som mottar Kyprolis, skal dosen administreres etter dialysebehandlingen
Annen ikke-hematologisk toksisitet	Anbefalt handling
Alle andre ikke-hematologiske toksisiteter av grad 3 eller 4 (se pkt. 4.4)	- Seponer inntil opphørt eller returnert til baseline - Vurder å redusere doseringen med 1 dosenivå ved oppstart av neste planlagte behandling^a

^a. Se tabell 5 for reduksjoner av dosenivå

Tabell 5. Reduksjoner av dosenivå for Kyprolis

Regime	Kyprolis-dose	Første dosereduksjon for Kyprolis	Andre dosereduksjon for Kyprolis	Tredje dosereduksjon for Kyprolis
Kyprolis, lenalidomid og deksametason	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^a	—
Kyprolis og deksametason	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a
Kyprolis, daratumumab og deksametason	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

Merk: Infusjonstidene for Kyprolis forblir uendret under dosereduksjon(er)

^a. Dersom symptomene ikke bedres, avbryt behandling med Kyprolis

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble inkludert i kombinasjonsstudier med Kyprolis-deksametason, men ble utelukket fra kombinasjonsstudier med Kyprolis–lenalidomid. Data for Kyprolis i kombinasjon med lenalidomid og deksametason hos pasienter med kreatininclearance (CrCl < 50 ml/min) er derfor begrenset. En passende reduksjon av startdosen av lenalidomid bør vurderes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved baseline, i henhold til anbefalingene i preparatomtalen for lenalidomid.

Ingen justering av startdosen for Kyprolis er anbefalt hos pasienter som har lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved baseline eller pasienter som får kronisk dialyse basert på tilgjengelige farmakokinetiske data (se pkt. 5.2). I kliniske fase 3-studier var imidlertid forekomsten av bivirkninger i form av akutt nyresvikt høyere hos pasienter med lavere kreatininclearance ved baseline enn hos pasienter med høyere kreatininclearance ved baseline.

Nyrefunksjonen skal vurderes ved oppstart av behandlingen og kontrolleres minst månedlig eller i samsvar med aksepterte retningslinjer for klinisk praksis, særlig hos pasienter med lavere kreatininclearance ved baseline ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$). Det skal foretas relevant dosejustering basert på toksisitet (se tabell 4). Det foreligger begrensede data om effekt og sikkerhet hos pasienter med kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min}$ ved baseline.

Ettersom clearance av Kyprolis-konsentrasjonene ved dialyse ikke er undersøkt, skal legemidlet administreres etter dialysebehandlingen.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon ble utelukket fra studier med Kyprolis i kombinasjon med enten lenalidomid og deksametason eller med kun deksametason.

Farmakokinetikken til Kyprolis har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Det anbefales ingen justering av startdosen hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon basert på tilgjengelige farmakokinetiske data. Høyere forekomst av abnormaliteter i leverfunksjon hos personer, $\geq$ grad 3 bivirkninger og alvorlige bivirkninger er imidlertid rapportert hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon ved baseline sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Leverenzymene og bilirubin skal måles ved oppstart av behandlingen og overvåkes månedlig under behandling med karfilzomib, uavhengig av verdiene ved baseline, og det skal utføres relevant dosejustering basert på toksisitet (se tabell 4). Spesiell forsiktighet må utvises hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon på grunn av svært begrensede data angående effekt og sikkerhet i denne pasientgruppen.

Eldre pasienter

Totalt var forekomsten av visse bivirkninger hos pasientene (inkludert hjertesvikt) i kliniske studier høyere for pasienter i alderen ≥ 75 år sammenlignet med pasienter som var < 75 år (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Kyprolis hos pediatriske pasienter har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kyprolis skal administreres intravenøst som en infusjon. Dosen $20/27 \text{ mg/m}^2$ skal administreres i løpet av 10 minutter. Dosen $20/56 \text{ mg/m}^2$ skal administreres i løpet av 30 minutter.

Kyprolis må ikke administreres som en intravenøs støtdose eller bolus.

Den intravenøse administrasjonsslangen skal gjennomskyllles med vanlig natriumkloridoppløsning eller glukose 5 % injeksjonsvæske, oppløsning umiddelbart før og etter administrasjon av Kyprolis.

Ikke bland Kyprolis med andre legemidler eller administrer som en infusjon sammen med andre legemidler.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kvinner som ammer (se pkt. 4.6).

Ettersom Kyprolis administreres i kombinasjon med andre legemidler, les preparatomtalene for disse legemidlene med henblikk på ytterligere kontraindikasjoner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ettersom Kyprolis administreres i kombinasjon med andre legemidler, må preparatomtalene for de andre legemidlene leses før oppstart av behandling med Kyprolis. Ettersom lenalidomid kan benyttes i kombinasjon med Kyprolis, må man være særlig oppmerksom på kravene til graviditetstesting og prevensjon (se pkt. 4.6).

Hjertesykdommer

Nyoppstått eller forverret hjertesvikt (f.eks. kongestiv hjertesvikt, pulmonalt ødem, redusert ejeksjonsfraksjon), myokardiskemi og hjerteinfarkt har forekommet etter administrasjon av Kyprolis. Dødsfall på grunn av hjertestans har forekommet innen én dag etter administrasjon av Kyprolis, og dødelig utfall har blitt rapportert ved hjertesvikt og hjerteinfarkt. Se pkt 4.8. for potensielle doserelaterte bivirkninger.

Selv om tilstrekkelig hydrering er påkrevd før dosering i syklus 1, skal alle pasienter overvåkes for volumoverbelastning, særlig pasienter med risiko for hjertesvikt. Det totale væskevolumet kan justeres som klinisk indisert hos pasienter med hjertesvikt ved baseline, eller som har risiko for hjertesvikt (se pkt. 4.2).

Seponer Kyprolis ved hjertehendelser grad 3 eller 4 inntil bedring, og vurder om Kyprolis skal gjeninnsettes med en reduksjon på 1 dosenivå basert på en nytte-/risikoanalyse (se pkt. 4.2).

Risikoen for hjertesvikt er forhøyet hos eldre pasienter (≥ 75 år). Risikoen for hjertesvikt er også forhøyet hos asiatiske pasienter.

Det anbefales å utføre en grundig evaluering av kardiovaskulære risikofaktorer før behandlingen startes.

Pasienter med hjertesvikt klasse III og IV i henhold til New York Heart Association (NYHA), nylig hjerteinfarkt og abnormaliteter i ledningssystemet som ikke er kontrollert av legemidler, var ekskludert fra de kliniske studiene. Disse pasientene kan ha forhøyet risiko for hjertekomplikasjoner. Pasienter med tegn eller symptomer på hjertesvikt i NYHA-klasse III eller IV, nylig hjerteinfarkt i anamnesen (i løpet av de siste 4 månedene) og pasienter med ukontrollert angina eller arytmier skal ha en omfattende kardiologisk vurdering før oppstart av behandling med Kyprolis. Denne vurderingen skal optimere pasientens status, med særlig fokus på blodtrykkskontroll og væskehåndtering. Deretter skal pasientene behandles med forsiktighet og få tett oppfølging.

Elektrokardiografiske endringer

Tilfeller av forlenget QT-intervall er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring. Tilfeller av ventrikulær takykardi har blitt rapportert hos pasienter som får Kyprolis.

Pulmonal toksisitet

Akutt lungesviktsyndrom (acute respiratory distress syndrome, ARDS), akutt respirasjonssvikt og akutt diffus parenkymatøs lungesykdom, som f.eks. pneumonitt og interstitiell lungesykdom, har forekommet hos pasienter som har blitt behandlet med Kyprolis. Noen av disse hendelsene har hatt

dødelig utfall. Evaluer og seponer Kyprolis inntil hendelsen har opphørt, og vurder om Kyprolis skal gjeninnsettes basert på en nytte-/risikoanalyse (se pkt. 4.2).

Pulmonal hypertensjon

Pulmonal hypertensjon har blitt rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med Kyprolis. Noen av disse hendelsene har hatt dødelig utfall. Evaluer på egnet måte. Stans Kyprolis ved pulmonal hypertensjon inntil den har opphørt eller returnert til baseline, og vurder om Kyprolis skal gjeninnsettes basert på en nytte-/risikoanalyse (se pkt. 4.2).

Dyspné

Dyspné var vanlig rapportert hos pasienter som var behandlet med Kyprolis. Evaluer dyspnéen for å utelukke kardiopulmonale tilstander, inkludert hjertesvikt og pulmonale syndromer. Stans Kyprolis ved dyspné grad 3 og 4 inntil den har opphørt eller returnert til baseline, og vurder om Kyprolis skal gjeninnsettes basert på en nytte-/risikoanalyse (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hypertensjon

Hypertensjon, inkludert hypertensiv krise og akutt hypertensiv krise, har blitt observert med Kyprolis. Noen av disse hendelsene har hatt dødelig utfall. Hypertensjon ble rapportert hyppigere hos pasienter som fikk Kyprolis i kombinasjon med daratumumab i studie 20160275. Kontroll av hypertensjon anbefales før oppstart av og under behandling. Alle pasienter skal rutinemessig evalueres for hypertensjon mens de behandles med Kyprolis og behandles ved behov. Dersom hypertensjonen ikke kan kontrolleres, skal Kyprolis-dosen reduseres. Ved hypertensiv krise, stans Kyprolis inntil den har opphørt eller returnert til baseline, og vurder om Kyprolis skal gjeninnsettes basert på en nytte-/risikoanalyse (se pkt. 4.2).

Akutt nyresvikt

Tilfeller av akutt nyresvikt har blitt rapportert hos pasienter som har fått Kyprolis. Noen av disse hendelsene har hatt dødelig utfall. Akutt nyresvikt ble rapportert hyppigere hos pasienter med avansert residiverende og refraktær myelomatose som mottok Kyprolis som monoterapi. I kliniske fase 3-studier var forekomsten av bivirkninger i form av akutt nyresvikt høyere hos personer med lavere kreatininclearance ved baseline enn hos personer med høyere kreatininclearance ved baseline. De fleste pasientene hadde stabil kreatininclearance over tid. Nyrefunksjonen skal kontrolleres minst månedlig eller i samsvar med aksepterte retningslinjer for klinisk praksis, særlig hos pasienter med lavere kreatininclearance ved baseline. Reduser eller stans eventuelt dosen (se pkt. 4.2).

Tumorlysesyndrom

Tilfeller av tumorlysesyndrom (TLS), inkludert tilfeller med dødelig utfall, har blitt rapportert hos pasienter som har fått Kyprolis. Pasienter med høy tumorbyrde skal anses for å ha høyere risiko for TLS. Påse at pasientene er godt hydrert før administrasjon av Kyprolis i syklus 1 og i påfølgende sykluser etter behov (se pkt. 4.2). Legemidler som reduserer urinsyrenivået bør vurderes hos pasienter med høy risiko for TLS. Det skal under behandlingen overvåkes for evidens for TLS, inkludert regelmessig måling av elektrolytter i serum, og raskt iverksettes tiltak. Seponer Kyprolis til TLS er opphørt (se pkt. 4.2).

Infusjonsreaksjoner

Infusjonsreaksjoner, inkludert livstruende reaksjoner, har blitt rapportert hos pasienter som har fått Kyprolis. Symptomene kan omfatte feber, frysninger, artralgi, myalgi, ansiktsrødme, ansiktsødem, oppkast, svakhet, kortpustethet, hypotensjon, synkope, bradykardi, tetthet i brystet eller angina. Disse reaksjonene kan oppstå umiddelbart eller opptil 24 timer etter administrasjon av Kyprolis. Deksametason skal administreres før Kyprolis for å redusere forekomsten og alvorlighetsgraden av reaksjonene (se pkt. 4.2).

Blødning og trombocytopeni

Blødningstilfeller (f.eks. gastrointestinal, pulmonal og intrakraniell blødning) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Kyprolis, ofte forbundet med trombocytopeni. Noen av disse tilfellene har vært dødelige (se pkt. 4.8).

Kyprolis forårsaker trombocytopeni med blodplatenadir sett på dag 8 og dag 15 i hver 28-dagers syklus, med returnering til blodplatetall ved baseline innen starten av neste syklus (se pkt. 4.8). Blodplatetallet skal måles hyppig under behandling med Kyprolis. Reduser eller stans eventuelt dosen (se pkt. 4.2).

Venøse tromboemboliske hendelser

Tilfeller av venøse tromboemboliske hendelser, inkludert dyp venetrombose og pulmonal embolisme med dødelige utfall, har vært rapportert hos pasienter som har fått Kyprolis.

Pasienter med kjente risikofaktorer for tromboembolisme – iberegnet tidligere trombose – skal overvåkes nøye. Det bør iverksettes tiltak for å forsøke å minimere alle risikofaktorer som kan endres (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi). Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av andre legemidler som kan øke tromboserisikoen (f.eks. erytropoetiske legemidler eller hormonsubstitusjonsbehandling). Pasienter og leger rådes til å være oppmerksomme på tegn og symptomer på tromboembolisme. Pasientene skal få beskjed om å kontakte lege dersom de utvikler symptomer som kortpustethet, brystmerter, hemoptyse, hevelser eller smerter i armer eller ben.

Tromboseprofylakse bør vurderes ut fra en individuell nytte-/risikovurdering.

Levertoksisitet

Tilfeller av leversvikt, inkludert dødelige tilfeller, har blitt rapportert. Kyprolis kan forårsake forhøyede serumtransaminaser (se pkt. 4.8). Reduser eller stans eventuelt dosen (se pkt. 4.2). Leverenzymene og bilirubin skal overvåkes ved oppstart av behandlingen og månedlig under behandling med karfilzomib, uavhengig av baselineverdier.

Trombotisk mikroangiopati

Tilfeller av trombotisk mikroangiopati, inkludert trombotisk trombocytopenisk purpura og hemolytisk uremisk syndrom (TTP/HUS), har blitt rapportert hos pasienter som har fått Kyprolis. Noen av disse hendelsene har hatt dødelig utfall. Overvåk for tegn og symptomer på TTP/HUS. Dersom diagnosen mistenkes, seponer Kyprolis og evaluer pasientene med henblikk på mulig TTP/HUS. Dersom diagnosen TTP/HUS utelukkes, kan Kyprolis gjeninnsettes. Sikkerheten ved å gjenoppta Kyprolis-behandling hos pasienter som tidligere har opplevd TTP/HUS er ikke kjent.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Tilfeller av posterioort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har blitt rapportert hos pasienter som får Kyprolis. PRES, tidligere kalt reversibelt posterioort leukoencefalopatisyndrom (RPLS), er en sjelden, nevrologisk sykdom, som kan vise seg ved kramper, hodepine, letargi, forvirring, blindhet, endret oppmerksomhet og andre syns- og nevrologiske forstyrrelser sammen med hypertensjon, og diagnosen bekreftes med nevradiologi. Kyprolis skal seponeres ved mistanke om PRES. Sikkerheten ved å gjeninnsette Kyprolis-behandling hos pasienter som tidligere har opplevd PRES er ikke kjent.

Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV)

Det har blitt rapportert tilfeller av reaktivering av hepatitt B-virus (HBV) hos pasienter som får karfilzomib.

Alle pasienter må screenes for HBV før oppstart av behandling med karfilzomib. Antiviral profylakse skal vurderes for pasienter med positiv HBV-serologi. Slike pasienter skal overvåkes for kliniske tegn og laboratorietegn på HBV-reakivering under og etter avsluttet behandling. Rådfør deg med eksperter innen behandling av HBV-infeksjon etter behov. Det er ikke kjent hvorvidt det er sikkert å gjenoppta behandling med karfilzomib etter at HBV-reakiveringen er under tilstrekkelig kontroll. Derfor må leger med ekspertise innen håndtering av HBV konsulteres før eventuell behandling gjenopptas.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Det har blitt rapportert tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos pasienter som får karfilzomib og tidligere har fått, eller får samtidig behandling med immunosuppressiva.

Pasienter som får karfilzomib, skal overvåkes for nye eller forverrede nevrologiske, kognitive eller atferdsmessige tegn og symptomer som kan tyde på PML, og PML skal vurderes som differensialdiagnose ved sykdommer i sentralnervesystemet.

Hvis det er mistanke om PML, må videre administrasjon utsettes frem til PML har blitt utelukket via passende diagnostiske tester utført av en spesialist. Hvis PML bekreftes, må behandlingen med karfilzomib avbrytes.

Prevensjon

Kvinnelige pasienter i fertil alder (og/eller deres partnere) må bruke effektiv prevensjon under og i en måned etter behandling. Mannlige pasienter må bruke effektiv prevensjon under og i 3 måneder etter behandling dersom partneren deres er gravid eller i fertil alder og ikke bruker effektiv prevensjon (se pkt. 4.6). Karfilzomib kan redusere effekten av orale prevensjonsmidler (se pkt. 4.5).

Natriuminnhold

Kyprolis 10 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 37 mg natrium per 10 mg hetteglass. Dette tilsvarer 1,9 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Kyprolis 30 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 109 mg natrium per 30 mg hetteglass. Dette tilsvarer 5,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Kyprolis 60 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 216 mg natrium per 60 mg hetteglass. Dette tilsvarer 11 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Syklodekstrinnhold

Kyprolis 10 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 500 mg syklodekstriner (betadekssulfobutyleternatrium) i hvert 10 mg hetteglass. Dette tilsvarer 88 mg/kg for en voksen person på 70 kg.

Kyprolis 30 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 1500 mg syklodekstriner (betadekssulfobutyleternatrium) i hvert 30 mg hetteglass. Dette tilsvarer 88 mg/kg for en voksen person på 70 kg.

Kyprolis 60 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 3000 mg syklodekstriner (betadekssulfobutyleternatrium) i hvert 60 mg hetteglass. Dette tilsvarer 88 mg/kg for en voksen person på 70 kg.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Karfilzomib metaboliseres hovedsakelig via peptidase- og epoksidhydrolase-aktivitet. Det er derfor ikke sannsynlig at den farmakokinetiske profilen til karfilzomib påvirkes av samtidig administrasjon av cytokrom P450-hemmere og -induktorer.

In vitro-studier tydet på at karfilzomib ikke induserer CYP3A4 hos mennesker i dyrkede humane hepatocytter. En klinisk studie som benyttet peroral midazolam som CYP3A-probe, utført med karfilzomib med en dose på 27 mg/m² (2–10 minutters infusjon), viste at de farmakokinetiske egenskapene til midazolam ikke ble påvirket av samtidig administrasjon av karfilzomib. Dette indikerer at karfilzomib ikke forventes å hemme metabolismen av CYP3A4/5-substrater, og at det ikke er en CYP3A4-induktor hos mennesker. Ingen klinisk studie med en dose på 56 mg/m² ble utført. Det er imidlertid ikke kjent om karfilzomib induserer CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 og 2B6 ved terapeutiske konsentrasjoner. Det skal utvises forsiktighet når karfilzomib kombineres med legemidler som er substrater av disse enzymene, for eksempel perorale prevensjonsmidler. Det skal iverksettes effektive tiltak for å unngå graviditet (se pkt. 4.6, og se også gjeldende preparatomtale for lenalidomid), og en alternativ effektiv prevensjonsmetode skal brukes dersom pasienten bruker perorale prevensjonsmidler.

Karfilzomib hemmer ikke CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2D6 *in vitro* og forventes derfor ikke å påvirke eksponeringen av legemidler som er substrater av disse enzymene, som følge av hemming.

Karfilzomib er et P-glykoprotein (P-gp), men ikke et BCRP-substrat. Gitt at Kyprolis administreres intravenøst og blir omfattende metabolisert, er det imidlertid usannsynlig at den farmakokinetiske profilen til karfilzomib blir påvirket av hemmere eller induktorer av P-gp eller BCRP. Ved konsentrasjoner (3 mikromol) lavere enn de som er forventet ved terapeutiske doser hemmer karfilzomib efflukstransporten av digoksin, et P-gp-substrat, med 25 % *in vitro*. Det skal utvises forsiktighet når karfilzomib kombineres med substrater av P-gp (f.eks. digoksin, kolkisin).

In vitro hemmer karfilzomib OATP1B1 med en IC₅₀ = 2,01 mikromol, mens det er ukjent hvorvidt karfilzomib hemmer de andre transportørene OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 og BSEP på systemisk nivå, eller ikke. Karfilzomib hemmer ikke UGT2B7 hos mennesker, men hemmer UGT1A1 hos mennesker med en IC₅₀ på 5,5 mikromol. Når man tar i betraktning den raske elimineringen av karfilzomib, særlig en rask reduksjon i systemisk konsentrasjon 5 minutter etter avsluttet infusjon, er uansett risikoen for klinisk relevante interaksjoner med substrater av OATP1B1 og UGT1A1 sannsynligvis lav.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner

Kvinnelige pasienter i fertil alder som blir behandlet med Kyprolis (og/eller deres partnere) må bruke sikker prevensjon under og i én måned etter behandling.

Det kan ikke utelukkes at effektiviteten til perorale prevensjonsmidler kan være redusert under behandling med karfilzomib (se pkt. 4.5). På grunn av økt risiko for venøse tromboemboliske hendelser forbundet med karfilzomib, skal kvinner dessuten unngå bruk av hormonelle prevensjonsmidler som er forbundet med risiko for trombose under behandling med karfilzomib (se pkt. 4.4 og 4.8). Dersom en pasient i øyeblikket bruker perorale prevensjonsmidler eller en hormonell prevensjonsmetode som er forbundet med risiko for trombose, skal pasienten bytte til en alternativ, effektiv prevensjonsmetode.

Mannlige pasienter må bruke effektiv prevensjon under og i 3 måneder etter behandling dersom partneren deres er gravid eller i fertil alder og ikke bruker effektiv prevensjon.

Graviditet

Det finnes ikke data på bruk av karfilzomib hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Basert på virkningsmekanismen og funn hos dyr, kan Kyprolis forårsake føtal skade dersom det administreres til en gravid kvinne. Kyprolis bør ikke brukes under graviditet med mindre den potensielle fordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret. Pasienten skal gjøres kjent med den potensielle faren for fosteret, dersom Kyprolis brukes under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid mens hun tar dette legemidlet.

Lenalidomid er strukturelt beslektet med thalidomid. Thalidomid er et kjent humant teratogent virkestoff som forårsaker alvorlige livstruende fødselsdefekter. Dersom lenalidomid tas under graviditet, forventes teratogen effekt av lenalidomid hos mennesker. Alle pasienter skal oppfylle vilkårene i det graviditetsforebyggende programmet for lenalidomid, med mindre det foreligger pålitelig dokumentasjon på at pasienten ikke er fertil. Vennligst se den gjeldende preparatomtalen for lenalidomid.

Amming

Det er ukjent om karfilzomib eller dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Ut ifra de farmakologiske egenskapene kan en risiko for barn som ammes ikke utelukkes. Som et forebyggende tiltak, er amming derfor kontraindisert under og i minst 2 dager etter behandling med Kyprolis.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier har blitt gjennomført hos dyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kyprolis har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Fatigue (utmattelse), svimmelhet, besvimelse, uklart syn, somnolens og/eller blodtrykksfall har blitt observert i kliniske studier. Pasienter som behandles med Kyprolis skal rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever noen av disse symptomene.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Alvorlige bivirkninger som kan oppstå under behandling med Kyprolis omfatter: hjertesvikt, hjerteinfarkt, hjertestans, myokardiskemi, interstitiell lungesykdom, pneumonitt, akutt lungesviktsyndrom (ARDS), akutt respirasjonssvikt, pulmonal hypertensjon, dyspné, hypertensjon inkludert hypertensiv krise, akutt nyreskade, tumorlysesyndrom, infusjonsrelaterte reaksjoner, gastrointestinal blødning, intrakraniell blødning, lungeblødning, trombocytopeni, leversvikt, reaktivering av hepatitt B-virus, PRES, trombotisk mikroangiopati og TTP/HUS. I kliniske studier med Kyprolis forekom hjertetoksisitet og dyspné typisk tidlig i forløpet av Kyprolis-behandlingen (se pkt. 4.4). De vanligste bivirkningene (forekom hos > 20 % av pasientene) var: anemi, fatigue (utmattelse), trombocytopeni, kvalme, diaré, pyreksi, dyspné, luftveisinfeksjon, hoste og nøyotropeni.

Etter innledende doser med karfilzomib på 20 mg/m² ble dosen økt til 27 mg/m² i studie PX-171-009 og til 56 mg/m² i studie 2011-003 (se pkt. 5.1). En tverrstudie ("cross-study") som sammenlignet bivirkningene som oppsto med Kyprolis og deksametason (Kd) i studie 2011-003 sammenlignet med Kyprolis, lenalidomid og deksametason (KRd) i studie PX-171-009 antyder at det kan være et potensielt doserelatert forhold for følgende bivirkninger: hjertesvikt (Kd 8,2 %, KRd 6,4 %), dyspné

(Kd 30,9 %, KRd 22,7 %), hypertensjon (Kd 25,9 %, KRd 15,8 %) og pulmonal hypertensjon (Kd 1,3 %, KRd 0,8 %).

I studie 20160275 (se pkt. 5.1), hvor administrasjon av Kyprolis i kombinasjon med daratumumab og deksametason (KdD) ble sammenlignet med Kyprolis i kombinasjon med deksametason (Kd), forekom det dødsfall på grunn av bivirkninger innen 30 dager etter siste dose med studiebehandling hos 10 % av pasientene i KdD-armen sammenlignet med 5 % av pasientene i Kd-armen. Den vanligste dødsårsaken hos pasientene i de to armene (KdD sammenlignet med Kd) var infeksjoner (5 % sammenlignet med 3 %). Risikoen for dødelige bivirkninger som oppstår under behandling, var høyere blant forsøkspersoner ≥ 65 år. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 56 % av pasientene i KdD-armen og 46 % av pasientene i Kd-armen. De alvorligste bivirkningene som ble rapportert i KdD-armen sammenlignet med Kd-armen, var anemi (2 % sammenlignet med 1 %), diaré (2 % sammenlignet med 0 %), pyreksi (4 % sammenlignet med 2 %), pneumoni (12 % sammenlignet med 9 %), influensa (4 % sammenlignet med 1 %), sepsis (4 % sammenlignet med 1 %) og bronkitt (2 % sammenlignet med 0 %).

Tabell over bivirkningene

Bivirkningene presenteres nedenfor sortert etter organklasser og frekvenskategori (se tabell 6). Frekvenskategoriene ble bestemt ut fra rådata for forekomsten som ble rapportert for hver bivirkning i et datasett med sammenholdte kliniske studier (n = 3878). Innenfor hvert organklasser og hver frekvenskategori presenteres bivirkningene i synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 6. Tabell over bivirkningene

MedDRA organklasser	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni Luftveisinfeksjon	Sepsis Lungeinfeksjon Influensa Herpes zoster* Urinveisinfeksjon Bronkitt Gastroenteritt Virusinfeksjon Nasofaryngitt Rhinit	Clostridium difficile-kolitt Cytomegalovirus-infeksjon Reaktivering av hepatitt B-virus	
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet mot legemidler	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni Nøytropeni Anemi Lymfopeni Leukopeni	Febril nøytropeni	HUS TTP	Trombotisk mikroangiopati
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi Nedsatt appetitt	Dehydrering Hyperkalemi Hypomagnesemi Hyponatremi Hyperkalsemi Hypokalsemi Hypofosfatemi Hyperurikemi Hypoalbuminemi Hyperglykemi	Tumorlysesyndrom	
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Angst Forvirring		

MedDRA organklasser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Perifer nevropati Hodepine	Parestesi Hypoestesi	Intrakraniell blødning Cerebrovaskulær hendelse PRES	
Øyesykdommer		Grå stær Tåkesyn		
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus		
Hjertesykdommer		Hjertesvikt Hjerteinfarkt Atrieflimmer Takykardi Redusert ejeksjonsfraksjon Palpitasjoner	Hjertestans Kardiomyopati Myokardiskemi Perikarditt Perikardeffusjon Ventrikkeltakykardi	
Karsykdommer	Hypertensjon	Dyp venetrombose Hypotensjon Rødming	Hypertensiv krise Blødning	Akutt hypertensiv krise
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné Hoste	Pulmonal embolisme Pulmonalt ødem Epistakse Orofaryngeal smerte Dysfoni Hvesende pust Pulmonal hypertensjon	ARDS Akutt respirasjonssvikt Pulmonal blødning Interstitiell lungesykdom Pneumonitt	
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast Diaré Forstoppelse Abdominale smerter Kvalme	Gastrointestinal blødning Dyspepsi Tannpine	Gastrointestinal perforasjon Akutt pankreatitt	
Sykdommer i lever og galleveier		Forhøyet alanin-aminotransferase (ALAT) Forhøyet aspartat-aminotransferase (ASAT) Forhøyet gamma-glutamyltransferase (GGT) Hyperbilirubinemi	Leversvikt Kolestase	
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett Pruritus Erytem Hyperhidrose		Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter Artralgi Smerter i ekstremitetene Muskelspasmer	Muskel- og skjelettsmerter Muskel- og skjelettsmerter i brystet Skjelettsmerter Myalgi Muskelsvakhhet		

MedDRA organklasser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Sykdommer i nyre og urinveier	Forhøyet nivå av kreatinin i blodet	Akutt nyreskade Nyresvikt Nedsatt nyrefunksjon Redusert nyrekreatininclearance		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi Perifert ødem Asteni Fatigue Frysetokter	Brystsmerter Smerter Reaksjoner på infusjonsstedet Influensalignende sykdom Malaise	Multiorgan dysfunksjonssyndrom	
Undersøkelser		Forhøyet c-reaktivt protein Forhøyet nivå av urinsyre i blodet		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Infusjonsrelatert reaksjon		

* Frekvensen beregnes ut ifra data fra kliniske forsøk der de fleste pasientene brukte profylakse

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hjertesvikt, hjerteinfarkt og myokardiskemi

I kliniske studier med Kyprolis ble hjertesvikt rapportert hos ca. 5 % av studiedeltakerne (ca. 3 % av studiedeltakerne hadde grad ≥ 3 hendelser), hjerteinfarkt ble rapportert hos ca. 1 % av studiedeltakerne (ca. 1 % av studiedeltakerne hadde grad ≥ 3 hendelser) og myokardiskemi ble rapportert hos < 1 % av studiedeltakerne (< 1 % av studiedeltakerne hadde grad ≥ 3 hendelser). Disse hendelsene oppsto typisk tidlig i behandlingen med Kyprolis (< 5 sykluser).

I studie 20160275 var samlet hyppighet av hjertesykdommer (hendelser av alle grader) i undergruppen av pasienter med karsykdommer eller hypertensjon ved baseline henholdsvis 29,9 % sammenlignet med 19,8 % (KdD sammenlignet med Kd) og 30,6 % sammenlignet med 18,1 %. For dødelige hjertehendelser var hyppigheten henholdsvis 1,9 % sammenlignet med 0,0 % (KdD sammenlignet med Kd) og 1,5 % sammenlignet med 0,0 %. Ingen enkelt type hjertehendelse representerte den rapporterte forskjellen mellom KdD- sammenlignet med Kd-armene i undergruppen av pasienter med karsykdommer eller hypertensjon ved baseline.

For klinisk håndtering av hjertesykdommer under Kyprolis-behandling, se pkt. 4.4.

Dyspné

Dyspné ble rapportert hos omkring 24 % av studiedeltakerne i kliniske studier med Kyprolis. De fleste tilfeller av dyspné var ikke alvorlige (< 5 % av forsøkspersonene hadde grad ≥ 3 hendelser), opphørte, førte sjelden til at behandlingen ble avbrutt og inntrådte tidlig i studieforløpet (< 3 sykluser). For klinisk håndtering av dyspné under Kyprolis-behandling, se pkt. 4.4.

Hypertensjon, inkludert hypertensiv krise

Hypertensiv krise eller akutt hypertensiv krise har forekommet etter administrasjon av Kyprolis. Noen av disse hendelsene har hatt dødelig utfall. I kliniske studier forekom hypertensjon hos omkring 21 % av studiedeltakerne, og 8 % av studiedeltakerne hadde grad ≥ 3 hypertensive hendelser, mens hypertensiv krise forekom hos $< 0,5$ % av studiedeltakerne. Forekomsten av hypertensjon var lik hos pasienter med eller uten en tidligere sykehistorie med hypertensjon. For klinisk håndtering av hypertensjon under Kyprolis-behandling, se pkt. 4.4.

Trombocytopeni

Trombocytopeni ble rapportert hos omkring 33 % av studiedeltakerne i kliniske studier med Kyprolis, og omkring 20 % av studiedeltakerne hadde grad ≥ 3 hendelser. I studie 20160275 var hyppigheten av trombocytopeni grad ≥ 3 24,4 % i KdD-armen og 16,3 % i Kd-armen. Kyprolis forårsaker trombocytopeni gjennom å hemme avsnøring av blodplater fra megakaryocytter, noe som fører til en klassisk syklisk trombocytopeni, med blodplatenadir på dag 8 eller 15 i hver 28-dagers syklus og vanligvis forbundet med returnering til baseline ved starten av neste syklus. For klinisk håndtering av trombocytopeni under Kyprolis-behandling, se pkt. 4.4.

Venøse tromboemboliske hendelser

Tilfeller av venøse tromboemboliske hendelser, inkludert dyp venetrombose og lungeemboli med fatalt utfall er rapportert hos pasienter som får Kyprolis (se pkt. 4.4). Samlet hyppighet av venøse tromboemboliske hendelser var høyere i Kyprolis-armen i de tre fase III-studiene. I studie PX-171-009 var hyppigheten av venøse tromboemboliske hendelser 15,6 % i KRd-armen og 9,0 % i Rd-armen. Venøse tromboemboliske hendelser grad ≥ 3 ble rapportert hos 5,6 % av pasientene i KRd-armen og 3,9 % av pasientene i Rd-armen. I studie 2011-003 var hyppigheten av venøse tromboemboliske hendelser 12,5 % i Kd-armen og 3,3 % i bortezomib pluss deksametason (Vd)-armen. Venøse tromboemboliske hendelser grad ≥ 3 ble rapportert hos 3,5 % av pasientene i Kd-armen og 1,8 % av pasientene i Vd-armen. I studie 20160275 var hyppigheten av venøse tromboemboliske hendelser 6,2 % i KdD-armen og 11,1 % i Kd-armen. Venøse tromboemboliske hendelser grad ≥ 3 ble rapportert hos 1,9 % av pasientene i KdD-armen og 6,5 % av pasientene i Kd-armen.

Leversvikt

Tilfeller av leversvikt, inkludert dødelige tilfeller, har blitt rapportert hos < 1 % av pasientene i kliniske studier med Kyprolis. For klinisk håndtering av levertoksisitet under Kyprolis-behandling, se pkt. 4.4.

Perifer nevropati

I en randomisert, åpen multisenterstudie av pasienter som fikk Kyprolis 20/56 mg/m² infundert over 30 minutter i kombinasjon med deksametason (Kd, n = 464) sammenlignet med bortezomib pluss deksametason (Vd, n = 465), ble tilfeller av perifer nevropati grad 2 og høyere rapportert hos 7 % av pasientene med tilbakefall av myelomatose i Kd-armen, sammenlignet med 35 % i Vd-armen på tidspunktet for den forhåndsplanlagte analysen av totaloverlevelse (OS). I studie 20160275 ble det rapportert tilfeller av perifer nevropati grad 2 og høyere hos 10,1 % av pasienter med residiverende myelomatose i KdD-armen sammenlignet med 3,9 % i Kd-armen.

Infusjonsreaksjon

I studie 20160275 var det en høyere risiko for infusjonsreaksjon da karfilzomib ble administrert med daratumumab.

Luftveisinfeksjoner

I studie 20160275 forekom det luftveisinfeksjoner rapportert som alvorlige bivirkninger i hver behandlingsgruppe (27,6 % i KdD-armen og 15,0 % i Kd-armen). I studie 20160275 forekom det pneumoni rapportert som alvorlige bivirkninger i hver behandlingsgruppe (15,3 % i KdD-armen og 9,8 % i Kd-armen). 1,3 % og 0 % hendelser har vært dødelige i henholdsvis KdD- og Kd-armen.

Sekundære primære maligniteter

I studie 20160275 er det rapportert sekundære primære maligniteter i hver behandlingsgruppe (1,9 % i KdD-armen og 1,3 % i Kd-armen).

Opportunistiske infeksjoner

I studie 20160275 er det rapportert opportunistiske infeksjoner i hver behandlingsgruppe (9,4 % i KdD-armen og 3,9 % i Kd-armen). Opportunistiske infeksjoner som forekom hos ≥ 1 % av studiedeltakerne i KdD-armen, omfattet herpes zoster, oral candidiasis, oral herpes og herpes simplex.

Reaktivering av hepatitt B

I studie 20160275 var hyppigheten av reaktivering av hepatitt B 0,6 % i KdD-armen sammenlignet med 0 % i Kd-armen.

Andre spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Totalt var forekomsten av visse bivirkninger hos pasientene (inkludert hjertearytmi, hjertesvikt (se pkt. 4.4), dyspné, leukopeni og trombocytopeni) i kliniske studier med Kyprolis høyere for pasienter i alderen ≥ 75 år sammenlignet med pasienter som var < 75 år.

I studie 20160275 var 47 % av de 308 pasientene som fikk KdD 20/56 mg/m² to ganger i uken, ≥ 65 år. I KdD-armen av studien forekom det dødelige bivirkninger som oppsto under behandling, hos 6 % av pasientene < 65 år og 14 % av pasientene ≥ 65 år. I Kd-armen forekom disse hendelsene hos 8 % av pasientene < 65 år og 3 % av pasientene ≥ 65 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes foreløpig ikke tilstrekkelig informasjon til å trekke konklusjoner vedrørende sikkerheten ved doser høyere enn dem som har blitt evaluert i kliniske studier. Akutt inntreden av frysninger, hypotensjon, nedsatt nyrefunksjon, trombocytopeni og lymfopeni har blitt rapportert etter en dose på 200 mg Kyprolis administrert ved en feil.

Det er ingen kjent motgift ved overdosering av karfilzomib. Ved overdose bør pasienten overvåkes, særlig med henblikk på bivirkninger overfor Kyprolis som er listet opp i pkt. 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XG02

Virkningsmekanisme

Karfilzomib er en tetrapeptid-epoksyketonproteasom-hemmer som bindes selektivt og irreversibelt til N-terminale treoninholdige aktive seter hos 20S-proteasomet, den proteolytiske kjernen i 26S-proteasomet, og viser liten til ingen aktivitet mot andre proteaseklasser. Karfilzomib hadde antiproliferativ og proapoptotisk aktivitet i prekliniske modeller av hematologiske tumorer. I dyrestudier hemmet karfilzomib proteasomaktiviteten i blodet og vevet, og forsinket tumorveksten i modeller av myelomatose. *In vitro* ble karfilzomib funnet å ha minimal nevrotoksisitet og minimal reaksjon på ikke-proteasomproteaser.

Farmakodynamiske effekter

Intravenøs administrasjon av karfilzomib førte til undertrykking av proteasom-kymotrypsin lignende (CT-L) aktivitet ved måling i blod, 1 time etter første dose. Doser på $\geq 15 \text{ mg/m}^2$ induserte konsekvent en ($\geq 80 \%$) hemming av proteasomets CT-L-aktivitet. Dessuten førte administrasjon av karfilzomib til hemming av latent membranprotein 2 (LMP2) og multikatalytisk endopeptidase kompleks lignende 1 (MECL1)-subenheter hos immunoproteasom i et omfang på fra henholdsvis 26 % til 32 % og 41 % til 49 % ved 20 mg/m^2 . Proteasomhemmingen varte i ≥ 48 timer etter første karfilzomib-dose i hver doseringsuke. Kombinasjonsdosering med lenalidomid og deksametason påvirket ikke proteasomhemmingen.

Ved en høyere dose på 56 mg/m^2 var det ikke bare en større hemming av CT-L-subenheter ($\geq 90 \%$) sammenlignet med doser på 15 til 20 mg/m^2 , men også en større hemming av andre proteasom-subenheter (LMP7, MECL1 og LMP2). Det var også en økning på ca. 8 %, 23 % og 34 % i hemmingen av henholdsvis LMP7-, MECL1- og LMP2-subenheter ved dosen på 56 mg/m^2 , sammenlignet med doser på 15 til 20 mg/m^2 . Tilsvarende proteasomhemming av karfilzomib ble oppnådd med 2- til 10- minutters og 30-minutters infusjoner for de to dosenivåene (20 og 36 mg/m^2) som ble anvendt i testen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kyprolis i kombinasjon med lenalidomid og deksametason for behandling av pasienter med residiverende myelomatose – studie PX-171-009 (ASPIRE)

Sikkerheten og effekten av Kyprolis ble evaluert i en randomisert, åpen multisenterstudie med 792 pasienter med residiverende myelomatose, der kombinasjonen av Kyprolis med lenalidomid og deksametason ble vurdert i forhold til lenalidomid og deksametason alene, randomisert 1:1.

Denne studien evaluerte Kyprolis med en oppstartsdose på 20 mg/m^2 , som ble økt til 27 mg/m^2 i syklus 1, på dag 8, administrert to ganger i uken i 3 av 4 uker som en 10-minutters infusjon. Kyprolis-behandlingen ble administrert i maksimalt 18 sykluser med mindre den ble seponert tidligere på grunn av sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Administrasjon av lenalidomid og deksametason kunne fortsette inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet.

Pasienter som hadde følgende ble utelukket fra studien: kreatininclearance $< 50 \text{ ml/min}$, kongestiv hjertesvikt NYHA-klasse III til IV eller hjerteinfarkt i løpet av de siste 4 månedene, sykdomsprogresjon under behandling med et bortezomibholdig regime, eller progresjon under de første 3 månedene etter oppstart av behandling med lenalidomid og deksametason, eller progresjon på noe som helst tidspunkt under behandling med lenalidomid og deksametason dersom dette var pasientens seneste behandlingslinje. Studiens inklusjonskriterier tillot at en liten undergruppe av

pasienter med myelom som var refraktære mot bortezomib (n = 118) eller lenalidomid (n = 57) ble inkludert. Inkluderte pasienter ble definert som refraktære mot en behandling dersom de oppfylte ett av følgende tre kriterier: ikke-responsive (< minimal respons) på et hvilket som helst behandlingsregime, progresjon under et hvilket som helst behandlingsregime, eller progresjon innen 60 dager etter fullføring av et hvilket som helst behandlingsregime. Denne studien evaluerte ikke risiko-/nytteforholdet i den bredere refraktære populasjonen.

Sykdomsstatus og andre parametere ved baseline var godt balansert mellom de to armene, inkludert alder (64 år, spekter 31–91 år), kjønn (56 % menn), ECOG-funksjonsstatus (48 % med funksjonsstatus 1), genetiske høyrisiko mutasjoner bestående av de genetiske subtypene t(4;14), t(14;16), eller delesjon 17p i ≥ 60 % av plasmacellene (13 %), genetiske mutasjoner med ukjent risiko, som omfattet forsøkspersoner med resultater som ikke ble innsamlet eller ikke analysert (47 %) og ISS-stadium III-sykdom ved baseline (20 %). Forsøkspersonene hadde tidligere mottatt 1 til 3 behandlingslinjer (median 2), deriblant tidligere behandling med bortezomib (66 %), thalidomid (44 %) og lenalidomid (20 %).

Resultatene av studie PX-171-009 er oppsummert i tabell 7 og i figur 1 og figur 2.

Tabell 7. Sammendrag av effektanalyse ved residiverende myelomatose i studie PX-171-009

	KRd kombinasjonsterapi	
	KRd-armen^a (N = 396)	Rd-armen^a (N = 396)
PFS måneder median (95 % KI)	26,3 (23,3, 30,5)	17,6 (15,0, 20,6)
HR (95 % KI), 1-sidig p-verdi ^b	0,69 (0,57, 0,83), < 0,0001	
OS måneder median (95 % KI)	48,3 (42,4, 52,8)	40,4 (33,6, 44,4)
HR (95 % KI), 1-sidig p-verdi ^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 % KI av ORR	83,4, 90,3	61,8, 71,3
1-sidig p-verdi	< 0,0001	

KRd = Kyprolis, lenalidomid og deksametason; Rd = lenalidomid og deksametason; PFS = progresjonsfri overlevelse; HR = risikoforhold; KI = konfidensintervall; OS = totaloverlevelse; ORR = samlet responsrate; sCR = stringent komplett respons; CR = komplett respons; VGPR = svært god delvis respons; PR = delvis respons; IMWG = internasjonal arbeidsgruppe for myelom; EBMT = Europeisk forening for blod- og benmargstransplantasjon

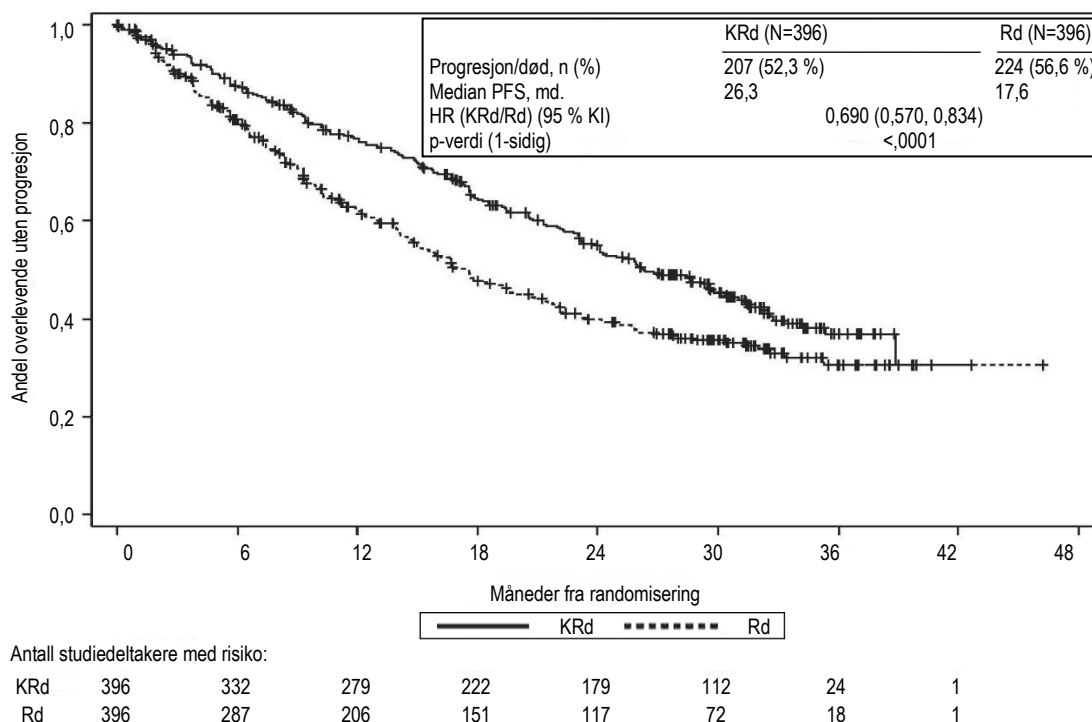
^a. Fastsett av en uavhengig revisjonskomité ved bruk av standardiserte objektive responskriterier fra IMWG/EBMT

^b. Statistisk signifikant

Pasientene i Kyprolis-, lenalidomid- og deksametasonarmen (KRd) viste forbedret progresjonsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med dem som var i lenalidomid- og deksametasonarmen (Rd), (HR = 0,69, med 1-sidig p-verdi < 0,0001), noe som utgjør en forbedring av PFS på 45 % eller en reduksjon i risikoen for hendelser på 31 %, fastslått med standardiserte objektive responskriterier fra IMWG/EBMT av en uavhengig revisjonskomité (Independent Review Committee, IRC).

PFS-fordelen i KRd ble konsistent observert i alle undergrupper, iberegnet hos pasienter som var ≥ 75 år (n = 96), pasienter med genetiske mutasjoner med høy risiko (n = 100) eller ukjent risiko (n = 375) og pasienter med kreatininclearance på 30 – < 50 ml/min ved baseline (n = 56).

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse ved residiverende myelomatose^a



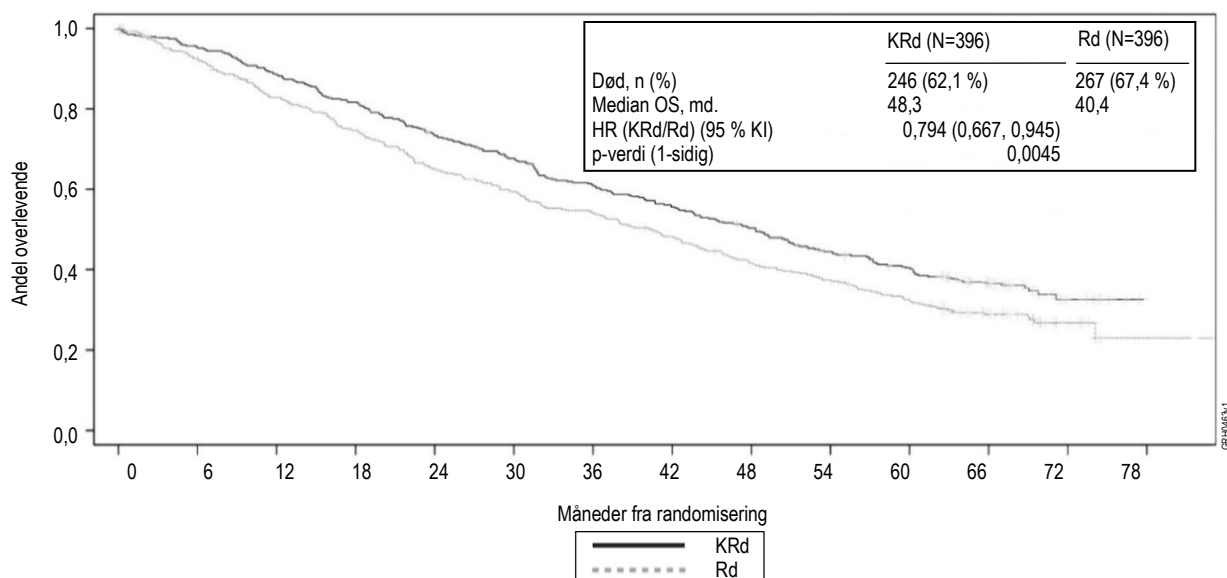
GRH0174NO v2

KRd = Kyprolis, lenalidomid og deksametason; Rd = lenalidomid, deksametason; PFS = progresjonsfri overlevelse; HR = risikoforhold; KI = konfidensintervall; IMWG = Internasjonal arbeidsgruppe for myelom; EBMT = Europeisk blod- og benmargstransplantasjon; md. = måneder
 Merk: Utfall for respons og progresjon ble fastslått ved bruk av standardiserte objektive responskriterier fra IMWG/EBMT.

^a. Studie PX-171-009

En forhåndsplanlagt analyse av totaloverlevelse (OS) ble gjennomført etter 246 dødsfall i KRd-armen og 267 dødsfall i Rd-armen. Median oppfølging var omkring 67 måneder. Det ble observert en statistisk signifikant fordel i OS hos pasientene i KRd-armen sammenlignet med pasientene i Rd-armen. Pasientene i KRd-armen hadde 21 % lavere risiko for dødsfall enn pasientene i Rd-armen (HR = 0,79; 95 % KI: 0,67, 0,95; p-verdi = 0,0045). Median OS ble forbedret med 7,9 måneder hos pasientene i KRd-armen sammenlignet med pasientene i Rd-armen (se tabell 7 og figur 2).

Figur 2. Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse ved residiverende myelomatose^a



Antall studiedeltakere med risiko:														
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 og deksametason; Rd = lenalidomid og deksametason; OS = totaloverlevelse; HR = risikoforhold; KI = konfidensintervall; md. = måneder

^a. Studie PX-171-009

Pasienter behandlet med KRd rapporterte om forbedret overgreppe helsestatus med høyere poeng for overgreppe helsestatus/livskvalitet (QoL) sammenlignet med Rd i løpet av 18 behandlingssykluser (multiplisitets-justert 1-sidig p-verdi = 0,0001) målt med EORTC QLQ-C30, et instrument validert for myelomatose.

Kyprolis i kombinasjon med deksametason for behandling av pasienter med residiverende myelomatose – studie 2011-003 (ENDEAVOR)

Sikkerheten og effekten av Kyprolis ble evaluert i en randomisert, åpen multisenter fase III-studie med Kyprolis pluss deksametason (Kd) versus bortezomib pluss deksametason (Vd). I alt 929 pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose som hadde fått 1 til 3 tidligere behandlingslinjer ble inkludert og randomisert (464 i Kd-armen, 465 i Vd-armen).

Denne studien evaluerte Kyprolis med en oppstartsdose på 20 mg/m², som ble økt til 56 mg/m² i syklus 1, på dag 8, administrert to ganger i uken i 3 av 4 uker som en 30-minutters infusjon inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet.

Pasienter som ble randomisert til Vd-armen kunne få bortezomib enten intravenøst (n = 108) eller subkutan (n = 357). Pasienter som hadde følgende ble ekskludert fra studien: kreatininclearance < 15 ml/min, NYHA-klasse III til IV kongestiv hjertesvikt, myokardinfarkt i løpet av de siste 4 måneder eller de som hadde en venstreventrikulær ejeksjonsfraksjon (LVEF) < 40 %. Studiens inklusjonskriterier tillot at pasienter som var tidligere behandlet med karfilzomib (n = 3) eller bortezomib (n = 502) kunne inkluderes så lenge pasientene hadde minst en delvis respons (PR) på tidligere behandling med proteasomhemmer, ikke hadde seponert behandling med proteasomhemmer på grunn av toksisitet og hadde minst en 6-måneders behandlingspause fra proteasomhemmer etter siste dose.

Demografi og karakteristika ved baseline for studie 2011-003 var godt balansert mellom de to armene, inkludert tidligere behandling med bortezomib (54 %), tidligere behandling med lenalidomid (38 %), refraktære mot lenalidomid (25 %), alder (65 år, område 30–89 år), kjønn (51 % menn), ECOG- funksjonsstatus (45 % med funksjonsstatus 1), genetiske høyrisiko mutasjoner bestående av de genetiske subtypene t(4;14) eller t(14;16) i 10 % eller mer av de screenede plasmacellene, eller

delesjon 17p i ≥ 20 % av plasmaceller, (23 %), genetiske mutasjoner med ukjent risiko, som omfattet forsøkspersoner med resultater som ikke ble innsamlet eller ikke analysert (9 %) og ISS-stadium III-sykdom ved baseline (24 %).

Resultatene fra studie 2011-003 er oppsummert i tabell 8.

Tabell 8. Sammendrag av effektanalyse ved residiverende myelomatose i studie 2011-003

	Kd-armen (N = 464)	Vd-armen (N = 465)
PFS måneder median (95 % KI) ^a	18,7 (15,6, NE)	9,4 (8,4, 10,4)
HR (95 % KI), 1-sidig p-verdi ^b	0,533 (0,44, 0,65); < 0,0001	
Totaloverlevelse måneder median (95 % KI)	47,6 (42,5, NE)	40,0 (32,6, 42,3)
HR (95 % KI), 1-sidig p-verdi ^b	0,791 (0,65, 0,96); 0,010	
ORR, n (%) ^{a, c}	357 (76,9)	291 (62,6)
≥ CR ^d	58 (12,5)	29 (6,2)
≥ VGPR ^e	252 (54,3)	133 (28,6)
95 % KI av ORR	72,8, 80,7	58,0, 67,0
1-sidig p-verdi ^b	< 0,0001	

Kd = Kyprolis pluss deksametason; Vd = bortezomib pluss deksametason; KI = konfidensintervall; NE = kan ikke anslås; HR = risikoforhold; ORR = samlet responsrate; CR = komplett respons; VGPR = svært god delvis respons

^a. Disse endepunktene ble fastsatt av en uavhengig revisjonskomité

^b. Statistisk signifikant

^c. Samlet respons er definert som oppnåelse av best samlet respons av PR, VGPR, CR eller sCR

^d. Statistisk signifikant, 1-sidig p-verdi = 0,0005

^e. Statistisk signifikant, 1-sidig p-verdi = 0,0001

Studien viste signifikant forbedring i PFS for pasienter i Kd-armen i forhold til dem i Vd-armen (HR: 0,53, 95 % KI: 0,44, 0,65 [p-verdi < 0,0001]) (se figur 3).

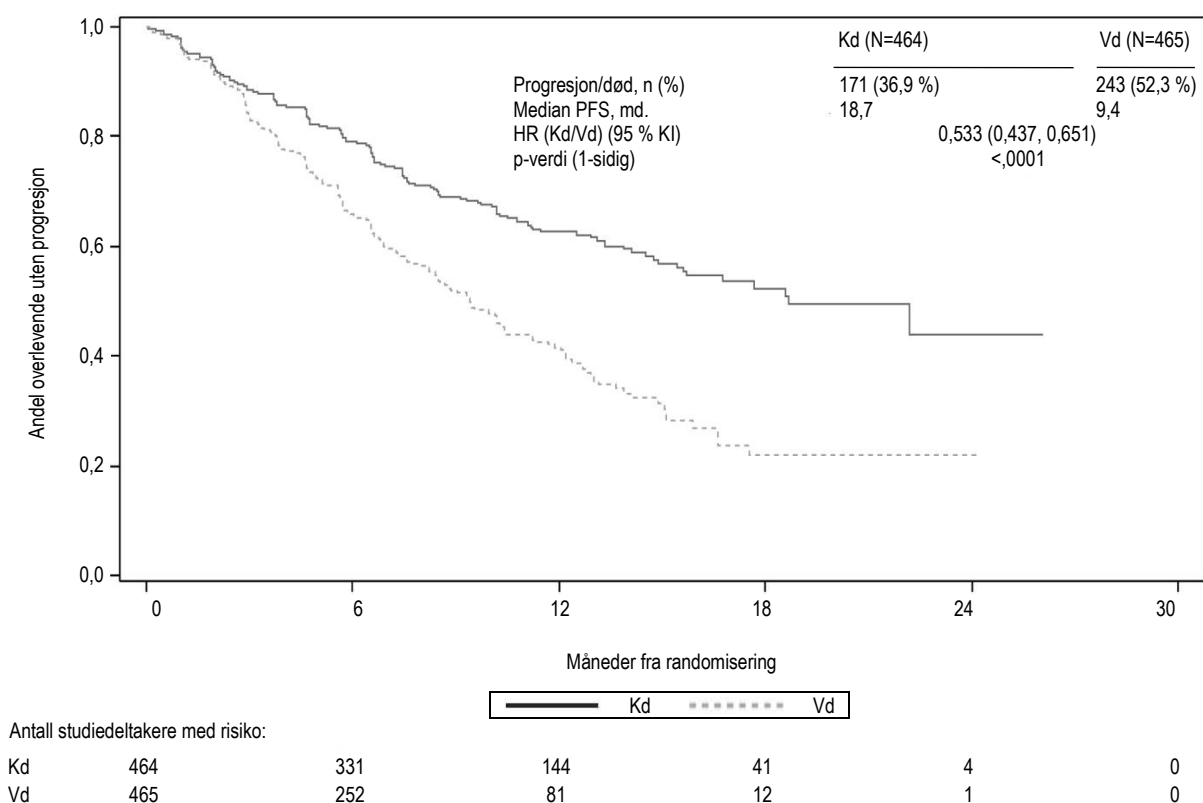
Tilsvarende PFS-resultater ble observert hos pasienter som hadde fått tidligere behandling med bortezomib (HR 0,56, 95 % KI: 0,44, 0,73) og pasienter som ikke hadde fått tidligere behandling med bortezomib (HR 0,48, 95 % KI: 0,36, 0,66).

Fordelen med PFS for Kd ble konsistent observert i alle undergrupper, inkludert pasienter ≥ 75 år (n = 143), pasienter med genetiske høy-risiko mutasjoner (n = 210) og pasienter med kreatininclearance på 30 – < 50 ml/min ved baseline (n = 128).

Hos pasienter som hadde fått tidligere bortezomib (54 %), var median PFS 15,6 måneder i Kd-armen vs. 8,1 måneder i Vd-armen (HR = 0,56, 95 % KI: 0,44, 0,73), ORR var 71,2 % vs. 60,3 %.

Hos pasienter som hadde fått tidligere lenalidomid (38 %), var median PFS 12,9 måneder i Kd-armen vs. 7,3 måneder i Vd-armen (HR = 0,69, 95 % KI: 0,52, 0,92), ORR var 70,1 % vs. 59,3 %. Hos pasienter som var refraktære overfor lenalidomid (25 %), var median PFS 8,6 måneder i Kd-armen vs. 6,6 måneder i Vd-armen (HR = 0,80, 95 % KI: 0,57, 1,11), ORR var 61,9 % vs. 54,9 %.

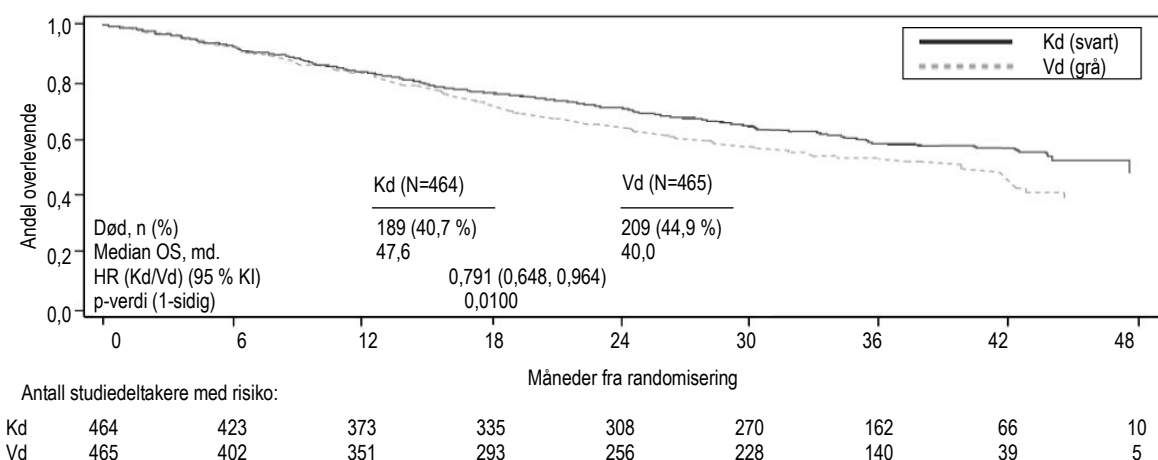
Figur 3. Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse som fastsatt av IRC (intent-to-treat-populasjon) i studie 2011-003



Kd = Kyprolis pluss deksametason; Vd = bortezomib pluss deksametason; PFS = progresjonsfri overlevelse; md. = måneder; HR = risikoforhold; KI = konfidensintervall

En forhåndsplanlagt andre gangs interimanalyse av totaloverlevelse ble gjennomført etter 189 dødsfall i Kd-armen og 209 dødsfall i Vd-armen. På analysetidspunktet var 80 % av de målsatte hendelsene registrert. Median oppfølging var omkring 37 måneder. Det ble observert en statistisk signifikant fordel i totaloverlevelse hos pasientene i Kd-armen sammenlignet med pasientene i Vd-armen (HR = 0,791; 95 % KI: 0,65, 0,96; p-verdi = 0,010) (se figur 4).

Figur 4. Kaplan-Meier-kurve over totaloverlevelse ved residiverende myelomatose i studie 2011-003



Kd = Kyprolis pluss deksametason; Vd = bortezomib pluss deksametason; OS = totaloverlevelse; md. = måneder; HR = risikoforhold; KI = konfidensintervall

Kyprolis i kombinasjon med daratumumab og deksametason for behandling av pasienter med residiverende eller refraktært myelomatose – studie 20160275 (CANDOR)

Sikkerheten og effekten av Kyprolis ble evaluert i en randomisert, åpen multisenter fase III-studie av overlegenhet for Kyprolis med daratumumab pluss deksametason (KdD) sammenlignet med Kyprolis pluss deksametason (Kd). I alt 466 pasienter med residiverende eller refraktært myelomatose som fikk 1 til 3 tidligere behandlingslinjer, ble inkludert og randomisert i en 2:1 randomisering (312 i KdD-armen og 154 i Kd-armen).

I KdD- og Kd-armen ble Kyprolis evaluert med en oppstartsdose på 20 mg/m², som ble økt til 56 mg/m² i syklus 1, på dag 8, administrert to ganger i uken i 3 av 4 uker som en 30-minutters infusjon.

Pasienter som hadde følgende, ble utelukket fra studien: kjent moderat eller alvorlig vedvarende astma i løpet av de siste 2 årene, kjent kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) med FEV1 < 50 % av forventet normal, aktiv kongestiv hjertesvikt.

Demografi og karakteristika ved baseline var generelt jevnt fordelt mellom de to armene, herunder kjønn (57,5 % mann), rase (78,5 % hvite studiedeltakere), alder (64 år, område 29–84 år), før behandling med bortezomib (90 %), refraktær mot bortezomib (29 %), genetiske høyrisikomutasjoner bestående av de genetiske subtypene t(4; 14), t(14; 16), eller delesjon 17p (16 %) og genetiske mutasjoner med ukjent risiko som omfattet studiedeltakere med resultatene ikke gjennomført, underkjent eller utilstrekkelig mengde (51 %). En mindre andel studiedeltakere var i aldersgruppen ≥ 75 år i KdD-gruppen (9,0 %) enn i Kd-gruppen (14,3 %). Studiedeltakerne hadde en median (område) på 2,0 (1 til 4) tidligere behandlingslinjer. En høyere prosent studiedeltakere hadde et tidligere transplantat i KdD-gruppen (62,5 %) sammenlignet med Kd-gruppen (48,7 %). Kun 1 pasient i KdD-gruppen mottok tidligere anti-CD38 monoklonal antistoffbehandling.

Resultatene av den primære analysen i studie 20160275 er oppsummert i tabell 9 og i figur 5 og figur 6.

Tabell 9. Oppsummering av effekt i studie 20160275 ved primær analyse

	KdD-armen (N = 312)	Kd-armen (N = 154)
PFS måneder median (95 % KI) ^a	NE (NE, NE)	15,8 (12,1, NE)
HR (95 % KI), 1-sidig p-verdi ^b	0,630 (0,464, 0,854); 0,0014	
ORR (%) (95 % KI) ^{a, c}	84,3 (79,8, 88,1)	74,7 (67,0, 81,3)
Responskategori, n(%)		
N med respons	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)
Oddsforhold	1,925 (1,184, 3,129)	
1-sidig p-verdi ^b	0,0040	
MRD[-]CR ved 12 måneder	12,5 (9,0, 16,7)	1,3 (0,2, 4,6)
Oddsforhold	11,329 (2,703, 47,476)	
1-sidig p-verdi ^b	< 0,0001	

KdD = Kyprolis pluss deksametason og daratumumab; Kd = Kyprolis pluss deksametason;
KI = konfidensintervall; NE = kan ikke anslås; HR = risikoforhold; ORR = samlet responsrate; CR = komplett respons; VGPR = svært god delvis respons; MRD[-]CR = komplett respons med negativ (eller ingen) minste gjenværende sykdom.

^a. Disse endepunktene ble fastsatt av en uavhengig revisjonskomité ved hjelp av IMWG-responskriterier.

^b. Statistisk signifikant

^c. Samlet respons er definert som oppnåelse av best samlet respons av PR, VGPR, CR eller bedre.

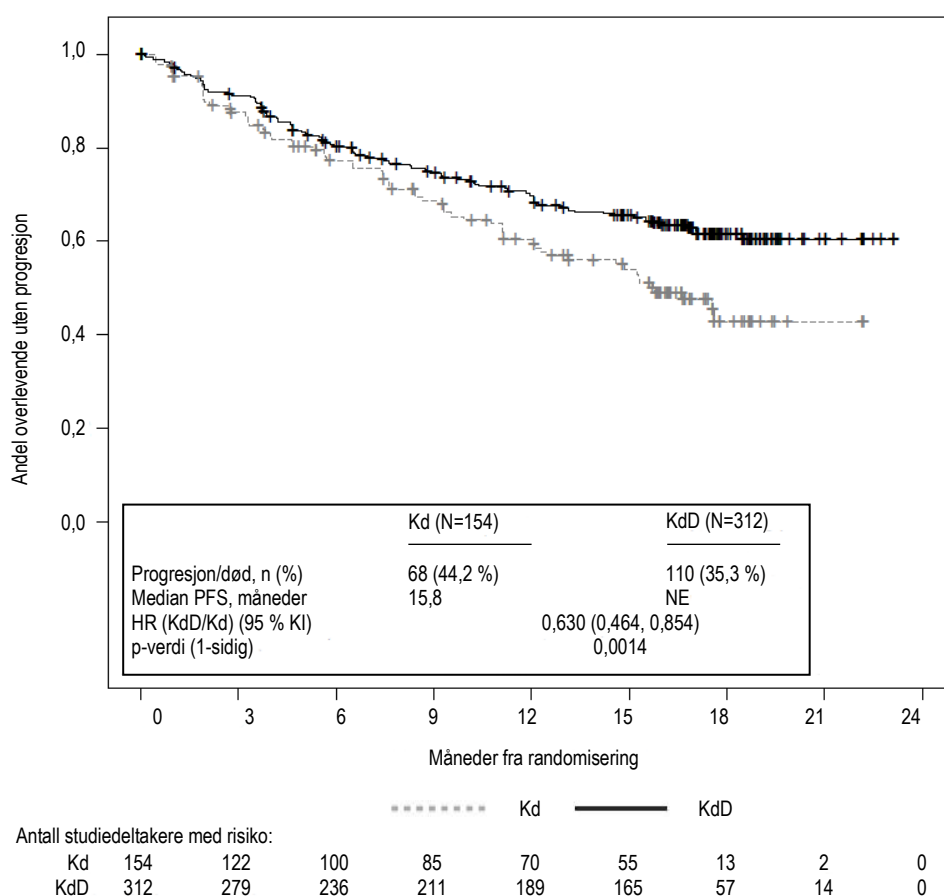
Dataavskjæring for den primære analysen: 14. juli 2019

På tidspunktet for primær PFS-analyse viste studien en forbedring i PFS i KdD-armen sammenlignet med Kd-armen (risikoforhold [HR] = 0,630, 95 % KI: 0,464, 0,854; $p = 0,0014$) som representerer en 37 % reduksjon i risikoen for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med KdD. Median PFS kunne ikke anslås for KdD-armen og var 15,8 måneder i Kd-armen.

Hos pasienter som hadde fått tidligere lenalidomid (42,3 %), var median PFS NE i KdD-armen sammenlignet med 12,1 måneder i Kd-armen (HR = 0,52, 95 % KI: 0,34, 0,80), ORR var 78,9 % sammenlignet med 74,3 % (OR = 1,29, 95 % KI: 0,65, 2,54), og MRD[-]CR ved 12 måneder var 11,4 % sammenlignet med 0,0 % (OR = NE, 95 % KI: NE, NE). Hos pasienter som var refraktære overfor lenalidomid (33 %), var median PFS NE i KdD-armen sammenlignet med 11,1 måneder i Kd-armen (HR = 0,45, 95 % KI: 0,28, 0,74), ORR var 79,8 % sammenlignet med 72,7 % (OR = 1,48, 95 % KI: 0,69, 3,20), og MRD[-]CR ved 12 måneder 13,1 % sammenlignet med 0,0 % (OR = NE, 95 % KI: NE, NE).

Begrensede data er tilgjengelige hos eldre pasienter (≥ 75 år). I alt 43 pasienter over 75 år ble inkludert i studie 20160275 (25 pasienter i KdD-gruppen og 18 pasienter i Kd-gruppen). En HR på 1,459, (95 % KI: 0,504, 4,223) i PFS ble observert. Risikoen for dødelige bivirkninger som oppstår under behandling, var høyere blant forsøkspersoner ≥ 65 år (se pkt. 4.8). KdD bør brukes forsiktig hos pasienter ≥ 75 år etter nøye vurdering av det potensielle risiko-nytteforholdet hos den enkelte.

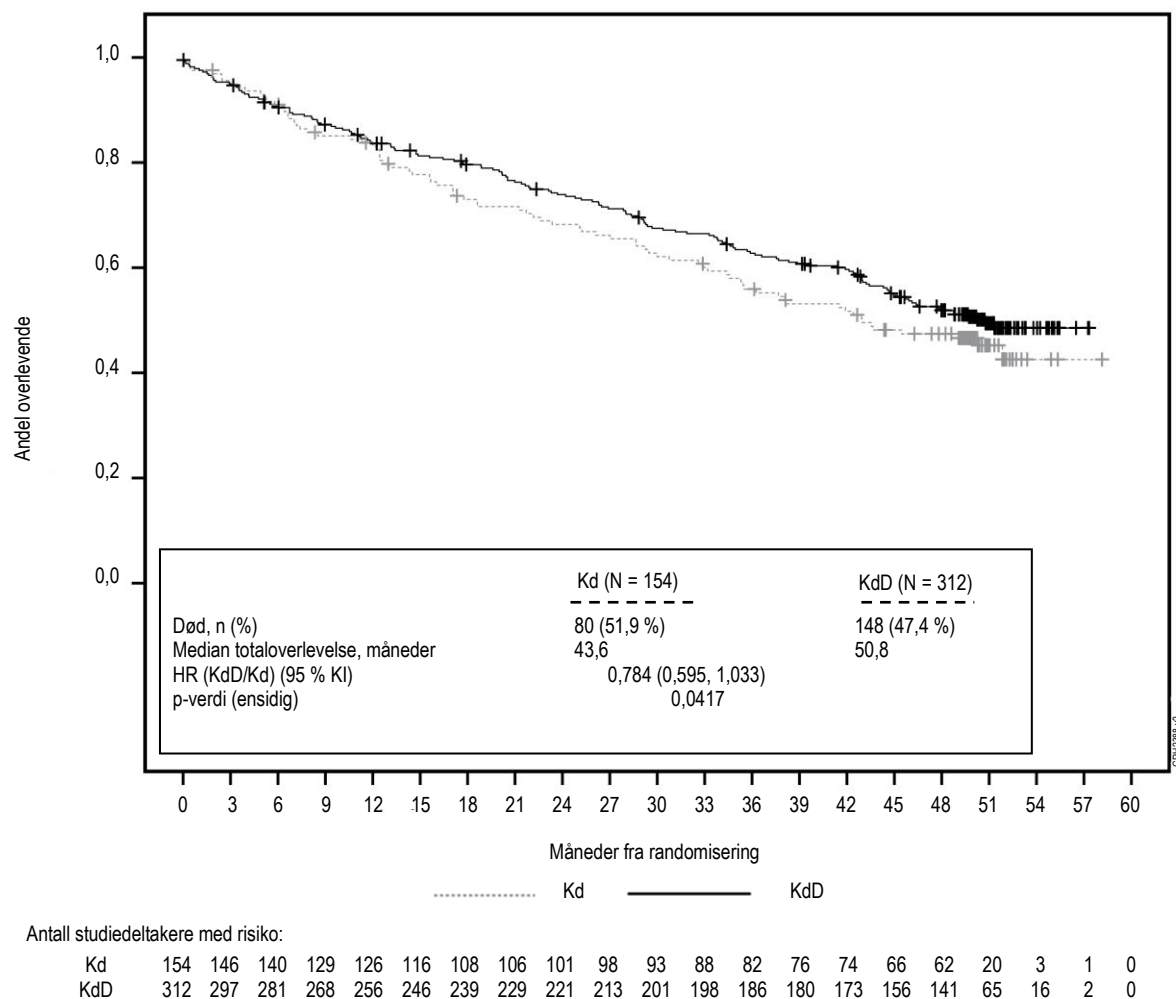
Figur 5. Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (intent-to-treat-populasjon) som fastsatt av IRC-studie 20160275



ORR var 84,3 % for pasienter i KdD-armen og 74,7 % i Kd-armen (se tabell 9). Median responsvarighet kunne ikke anslås for KdD-armen og var 16,6 måneder (13,9, NE) for Kd-gruppen. Median tid til respons var 1,0 (1, 14) måneder for KdD-armen og 1,0 (1, 10) måneder for Kd-armen.

På tidspunktet for sluttanalysen hadde 148 personer (47,4 %) i KdD-gruppen og 80 personer (51,9 %) i Kd-gruppen dødd. Median OS (95 % KI) var 50,8 (44,7, NE) måneder for KdD-gruppen og 43,6 (35,3, NE) måneder for Kd-gruppen, med en HR (KdD/Kd) på 0,784 (95 % KI: 0,595, 1,033; ensidig $p = 0,0417$). Denne ensidige p-verdien oppfylte ikke nivået for statistiske signifikans på 0,021 for denne sluttanalysen. Median oppfølging var 50,6 måneder i KdD-gruppen og 50,1 måneder i Kd-gruppen.

Figure 6. Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse i studie 20160275



Kyprolis som monoterapi hos pasienter med residiverende og refraktær myelomatose

Ytterligere klinisk erfaring er oppnådd med Kyprolis som monoterapi hos pasienter med residiverende og refraktær myelomatose. Studie PX-171-011 var en åpen, randomisert fase 3-studie (n = 315; eksponering for ≥ 3 tidligere behandlinger påkrevet). Pasientene som ble innlemmet i studie PX-171-011 hadde mottatt tyngre behandlinger i forkant og hadde lavere organ- og benmargsfunksjon sammenlignet med de som ble innlemmet i studie PX-171-009. PX-171-011 evaluerte Kyprolis som monoterapi sammenlignet med en kontrollarm (kortikosteroider og cyklofosfamid). Studien møtte ikke sitt primære effektendepunkt, som var å påvise overlegenhet for Kyprolis som monoterapi i forhold til den aktive kontrollarmen når det gjelder totaloverlevelse (HR = 0,975 [95 % KI: 0,760, 1,249]). PX-171-003A1 var en enarmet fase 2-studie (n = 266; eksponering for ≥ 2 tidligere behandlinger påkrevet), som møtte det primære effektendepunktet for IRC-målt ORR (22,9 %).

Kardiell elektrofysiologi

En evaluering av mulige effekter av karfilzomib på hjertefunksjonen ble gjennomført ved å analysere, via sentral blindlesing, EKG i triplikat hos 154 personer med fremskredne maligniteter, inkludert myelomatose. Effekten av karfilzomib på repolariseringen av hjertet ved bruk av QT-intervall med Fridericia-korreksjon (QTcF-intervall) og analyse av forholdet mellom konsentrasjon og QTc viser ingen klare tegn på doserelatert effekt. Øvre grense for ensidig 95 % konfidensintervall (KI) for prediktert effekt på QTcF ved $C_{\max}$ var 4,8 msek. Med Bazetts korreksjon (QTcB-intervall) var øvre grense for ensidig 95 % konfidensintervall (KI) for prediktert effekt på QTcB ved $C_{\max}$ 5,9 msek.

Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Kyprolis i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved myelomatose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

$C_{\max}$ og AUC etter en 2 til 10-minutters intravenøs infusjon av 27 mg/m² var henholdsvis 4232 ng/ml og 379 ng•t/ml. Etter gjentatte doser av Kyprolis på 15 og 20 mg/m², var systemisk eksponering (AUC) og halveringstid lik på dag 1 og 15 eller 16 i syklus 1, noe som tyder på at det ikke forekom noen systemisk akkumulering av karfilzomib. Ved doser på mellom 20 og 56 mg/m² var det en doseavhengig økning i eksponeringen.

En 30-minutters infusjon ga tilsvarende halveringstid og AUC, men 2 til 3 ganger lavere $C_{\max}$ sammenlignet med det som ble observert med en 2- til 10-minutters infusjon av samme dose. Etter en 30-minutters infusjon av dosen 56 mg/m², var AUC (948 ng•t/ml) omtrent 2,5 ganger større enn det som ble observert ved 27 mg/m², og $C_{\max}$ (2079 ng/ml) var lavere sammenlignet med 27 mg/m² i løpet av en 2- til 10-minutters infusjon.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state av en dose på 20 mg/m² karfilzomib var 28 l. Ved testing *in vitro* var det en gjennomsnittlig binding av karfilzomib til plasmaproteiner hos menneske på 97 % over konsentrasjonsområdet fra 0,4 til 4 mikromol.

Biotransformasjon

Karfilzomib ble raskt og omfattende metabolisert. De viktigste metabolittene som ble målt i humant plasma og urin, og som ble generert *in vitro* av humane hepatocytter, var peptidfragmenter og diolen av karfilzomib, noe som tyder på at peptidasespalting og epoksidhydrolyse var de viktigste metaboliseringsveiene. Mekanismer mediert av cytokrom P450 spilte en mindre rolle i den totale metaboliseringen av karfilzomib. Metabolittene har ingen kjent biologisk aktivitet.

Eliminasjon

Etter intravenøs administrasjon av doser ≥ 15 mg/m² ble karfilzomib raskt utskilt fra den systemiske sirkulasjonen med en halveringstid på ≤ 1 time på dag 1 av syklus 1. Systemisk clearance var mellom 151 og 263 l/time og oversteg den hepatiske blodgjennomstrømningen, noe som tyder på at karfilzomib i hovedsak ble utskilt utenfor leveren. Karfilzomib elimineres hovedsakelig via metabolismen, med påfølgende utskilling av metabolittene i urinen.

Spesielle populasjoner

Farmakokinetiske populasjonsanalyser tyder på at alder, kjønn eller rase ikke har noen påvirkning på de farmakokinetiske egenskapene til karfilzomib.

Nedsatt leverfunksjon

En farmakokinetisk studie evaluerte 33 pasienter med residiverende eller progressive fremskredne maligniteter (solide svulster, n = 31 eller hematologiske maligniteter, n = 2) som hadde normal leverfunksjon (bilirubin $\leq$ øvre grense for normalverdi [ULN]; aspartataminotransferase [ASAT] $\leq$ ULN, n = 10), lett nedsatt leverfunksjon (bilirubin $> 1\text{--}1,5 \times$ ULN eller ASAT $>$ ULN, men bilirubin $\leq$ ULN, n = 14), eller moderat nedsatt leverfunksjon (bilirubin $> 1,5\text{--}3 \times$ ULN; alle ASAT-nivåer, n = 9). Farmakokinetikken til karfilzomib er ikke studert hos pasienter med alvorlig

nedsatt leverfunksjon (bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$ og alle ASAT-nivåer). Kyprolis, som eneste legemiddel, ble administrert intravenøst over 30 minutter med 20 mg/m² på dag 1 og 2 og med 27 mg/m² på dag 8, 9, 15 og 16 av syklus 1. Hvis de tolererte det, fikk pasientene 56 mg/m² ved oppstart av syklus 2. Leverfunksjonsverdiene ved baseline hadde ingen markert effekt på total systemisk eksponering (AUC_{last}) av karfilzomib etter enkel eller gjentatt doseadministrering (geometrisk gjennomsnitt for AUC_{last} ved dosen på 27 mg/m² i syklus 1, dag 16 for lett og moderat nedsatt versus normal leverfunksjon var henholdsvis 144,4 % og 126,1 %; og ved dosen på 56 mg/m² i syklus 2, dag 1 henholdsvis 144,7 % og 121,1 %). Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon ved baseline, som alle hadde solide svulster, var det imidlertid høyere forekomst av abnormaliteter i leverfunksjon, $\geq$ grad 3 bivirkninger og alvorlige bivirkninger sammenlignet med forsøkspersoner med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til karfilzomib ble studert i to egne studier av nedsatt nyrefunksjon.

Den første studien ble utført på 50 myelomatose-pasienter med normal nyrefunksjon (CrCl > 80 ml/min, n = 12), lett (CrCl 50–80 ml/min, n = 12), moderat (CrCl 30–49 ml/min, n = 10) og alvorlig (CrCl < 30 ml/min, n = 8) nedsatt nyrefunksjon og kroniske dialysepasienter (n = 8). Kyprolis, som eneste legemiddel, ble administrert intravenøst over 2 til 10 minutter med doser på opptil 20 mg/m². Det ble samlet inn farmakokinetiske data fra pasienter etter dosen på 15 mg/m² i syklus 1 og dosen på 20 mg/m² i syklus 2. Den andre studien ble utført på 23 pasienter med residiverende myelomatose med kreatininclearance ≥ 75 ml/min (n = 13) og pasienter med nyresykdom i siste stadium (ESRD) som krevde dialyse (n = 10). Det ble samlet inn farmakokinetiske data fra pasientene etter administrering av en dose på 27 mg/m² gitt som en 30-minutters infusjon i syklus 1, dag 16 og etter dosen på 56 mg/m² i syklus 2, dag 1.

Resultater fra begge studiene viser at nyrefunksjonsstatus ikke hadde noen markert effekt på eksponeringen av karfilzomib etter enkel eller gjentatt doseadministrering. Geometrisk gjennomsnitt for AUC_{last} ved dosen på 15 mg/m² i syklus 1, dag 1 for lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon og kronisk dialyse versus normal nyrefunksjon var henholdsvis 124,36 %, 111,07 %, 84,73 % og 121,72 %. Geometriske gjennomsnitt for AUC_{last} ved dosen på 27 mg/m² i syklus 1, dag 16 og dosen på 56 mg/m² i syklus 2, dag 1 for ESRD versus normal nyrefunksjon var henholdsvis 139,72 % og 132,75 %. I den første studien økte M14-metabolitten, et peptidfragment og den sirkulerende hovedmetabolitten, med henholdsvis 2 og 3 ganger hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og med 7 ganger hos pasienter som trengte dialyse (basert på AUC_{last}). I den andre studien var eksponeringen for M14 større (om lag 4 ganger) hos forsøkspersoner med ESRD enn hos forsøkspersoner med normal nyrefunksjon. Denne metabolitten har ingen kjent biologisk aktivitet. Alvorlige bivirkninger i forbindelse med forverring av nyrefunksjonen var vanligere hos forsøkspersoner med nedsatt nyrefunksjon ved baseline (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karfilzomib var klastogent *in vitro* i en kromosomavvikstest i lymfocytter fra perifert blod. Karfilzomib var ikke mutagent *in vitro* i Ames-test (bacterial reverse mutation) og var ikke klastogent i *in vivo* mikronukleustest med benmarg fra mus.

Aper som fikk én enkelt intravenøs bolusdose av karfilzomib på 3 mg/kg (som tilsvarer 36 mg/m² og er tilsvarende anbefalt dose til mennesker på 27 mg/m² basert på BSA) opplevde hypotensjon, økt hjerterytme og forhøyede serumnivåer av troponin T. Gjentatt intravenøs administrasjon av bolusdoser av karfilzomib i ≥ 2 mg/kg/dose til rotter og 2 mg/kg/dose til aper med bruk av doseringsskjemaer tilsvarende dem som benyttes klinisk, medførte dødelighet på grunn av toksisitet som oppstod i følgende systemer: hjerte/kar (hjertesvikt, hjertefibrose, akkumulering av væske i perikardium, blødning/degenerering i hjertet), gastrointestinalt (nekrose/blødning), nyrer (glomerulonefropati, tubulær nekrose, dysfunksjon) og lunger (blødning/betennelse). Dosen på 2 mg/kg/dose til rotter tilsvarer omkring halvparten av anbefalt dose til mennesker på 27 mg/m² basert på BSA. Den høyeste ikke alvorlig toksiske dosen på 0,5 mg/kg hos aper medførte interstitiell betennelse i nyrene sammen

med lett glomerulopati og lett hjertebetennelse. Disse funnene ble rapportert ved 6 mg/m², noe som er under anbefalt dose til mennesker på 27 mg/m².

Det har ikke blitt gjennomført fertilitetsstudier med karfilzomib. Det ble ikke observert noen reproduksjonstoksiske effekter under 28-dagers gjentatt dosering i toksisitetsstudier med rotter og aper, eller i studier av kronisk toksisitet på 6 måneder hos rotter og 9 måneder hos aper. Karfilzomib forårsaket embryo-føtal toksisitet hos drektige kaniner ved doser som var lavere enn hos pasienter som fikk anbefalt dose. Karfilzomib administrert til drektige rotter under organogeneseperioden var ikke teratogent i doser opptil 2 mg/kg/dag, noe som er omkring halvparten av anbefalt dose til mennesker på 27 mg/m² basert på BSA.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Betadekssulfobutyleternatrium
Sitronsyre, vannfri (E330)
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

Kypolis pulver til infusjonsvæske, oppløsning skal ikke blandes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

6.3 Holdbarhet

Hetteglass til pulver (uåpnet)

3 år.

Rekonstituert oppløsning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet av rekonstituerte oppløsninger i hetteglass, sprøyte eller infusjonspose er vist i 24 timer ved 2 °C–8 °C eller i 4 timer ved 25 °C. Tiden fra rekonstituering til administrasjon skal ikke overstige 24 timer.

Av mikrobiologiske årsaker bør oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom infusjonsoppløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold brukerens ansvar, og bør ikke overstige 24 timer ved 2 °C–8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kypolis 10 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

10 ml hetteglass av klart type I-glass, lukket med en elastomerhette laminert med fluorpolymer og aluminiumsforsegling med en lys blå flip off-hette i plast.

Kyprolis 30 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

30 ml hetteglass av klart type I-glass, lukket med en elastomerhette laminert med fluorpolymer og aluminiumsforssegling med en oransje flip off-hette i plast.

Kyprolis 60 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

50 ml hetteglass av klart type I-glass, lukket med en elastomerhette laminert med fluorpolymer og aluminiumsforssegling med en mørk lilla flip off-hette i plast.

Pakningsstørrelse med ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle forholdsregler

Karfilzomib er et cytotoksisk legemiddel. Utvis derfor forsiktighet ved håndtering og tilberedning av Kyprolis. Det anbefales å bruke hansker og annet verneutstyr.

Rekonstituering og tilberedning for intravenøs administrasjon

Kyprolis hetteglass inneholder ikke antimikrobielle konserveringsmidler og er kun til engangsbruk. Korrekt aseptisk teknikk må følges.

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder karfilzomib i en konsentrasjon på 2 mg/ml. Les hele tilberedningsanvisningen før rekonstituering:

1. Beregn dosen (mg/m^2) og hvor mange hetteglass av Kyprolis som trengs ut ifra pasientens kroppsoverflate (BSA) ved baseline. Pasienter med BSA større enn $2,2 \text{ m}^2$ skal motta en dose som er basert på en BSA på $2,2 \text{ m}^2$. Dosejustering er ikke nødvendig ved vektendringer $\leq 20 \%$.
2. Ta hetteglasset ut av kjøleskapet rett før bruk.
3. Bruk kun 21-gauge nål eller større (utvendig diámetro på 0,8 mm eller mindre) til å rekonstituere hvert hetteglass aseptisk ved sakte å injisere 5 ml (for 10 mg hetteglass), 15 ml (for 30 mg hetteglass) eller 29 ml (for 60 mg hetteglass) sterilt vann til injeksjonsvæsker gjennom hetten og rette oppløsningen mot DEN INNVENDIGE VEGGEN AV HETTEGLASSET for å minimere skumdannelse.
4. Roter forsiktig og/eller vend hetteglasset sakte i omkring 1 minutt, eller til pulveret er helt oppløst. IKKE RIST. Dersom det oppstår skumdannelse, lar du oppløsningen stå i hetteglasset til skummingen avtar (ca. 5 minutter) og oppløsningen er klar.
5. Inspiser visuelt for partikler og misfarging før administrering. Det rekonstituerte legemidlet skal være en klar, fargeløs til lett gulaktig oppløsning og skal ikke administreres dersom det blir observert misfarging eller partikler.
6. Kast eventuelle rester som er igjen i hetteglasset.
7. Kyprolis kan administreres direkte ved intravenøs infusjon, eller kan alternativt administreres i en infusjonspose. Må ikke administreres som en intravenøs støtdose eller bolus.
8. Ved administrering i en infusjonspose, bruk kun en 21-gauge nål eller større (utvendig diámetro på 0,8 mm eller mindre) for å trekke opp den utregnede dosen fra hetteglasset og fortynne i en 50 eller 100 ml infusjonspose som inneholder glukose 5 % injeksjonsvæske, oppløsning.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. november 2015
Dato for siste fornyelse: 25. juni 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederland

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Irland

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte-/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kyprolis 10 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
karfilzomib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 10 mg karfilzomib.
Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 2 mg karfilzomib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: betadekssulfobutyleternatrium, vannfri sitronsyre (E330), natriumhydroksid. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt legemiddel destrueres i samsvar med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1060/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kyprolis 10 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
karfilzomib
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kyprolis 30 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
karfilzomib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 30 mg karfilzomib.
Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 2 mg karfilzomib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: betadekssulfobutyleternatrium, vannfri sitronsyre (E330), natriumhydroksid. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt legemiddel destrueres i samsvar med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1060/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT PÅ HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kyprolis 30 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
karfilzomib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 30 mg karfilzomib.
Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 2 mg karfilzomib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Betadekssulfobutyleternatrium, vannfri sitronsyre (E330), natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel destrueres i samsvar med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1060/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kyprolis 60 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
karfilzomib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 60 mg karfilzomib.
Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 2 mg karfilzomib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: betadekssulfobutyleternatrium, vannfri sitronsyre (E330), natriumhydroksid. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt legemiddel destrueres i samsvar med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1060/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT PÅ HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kyprolis 60 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
karfilzomib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 60 mg karfilzomib.
Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 2 mg karfilzomib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Betadekssulfobutyleternatrium, vannfri sitronsyre (E330), natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel destrueres i samsvar med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1060/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Kyprolis 10 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Kyprolis 30 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Kyprolis 60 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
karfilzomib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget.
- Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon. Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kyprolis er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Kyprolis
3. Hvordan du bruker Kyprolis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kyprolis
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kyprolis er og hva det brukes mot

Kyprolis er et legemiddel som inneholder virkestoffet karfilzomib.

Karfilzomib virker ved å blokkere proteasomet. Proteasomet er et system i cellene som bryter ned proteiner når de er skadet eller ikke lenger trengs. Ved å hindre nedbrytningen av proteiner i kreftceller, der det er mer sannsynlig med et innhold av mer unormale proteiner, medfører Kyprolis at kreftcellene dør.

Kyprolis brukes til å behandle voksne pasienter med myelomatose, som har fått minst én tidligere behandling mot denne sykdommen. Myelomatose er kreft i plasmacellene (en type hvite blodceller).

Du vil få Kyprolis sammen med daratumumab og deksametason, med lenalidomid og deksametason eller bare med deksametason. Daratumumab, lenalidomid og deksametason er andre legemidler som brukes til å behandle myelomatose.

2. Hva du må vite før du bruker Kyprolis

Legen vil undersøke deg og gjennomgå hele sykehistorien din. Du vil få tett oppfølging under behandlingen. Før og under behandling med Kyprolis vil det bli tatt blodprøver av deg. Dette gjøres for å kontrollere at du har nok blodceller, og at lever og nyrer fungerer som de skal. Legen eller sykepleieren vil kontrollere at du får tilstrekkelig væske.

Les pakningsvedlegget for alle legemidler du tar sammen med Kyprolis slik at du forstår informasjonen som gjelder disse legemidlene.

Bruk ikke Kyprolis dersom du er allergisk overfor karfilzomib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Kyprolis, dersom du har noen av tilstandene som er beskrevet nedenfor. Det kan være nødvendig å ta ekstra prøver for å kontrollere at hjerte, nyrer og lever fungerer som de skal.

- Hjerterproblemer, inkludert tidligere bryst smerter (angina), hjerteanfall, uregelmessig hjerterytme, høyt blodtrykk eller om du noen gang har tatt legemidler for hjertet
- Lungeproblemer, inkludert tidligere kortpustethet under hvile eller ved aktivitet (dyspné)
- Nyreproblemer, inkludert nyresvikt eller om du noen gang har fått dialyse
- Leverproblemer, inkludert tidligere hepatitt og fettlever, eller om du noen gang har fått vite at leveren ikke fungerer som den skal
- Uvanlige blødninger, inkludert at du lett får blåmerker, blør etter en skade, for eksempel et kutt som bruker lengre tid enn forventet på å slutte å blø; eller indre blødninger, for eksempel at du hoster opp blod, kaster opp blod, har mørk, tjæreaktig avføring eller lyserødt blod i avføringen; eller blødninger i hjernen som fører til plutselig nummenhet eller lammelse av den ene siden av ansiktet, bena eller armene, plutselig, kraftig hodepine eller vansker med å se, eller vansker med å snakke eller svelge. Dette kan tyde på at du har for lavt antall blodplater (celler som bidrar til at blodet leverer seg)
- Tidligere blodpropp i venene
- Smerter eller hevelse i ben eller armer (som kan være et symptom på blodpropp i de dype venene i benet eller armen), bryst smerter eller kortpustethet (som kan være et symptom på blodpropp i lungene)
- Enhver annen større sykdom som har medført sykehusinnleggelse eller enhver behandling med legemidler.

Tilstander du skal være oppmerksom på

Du må se opp for enkelte symptomer mens du tar Kyprolis for å redusere risikoen for problemer. Kyprolis kan forverre noen tilstander eller forårsake alvorlige bivirkninger som kan være dødelige, for eksempel hjerterproblemer, lungeproblemer, nyreproblemer, tumorlysesyndrom (en livstruende tilstand som oppstår når kreftceller sprekker og cellenes innhold frigis til blodomløpet), reaksjoner på Kyprolis-infusjonen, unormale blåmerker eller blødninger (inkludert indre blødninger), blodpropp i venene, leverproblemer, enkelte blodsykdommer eller en nevrologisk tilstand kjent som PRES. Se "Tilstander du skal være oppmerksom på" i pkt. 4.

Snakk med lege hvis du noen gang har hatt, eller muligens har, en hepatitt B-infeksjon. Det er fordi dette legemidlet kan forårsake at hepatitt B-viruset blir aktivt igjen. Legen din vil undersøke deg for tegn på infeksjon før, under og i en viss periode etter behandling med dette legemidlet. Si fra til lege umiddelbart hvis du føler deg trøttere enn vanlig, eller hvis du opplever en gulning av huden din eller det hvite i øyet ditt.

Si fra til lege eller sykepleier umiddelbart hvis du, på noe tidspunkt under eller etter behandlingen, opplever synstap eller dobbeltsyn, uklart syn, talevansker, svakhet i en arm eller et ben, endring i ganglag eller problemer med balansen, vedvarende nummenhet, nedsatt eller tap av følsomhet, hukommelsestap eller forvirring. Alt dette kan være symptomer på en alvorlig og potensielt dødelig hjernesykdom kalt progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Hvis du hadde disse symptomene før du fikk behandling med karfilzomib, må du fortelle legen din om eventuelle endringer i symptomene.

Andre legemidler og Kyprolis

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, f.eks. vitaminer eller urtepreparater.

Si fra til lege eller sykepleier dersom du tar legemidler som brukes til å forhindre graviditet, som prevensjonsmidler som tas gjennom munnen eller andre hormonelle prevensjonsmidler, ettersom det kan hende at disse ikke er egnet for bruk sammen med Kyprolis.

Graviditet og amming

For kvinner som tar Kyprolis

Ikke ta Kyprolis dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Behandling med Kyprolis har ikke blitt testet på gravide kvinner. Mens du tar Kyprolis og i 30 dager etter at behandlingen er avsluttet, skal du bruke en egnet prevensjonsmetode for å sikre at du ikke blir gravid. Rådfør deg med lege eller sykepleier om egnede prevensjonsmetoder.

Si fra til lege eller sykepleier umiddelbart dersom du blir gravid mens du tar Kyprolis.

Bruk ikke Kyprolis dersom du ammer. Det er ikke kjent om Kyprolis går over i morsmelk hos mennesker.

Lenalidomid er ventet å være skadelig for det ufødte barnet. Ettersom Kyprolis blir gitt sammen med lenalidomid, må du følge det graviditetsforebyggende programmet (se pakningsvedlegget for lenalidomid angående informasjon om forebygging av graviditet og rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier).

For menn som tar Kyprolis

Mens du tar Kyprolis og i 90 dager etter at behandlingen er avsluttet skal du bruke kondom, selv om partneren din er gravid.

Si fra til lege eller sykepleier umiddelbart dersom partneren din blir gravid mens du tar Kyprolis, eller innen 90 dager etter at du har avsluttet behandlingen.

Kjøring og bruk av maskiner

Mens du får behandling med Kyprolis kan du oppleve utmattelse (fatigue), svimmelhet, besvimelse og/eller blodtrykksfall. Dette kan redusere din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ikke kjør bil eller bruk maskiner dersom du har disse symptomene.

Kyprolis inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 37 mg natrium per 10 mg hetteglass. Dette tilsvarer 1,9 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 109 mg natrium per 30 mg hetteglass. Dette tilsvarer 5,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 216 mg natrium per 60 mg hetteglass. Dette tilsvarer 11 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Kyprolis inneholder syklodekstrin

Dette legemidlet inneholder 500 mg syklodekstriner (betadekssulfobutyleternatrium) per 10 mg hetteglass. Dette tilsvarer 88 mg/kg for en voksen person på 70 kg.

Dette legemidlet inneholder 1500 mg syklodekstriner (betadekssulfobutyleternatrium) per 30 mg hetteglass. Dette tilsvarer 88 mg/kg for en voksen person på 70 kg.

Dette legemidlet inneholder 3000 mg syklodekstriner (betadekssulfobutyleternatrium) per 60 mg hetteglass. Dette tilsvarer 88 mg/kg for en voksen person på 70 kg.

3. Hvordan du bruker Kyprolis

Kyprolis vil bli gitt av en lege eller en sykepleier. Dosen regnes ut på grunnlag av din høyde og vekt (kroppsoverflate). Lege eller sykepleier vil beregne hvilken dose du skal få av Kyprolis.

Kyprolis vil bli gitt som en infusjon i en blodåre. Infusjonen kan vare i opptil 30 minutter. Kyprolis blir gitt 2 dager på rad, hver uke i 3 uker, etterfulgt av en uke uten behandling.

Hver 28 dagers periode utgjør én behandlingssyklus. Dette betyr at du vil få Kyprolis på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i hver 28-dagers syklus. Dosene på dag 8 og 9 i hver syklus vil ikke bli gitt fra og med syklus 13, dersom du blir behandlet med Kyprolis sammen med lenalidomid og deksametason.

De fleste pasienter vil få behandling så lenge sykdommen blir bedre eller er stabil. Behandlingen med Kyprolis kan imidlertid også bli stanset, dersom du opplever bivirkninger som ikke kan håndteres.

Sammen med Kyprolis vil du også få enten lenalidomid og deksametason, daratumumab og deksametason eller bare deksametason. Du kan også få andre legemidler.

Dersom du får for mye av Kyprolis

Ettersom dette legemidlet blir gitt av en lege eller en sykepleier, er det ikke sannsynlig at du vil få for mye. Dersom du imidlertid får for mye av Kyprolis, vil legen overvåke deg med henblikk på bivirkninger.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Tilstander du skal være oppmerksom på

Noen bivirkninger kan være alvorlige. Si fra til legen umiddelbart dersom du merker noen av de følgende symptomene:

- brystmerter, kortpustethet, eller dersom du får hevelser i føttene, som kan være symptomer på hjerteproblemer
- pustevansker, inkludert kortpustethet ved hvile eller under aktivitet eller hoste (dyspné), rask pust, følelse av at du ikke kan puste inn nok luft, hvesing eller hoste, som kan være tegn på lungetoksisitet
- svært høyt blodtrykk, kraftige brystmerter, kraftig hodepine, forvirring, uklart syn, kvalme og oppkast, eller sterk angst, som kan være tegn på en tilstand kjent som hypertensiv krise
- kortpustethet ved hverdagslige aktiviteter eller under hvile, uregelmessig hjerterytme, galopperende puls, tretthet, svimmelhet og besvimelsesanfall, som kan være tegn på en tilstand kjent som pulmonal hypertensjon
- hovne ankler, føtter eller hender, manglende appetitt, redusert urinmengde eller unormale blodprøveresultater, som kan være symptomer på nyreproblemer eller nyresvikt
- en bivirkning som kalles tumorlysesyndrom, som kan skyldes rask nedbrytning av kreftceller og som kan forårsake uregelmessig hjerterytme, nyresvikt eller unormale blodprøveresultater

- feber, frysninger eller skjelving, leddsmerter, muskelsmerter, rødme eller hevelse i ansiktet, leppene, tungen og/eller halsen som kan føre til puste- eller svelgevansker (angioødem), svakhet, kortpustethet, lavt blodtrykk, besvimelse, lav hjerterytme, tetthet i brystet eller brystmerter kan oppstå som reaksjon på infusjonen
- uvanlige blåmerker eller blødninger, for eksempel et kutt som bruker lengre tid enn vanlig på å slutte å blø; eller indre blødninger, for eksempel at du hoster opp blod, kaster opp blod, har mørk, tjæreaktig avføring eller lyserødt blod i avføringen; eller blødninger i hjernen som fører til plutselig nummenhet eller lammelse av den ene siden av ansiktet, bena eller armene, plutselig, kraftig hodepine eller vansker med å se, eller vansker med å snakke eller svelge
- smerter eller hevelse i ben eller armer (som kan være et symptom på blodpropp i de dype venene i benet eller armen), brystmerter eller kortpustethet (som kan være et symptom på blodpropp i lungene)
- gulfarging av hud og øyne (gulsott), smerter eller hevelse i magen, kvalme eller oppkast, som kan være symptomer på leverproblemer, inkludert leversvikt. Hvis du noensinne har hatt en hepatitt B-infeksjon, kan behandling med dette legemidlet forårsake at hepatitt B-infeksjonen blir aktiv igjen
- blødninger, blåmerker, svakhet, forvirring, feber, kvalme, oppkast og diaré, og akutt nyresvikt, som kan være tegn på en blodsykdom kjent som trombotisk mikroangiopati
- hodepine, forvirring, krampeanfall, synstap og høyt blodtrykk (hypertensjon), som kan være symptomer på en nevrologisk sykdom kjent som posteriovert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES).

Andre mulige bivirkninger

Svært vanlige bivirkninger (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)

- alvorlig lungeinfeksjon (lungebetennelse)
- luftveisinfeksjon
- lavt antall blodplater, som kan føre til at det lett oppstår blåmerker eller blødninger (trombocytopeni)
- lavt antall hvite blodceller, som kan redusere evnen til å bekjempe infeksjoner og kan være forbundet med feber
- lavt antall røde blodceller (anemi) som kan forårsake tretthet og utmattelse (fatigue)
- endringer i blodprøver (reduert mengde kalium i blodet, økt mengde kreatinin i blodet)
- nedsatt appetitt
- søvnvansker (søvnløshet)
- hodepine
- nummenhet, prikking eller nedsatt følsomhet i hender og/eller føtter
- svimmelhet
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- kortpustethet
- hoste
- diaré
- kvalme
- forstoppelse
- oppkast
- magesmerter
- ryggmerter
- leddsmerter
- smerter i lemmer, hender eller føtter
- muskelspasmer
- feber
- frysninger
- hevelser i hender, føtter eller ankler
- svakhetsfølelse
- tretthet, utmattelse (fatigue)

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- infusjonsreaksjoner
- hjertesvikt og hjerteproblemer inkludert hurtige, kraftige eller uregelmessige hjerteslag
- hjerteinfarkt
- nyreproblemer, inkludert nyresvikt
- blodpropp i venene (dyp venetrombose)
- hetetokter
- blodpropp i lungene
- væske i lungene
- hvesing
- alvorlig infeksjon inkludert blodforgiftning (sepsis)
- lungeinfeksjon
- leverproblemer inkludert en økning av leverenzymmer i blodet
- influensalignende symptomer
- utslett og smerter i huden forårsaket av reaktivering av vannkoppevirus (helvetesild)
- urinveisinfeksjon (infeksjon i kanalene som leder urin)
- hoste som kan omfatte tetthet i brystet eller smerter, tett nese (bronkitt)
- sår hals
- betennelse i nese og hals
- rennende nese, tett nese eller nysing
- virusinfeksjon
- infeksjon i mage og tarm (gastroenteritt)
- blødning i mage og tarm
- endringer i blodprøver (reduert mengde natrium, magnesium, protein, kalsium eller fosfat i blodet, økt mengde kalsium, urinsyre, kalium, bilirubin, c-reaktivt protein eller sukker i blodet)
- dehydrering
- angst
- forvirring
- tåkesyn
- grå stær
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- neseblødning
- endret stemme eller heshet
- fordøyelsesbesvær
- tannpine
- utslett
- skjelettsmerter, muskelsmerter, brystmerter
- muskelsvekkelse
- verking i muskler
- kløe i huden
- rødhet i huden
- økt svetting
- smerter
- smerter, hevelse, irritasjon eller ubehag der du fikk injeksjonen i blodåren
- øresus (tinnitus)
- generell følelse av sykdom eller ubehag

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- blødning i lungene
- betennelse i tykktarmen forårsaket av en bakterie kalt *Clostridium difficile*
- allergisk reaksjon overfor Kypolis
- multiorgansvikt
- redusert blodtilstrømning til hjertet

- hjerneblødning
- slag
- pustevansker, rask pust og/eller lett blåfargede fingertupper og lepper (akutt lungesviktsyndrom)
- opphovning i hjerteposen (perikarditt), symptomene omfatter smerter bak brystbenet, iblant med spredning til nakke og skuldrer, noen ganger med feber
- væskeansamling i hjerteposen (perikardeffusjon), symptomene omfatter smerter eller trykk i brystet og kortpustethet
- blokkering i flyten av galle fra leveren (kolestase), som kan forårsake kløe i huden, gul hud, svært mørk urin og svært lys avføring
- perforering av fordøyelsessystemet
- cytomegalovirusinfeksjon
- reaktivering av hepatitt B-infeksjon (leverbetennelse forårsaket av virus)
- betennelse i bukspyttkjertelen

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kyprolis

Kyprolis vil bli oppbevart på apoteket.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og esken. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Det rekonstituerte legemidlet skal være en klar, fargeløs til lett gulaktig oppløsning og skal ikke administreres dersom det blir observert misfarging eller partikler.

Kyprolis er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kyprolis

- Virkestoff er karfilzomib. Ett hetteglass inneholder 10 mg, 30 mg eller 60 mg karfilzomib. Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 2 mg karfilzomib.
- Andre innholdsstoffer er betadekssulfobutyleternatrium, vannfri sitronsyre (E330) og natriumhydroksid (se pkt. 2 "Kyprolis inneholder natrium").

Hvordan Kyprolis ser ut og innholdet i pakningen

Kyprolis leveres i hetteglass, som et hvitt til offwhite pulver til infusjonsvæske, oppløsning, som rekonstitueres (oppløses) før bruk. Den rekonstituerte oppløsningen er en klar, fargeløs til lett gulaktig oppløsning.

Hver eske inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Tilvirker

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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.
Nederland
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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for rekonstituering og tilberedning av Kyprolis pulver til infusjonsvæske, oppløsning for intravenøs administrasjon

Karfilzomib er et cytotoksisk legemiddel. Utvis derfor forsiktighet ved håndtering og tilberedning av Kyprolis. Det anbefales å bruke hansker og annet verneutstyr.

Kyprolis hetteglass inneholder ikke antimikrobielle konserveringsmidler og er kun til engangsbruk. Korrekt aseptisk teknikk må følges.

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder karfilzomib i en konsentrasjon på 2 mg/ml. Les hele tilberedningsanvisningen før rekonstituering:

1. Beregn dosen (mg/m^2) og hvor mange hetteglass av Kyprolis som trengs ut ifra pasientens kroppsoverflate (BSA) ved baseline. Pasienter med BSA større enn $2,2 \text{ m}^2$ skal motta en dose som er basert på en BSA på $2,2 \text{ m}^2$. Dosejustering er ikke nødvendig ved vektendringer $\leq 20 \%$.
2. Ta hetteglasset ut av kjøleskapet rett før bruk.
3. Bruk kun 21-gauge nål eller større (utvendig diametermål på 0,8 mm eller mindre) til å rekonstituere hvert hetteglass aseptisk ved sakte å injisere 5 ml (for 10 mg hetteglass), 15 ml (for 30 mg hetteglass) eller 29 ml (for 60 mg hetteglass) sterilt vann til injeksjonsvæsker gjennom hetten og rette oppløsningen mot DEN INNVENDIGE VEGGEN AV HETTEGLASSET for å minimere skumdannelse.
4. Roter forsiktig og/eller vend hetteglasset sakte i omkring 1 minutt, eller til pulveret er helt oppløst. IKKE RIST. Dersom det oppstår skumdannelse, lar du oppløsningen stå i hetteglasset til skummingen avtar (ca. 5 minutter) og oppløsningen er klar.
5. Inspiser visuelt for partikler og misfarging før administrering. Det rekonstituerte legemidlet skal være en klar, fargeløs til lett gulaktig oppløsning og skal ikke administreres dersom det blir observert misfarging eller partikler.
6. Kast eventuelle rester som er igjen i hetteglasset.
7. Kyprolis kan administreres direkte ved intravenøs infusjon, eller kan alternativt administreres i en infusjonspose. Må ikke administreres som en intravenøs støtdose eller bolus.
8. Ved administrering i en infusjonspose, bruk kun en 21-gauge nål eller større (utvendig diametermål på 0,8 mm eller mindre) for å trekke opp den utregnede dosen fra hetteglasset og fortynne i en 50 eller 100 ml infusjonspose som inneholder glukose 5 % injeksjonsvæske, oppløsning.

Av mikrobiologiske årsaker bør oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom infusjonsoppløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold brukerens ansvar, og bør ikke overstige 24 timer ved 2°C – 8°C .

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.