PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kyprolis 10 mg prášek pro infuzní roztok
Kyprolis 30 mg prášek pro infuzní roztok
Kyprolis 60 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Kyprolis 10 mg prášek pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje 10 mg karfilzomibu.

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna injekční lahvička obsahuje 37 mg sodíku.
Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg cyklodextrinu (sodná sůl sulfobutoxybetadexu).

Kyprolis 30 mg prášek pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje 30 mg karfilzomibu.

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna injekční lahvička obsahuje 109 mg sodíku.
Jedna injekční lahvička obsahuje 1 500 mg cyklodextrinu (sodná sůl sulfobutoxybetadexu).

Kyprolis 60 mg prášek pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje 60 mg karfilzomibu.

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna injekční lahvička obsahuje 216 mg sodíku.
Jedna injekční lahvička obsahuje 3 000 mg cyklodextrinu (sodná sůl sulfobutoxybetadexu).

Po rekonstituci 1 ml roztoku obsahuje 2 mg karfilzomibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Kyprolis v kombinaci s daratumumabem a dexamethasonem, s lenalidomidem a dexamethasonem nebo pouze s dexamethasonem je indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Kyprolis má probíhat pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou rakoviny.

Dávkování

Dávka se vypočítá na základě výchozí plochy povrchu těla pacienta (body surface area - BSA). Pacienti s BSA větší než 2,2 m^2 mají dostat dávku náležící pro BSA 2,2 m^2. Úprava dávky se nemusí provádět při změnách tělesné hmotnosti menších nebo rovných 20 %.

Kyprolis v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem

V kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem se Kyprolis podává intravenózně jako 10minutová infuze dva po sobě jdoucí dny, každý týden po dobu tří týdnů (1., 2., 8., 9., 15. a 16. den), po nichž následuje období bez léčby trvající 12 dní (17. až 28. den), jak je uvedeno v tabulce 1. Každé 28denní období se považuje za jeden léčebný cyklus.

Kyprolis se podává v zahajovací dávce 20 mg/m^2 (maximální dávka je 44 mg) v prvním cyklu 1. a 2. den. V případě snášenlivosti se má dávka 8. den prvního cyklu zvýšit na dávku 27 mg/m^2 (maximální dávka je 60 mg). Od 13. cyklu se dávky přípravku Kyprolis v 8. a 9. dni vynechají.

Léčba může pokračovat až do progrese onemocnění nebo do vzniku neakceptovatelné toxicity.

Léčba přípravkem Kyprolis v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem po dobu delší než 18 cyklů má být založena na individuálním vyhodnocení přínosů a rizik, protože údaje o snášenlivosti a toxicitě karfilzomibu pro léčbu delší než 18 cyklů jsou omezené (viz bod 5.1).

V kombinaci s přípravkem Kyprolis se lenalidomid podává v dávce 25 mg perorálně 1. - 21. den a dexamethason v dávce 40 mg perorálně nebo intravenózně 1., 8., 15. a 22. den 28denních cyklů. Snížení zahajovací dávky lenalidomidu se má zvážit podle doporučení v aktuálně platném souhrnu údajů o přípravku pro lenalidomid, a to např. u pacientů s poruchou funkce ledvin na začátku léčby. Dexamethason se má podat 30 minut až 4 hodiny před podáním přípravku Kyprolis.

Tabulka 1. Kyprolis v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem

	1. cyklus										
	1. týden			**2. týden**			**3. týden**			**4. týden**	
	1. den	**2. den**	**3.-7. den**	**8. den**	**9. den**	**10.-14. den**	**15. den**	**16. den**	**17.-21. den**	**22. den**	**23.-28. den**
Kyprolis (mg/m^2)[a]	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexamethason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg denně									-	-
	2.-12. cyklus										
	1. týden			**2. týden**			**3. týden**			**4. týden**	
	1. den	**2. den**	**3.-7. den**	**8. den**	**9. den**	**10.-14. den**	**15. den**	**16. den**	**17.-21. den**	**22. den**	**23.-28. den**
Kyprolis (mg/m^2)[a]	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexamethason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg denně									-	-

	13. cyklus a další										
	1. týden			2. týden			3. týden			4. týden	
	1. den	2. den	3.-7. den	8. den	9. den	10.-14. den	15. den	16. den	17.-21. den	22. den	23.-28. den
Kyprolis (mg/m^2)[a]	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexamethason (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg denně									-	-

[a.] Infuze trvá 10 minut a zůstává stejná během celého režimu

Kyprolis v kombinaci s dexamethasonem

V kombinaci s dexamethasonem se Kyprolis podává intravenózně jako 30minutová infuze dva po sobě jdoucí dny, každý týden po dobu tří týdnů (1., 2., 8., 9., 15. a 16. den), po nichž následuje období bez léčby trvající 12 dní (17. až 28. den), jak je uvedeno v tabulce 2. Každé 28denní období se považuje za jeden léčebný cyklus.

Kyprolis se podává v zahajovací dávce 20 mg/m^2 (maximální dávka je 44 mg) v prvním cyklu 1. a 2. den. V případě snášenlivosti se má dávka 8. den prvního cyklu zvýšit na 56 mg/m^2 (maximální dávka je 123 mg).

Léčba může pokračovat až do progrese onemocnění nebo do vzniku neakceptovatelné toxicity.

Když je Kyprolis podáván v kombinaci pouze s dexamethasonem, dexamethason se podává v dávce 20 mg perorálně nebo intravenózně 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. a 23. den 28denních cyklů. Dexamethason má být podán 30 minut až 4 hodiny před podáním přípravku Kyprolis.

Tabulka 2. Kyprolis v kombinaci se samotným dexamethasonem

	Cyklus 1											
	1. týden			2. týden			3. týden			4. týden		
	1. den	2. den	3.-7. den	8. den	9. den	10.-14. den	15. den	16. den	17.-21. den	22. den	23. den	24.-28. den
Kyprolis (mg/m^2)[a]	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Cyklus 2 a všechny následující cykly											
	1. týden			2. týden			3. týden			4. týden		
	1. den	2. den	3.-7. den	8. den	9. den	10.-14. den	15. den	16. den	17.-21. den	22. den	23. den	24.-28. den
Kyprolis (mg/m^2)[a]	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

[a.] Infuze trvá 30 minut a zůstává stejná během celého režimu

Kyprolis v kombinaci s daratumumabem a dexamethasonem

V kombinaci s daratumumabem a dexamethasonem se Kyprolis podává intravenózně jako 30minutová infuze dva po sobě jdoucí dny, každý týden po dobu tří týdnů (1., 2., 8., 9., 15. a 16. den), po nichž následuje období bez léčby trvající 12 dní (17. až 28. den), jak je uvedeno v tabulce 3. Každé 28denní období se považuje za jeden léčebný cyklus.

Kyprolis se podává v zahajovací dávce 20 mg/m^2 (maximální dávka je 44 mg) v prvním cyklu 1. a 2. den. V případě snášenlivosti se má dávka 8. den prvního cyklu zvýšit na 56 mg/m^2 (maximální dávka je 123 mg).

Léčba může pokračovat až do progrese onemocnění nebo do vzniku neakceptovatelné toxicity.

Dexamethason se podává v dávce 20 mg perorálně nebo intravenózně 1., 2., 8., 9., 15. a 16. den a v dávce 40 mg perorálně nebo intravenózně 22. den každého 28denního cyklu. U pacientů ve věku > 75 let podávejte dexamethason po prvním týdnu v dávce 20 mg perorálně nebo intravenózně jednou týdně. Dexamethason se musí podávat 30 minut až 4 hodiny před Kyprolisem.

Daratumumab lze podávat intravenózně nebo subkutánně.

Je-li daratumumab podáván intravenózně, podává se v dávce 16 mg/kg aktuální tělesné hmotnosti, v rozdělené dávce 8 mg/kg v 1. cyklu 1. a 2. den. Poté se daratumumab podává v dávce 16 mg/kg jednou týdně v 1. cyklu 8., 15. a 22. den a ve 2. cyklu 1., 8., 15. a 22. den, poté po dobu 4 cyklů každé 2 týdny (3. až 6. cyklus) a poté ve zbývajících cyklech každé 4 týdny nebo do progrese onemocnění.

Případně lze daratumumab podávat subkutánně v dávce 1 800 mg 1., 8., 15. a 22. den v 1. cyklu a 1., 8., 15. a 22. den ve 2. cyklu, poté každé 2 týdny po dobu 4 cyklů (3. až 6. cyklus) a poté každé 4 týdny ve zbývajících cyklech nebo do progrese onemocnění.

V souhrnu údajů o přípravku pro daratumumab najdete další informace o použití subkutánní formy.

Ve dnech, kdy se podává více než jeden z těchto přípravků, je doporučené pořadí podávání následující: dexamethason, předinfuzní léčba u daratumumabu (viz bod *Souběžně podávané léčivé přípravky*), karfilzomib, daratumumab, a postinfuzní léčba u daratumumabu (viz bod *Souběžně podávané léčivé přípravky*).

Další podrobnosti o podávání naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro daratumumab a dexamethason.

Tabulka 3. Kyprolis v kombinaci s dexamethasonem a daratumumabem

	1. cyklus											
	1. týden			**2. týden**			**3. týden**			**4. týden**		
	1. den	**2. den**	**3. až 7. den**	**8. den**	**9. den**	**10. až 14. den**	**15. den**	**16. den**	**17. až 21. den**	**22. den**	**23 den**	**24. až 28. den**
Kyprolis (mg/m^2)[a]	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)[b]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenózně **NEBO** subkutánně)												
i.v. podání (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
s.c. podání (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-

	2. cyklus											
	1. týden			2. týden			3. týden			4. týden		
	1. den	2. den	3. až 7. den	8. den	9. den	10. až 14. den	15. den	16. den	17. až 21. den	22. den	23. den	24. až 28. den
Kyprolis (mg/m^2)[a]	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)[b]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenózně **NEBO** subkutánně)												
i.v. podání (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
s.c. podání (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	3. až 6. cyklus											
	1. týden			**2. týden**			**3. týden**			**4. týden**		
	1. den	**2. den**	**3. až 7. den**	**8. den**	**9. den**	**10. až 14. den**	**15. den**	**16. den**	**17. až 21. den**	**22. den**	**23. den**	**24. až 28. den**
Kyprolis (mg/m^2)[a]	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)[b]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenózně **NEBO** subkutánně)												
i.v. podání (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
s.c. podání (mg)	1800	-	-	-	-	-	1800	-	-	-	-	-
	7. cyklus a všechny další následující cykly											
	1. týden			**2. týden**			**3. týden**			**4. týden**		
	1. den	**2. den**	**3. až 7. den**	**8. den**	**9. den**	**10. až 14. den**	**15. den**	**16. den**	**17. až 21. den**	**22. den**	**23. den**	**24. až 28. den**
Kyprolis (mg/m^2)[a]	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethason (mg)[b]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (intravenózně **NEBO** subkutánně)												
i.v. podání (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
s.c. podání (mg)	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[a.] Infuze trvá 30 minut a zůstává stejná během celého režimu.
[b.] U pacientů ve věku > 75 let se dexamethason podává po prvním týdnu v dávce 20 mg perorálně nebo intravenózně jednou týdně.

Souběžně podávané léčivé přípravky

U pacientů léčených přípravkem Kyprolis je třeba zvážit antivirovou profylaxi ke snížení rizika reaktivace herpes zoster (viz bod 4.8).

U pacientů léčených přípravkem Kyprolis v kombinaci s daratumumabem a dexamethasonem, s lenalidomidem a dexamethasonem, nebo se samotným dexamethasonem se doporučuje tromboprofylaxe, která má být založena na vyhodnocení rizik a klinického stavu pacienta. Pro ostatní souběžně podávané léčivé přípravky, které by mohly být nutné, jako např. profylaxe antacidy, odkazujeme na platný souhrn údajů o přípravku pro lenalidomid a dexamethason.

U pacientů léčených přípravkem Kyprolis v kombinaci s daratumumabem a dexamethasonem je třeba podávat předinfuzní léčbu, aby se snížilo riziko reakcí souvisejících s infuzí daratumumabu.

V souhrnu údajů o přípravku pro daratumumab najdete další podrobnosti o souběžně podávaných léčivých přípravcích, včetně před- a postinfuzní léčby.

Monitorování hydratace, tekutin a minerálů

Před podáním dávky přípravku Kyprolis v 1. cyklu je nutná přiměřená hydratace, a to zejména u pacientů s vysokým rizikem syndromu nádorového rozpadu nebo s renální toxicitou. Všechny pacienty je třeba sledovat z hlediska známek objemového přetížení a potřeba příjmu tekutin se má upravit podle potřeb pacienta. Celkový objem tekutin se může upravit podle klinické indikace u pacientů se srdečním selháním na začátku léčby nebo u pacientů s rizikem srdečního selhání (viz bod 4.4).

Doporučená hydratace spočívá jak v perorálním příjmu tekutin (30 ml/kg/den během 48 hodin před 1. dnem prvního cyklu), tak i v intravenózním příjmu (250 - 500 ml intravenózně podaných tekutin před každou dávkou v 1. cyklu). Po podání přípravku Kyprolis se podle potřeby podá v 1. cyklu dalších 250 - 500 ml tekutin intravenózně. V dalších cyklech se má pokračovat v perorální a/anebo intravenózní hydrataci podle potřeby.

Pokud se podává v kombinaci s intravenózním daratumumabem, není ve dnech, kdy se podává intravenózně daratumumab, vyžadována perorální ani intravenózní hydratace.

Během léčby přípravkem Kyprolis se mají monitorovat hladiny draslíku v séru měsíčně nebo častěji, jak je klinicky indikováno a v závislosti na naměřených hodnotách draslíku před zahájením léčby, souběžně užívané léčbě (např. s léčivými přípravky, o nichž je známo, že zvyšují riziko hypokalemie) a přidružených komorbiditách.

Doporučené úpravy dávky

Dávkování se má upravovat podle toxicity přípravku Kyprolis. V tabulce 4 jsou uvedeny doporučené postupy a úpravy dávky. Snížení úrovní dávky jsou uvedena v tabulce 5.

Tabulka 4. Úpravy dávky během léčby přípravkem Kyprolis

Hematologická toxicita	Doporučený postup
• Absolutní počet neutrofilů < 0,5 × 10^9/l (viz bod 4.4)	• Ukončit podání dávky - Po úpravě na ≥ 0,5 × 10^9/l pokračovat na stejné úrovni dávky • Při dalších poklesech na hodnotu < 0,5 × 10^9/l dodržovat stejná doporučení, jak je uvedeno výše a při opětném zahájení léčby přípravkem Kyprolis zvážit snížení dávky o 1 úroveň[a]
• Febrilní neutropenie • Absolutní počet neutrofilů < 0,5 × 10^9/l a teplota v ústech > 38,5 °C nebo 2× po sobě jdoucí naměřená teplota > 38,0 °C během 2 hodin	• Ukončit podání dávky • Jestliže se absolutní počet neutrofilů vrátí na výchozí úroveň a horečka ustoupí, obnovit léčbu na stejné úrovni dávky
• Počet trombocytů < 10 × 10^9/l nebo při prokázaném krvácení s trombocytopenií (viz bod 4.4)	• Ukončit podání dávky - Po úpravě na hodnotu ≥ 10 × 10^9/l a/nebo v případě kontroly krvácení pokračovat na stejné úrovni dávky • Při dalších poklesech na hodnotu < 10 × 10^9/l dodržovat stejná doporučení, jak je uvedeno výše a při opětném zahájení léčby přípravkem Kyprolis zvážit snížení dávky o 1 úroveň[a]
Nehematologická toxicita (renální)	**Doporučený postup**
• Kreatinin v séru rovný nebo vyšší než dvojnásobek výchozí hodnoty na začátku léčby, nebo • Clearance kreatininu < 15 ml/min (nebo pokles clearance kreatininu na ≤ 50 % hodnoty před začátkem léčby), nebo nutnost dialýzy (viz bod 4.4)	• Ukončit podání dávky a pokračovat v monitorování funkce ledvin (kreatinin v séru nebo clearance kreatininu) - Podávání přípravku Kyprolis se má obnovit po úpravě funkce ledvin na hodnotu o 25 % nižší než před začátkem léčby; zvážit obnovení léčby dávkou sníženou o 1 úroveň[a] • U dialyzovaných pacientů léčených přípravkem Kyprolis se má dávka podat až po skončení dialýzy
Jiná nehematologická toxicita	**Doporučený postup**
• Všechny nehematologické toxicity 3. nebo 4. stupně (viz bod 4.4)	• Zastavit podávání léčivého přípravku do doby než se projevy toxicity neupraví nebo do doby než se vrátí na hodnoty před začátkem léčby • Zvážit obnovení další plánované léčby dávkou sníženou o 1 úroveň[a]

[a.] Viz tabulka 5 pro snížení úrovní dávky

Tabulka 5. Snížení úrovní dávky pro Kyprolis

Režim	Dávka přípravku Kyprolis	První snížení dávky přípravku Kyprolis	Druhé snížení dávky přípravku Kyprolis	Třetí snížení dávky přípravku Kyprolis
Kyprolis, lenalidomid a dexamethason	27 mg/m^2	20 mg/m^2	15 mg/m^2 [a]	—
Kyprolis a dexamethason	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^2	27 mg/m^2 [a]
Kyprolis, daratumumab a dexamethason	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^2	27 mg/m^2 [a]

Poznámka: doba infuze přípravku Kyprolis se při snížení dávky nemění

[a.] Pokud symptomy neodezní, přerušte léčbu přípravkem Kyprolis

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin byli zařazeni do kombinovaných studií Kyprolis-dexamethason, byli však vyloučeni z kombinovaných studií Kyprolis-lenalidomid. Proto pro Kyprolis v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem existují omezené údaje u pacientů s clearance kreatininu (CrCl < 50 ml/min). U pacientů s výchozí poruchou funkce ledvin se má zvážit přiměřené snížení zahajovací dávky lenalidomidu podle doporučení uvedených v souhrnu údajů o přípravku pro lenalidomid.

Na základě dostupných farmakokinetických dat u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin na začátku léčby nebo u pacientů v chronickém dialyzačním programu není doporučena úprava počáteční dávky přípravku Kyprolis (viz bod 5.2). Avšak v klinických studiích fáze 3 byl výskyt nežádoucích účinků akutního renálního selhání vyšší u pacientů s nižší výchozí hodnotou clearance kreatininu než u pacientů s vyššími výchozími hodnotami clerance kreatininu.

Funkce ledvin má být posouzena při zahájení léčby a monitorována alespoň měsíčně anebo v souladu se schválenými doporučeními pro klinickou praxi, zejména u pacientů s nižšími výchozími hodnotami clerance kreatininu (CrCl < 30 ml/min). Dávkování má být vhodně upraveno na základě toxicity (viz tabulka 4). Existují omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti u pacientů s výchozí clearance kreatininu < 30 ml/min.

Protože clearance koncentrací přípravku Kyprolis při dialýze nebyla studována, léčivý přípravek se má podávat po skončení dialýzy.

Porucha funkce jater

Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater byli vyloučeni ze studií s přípravkem Kyprolis v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo se samotným dexamethasonem.

Farmakokinetika přípravku Kyprolis nebyla hodnocena u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Na základě dostupných farmakokinetických údajů není doporučena úprava počáteční dávky u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater. Nicméně byl hlášen vyšší výskyt abnormálních jaterních funkcí, nežádoucích účinků ≥ stupně 3 a závažných nežádoucích účinků u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater na začátku léčby ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater (viz body 4.4 a 5.2). Jaterní enzymy a bilirubin se mají vyhodnotit na začátku léčby, během léčby karfilzomibem se mají měsíčně monitorovat bez ohledu na hodnoty na začátku léčby a na základě toxicity je třeba vhodně upravit dávku (viz tabulka 4). Pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater je vzhledem k velmi omezeným údajům o účinnosti a bezpečnosti v této populaci potřeba věnovat zvláštní pozornost.

Starší pacienti

Celkově byl výskyt určitých nežádoucích příhod (včetně srdečního selhání) u subjektů v klinických studiích vyšší u pacientů ve věku ≥ 75 let v porovnání s pacienty ve věku < 75 let (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

U mnohočetného myelomu není použití přípravku Kyprolis u dětí a dospívajících mladších 18 let relevantní.

Mimo své schválené indikace byl přípravek Kyprolis hodnocen u dětí a dospívajících mladších 18 let s akutní lymfoblastickou leukemií (ALL), avšak primární cílový parametr neprokázal statisticky významnou superioritu přípravku Kyprolis v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s externím kontrolním ramenem. Dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Kyprolis se má podávat intravenózní infuzí. Dávka 20/27 mg/m^2 se podává po dobu 10 minut. Dávka 20/56 mg/m^2 se musí podávat po dobu 30 minut.

Kyprolis se nesmí podat jako intravenózní dávka nebo bolus.

Linka pro intravenózní podávání se má bezprostředně před a po podání přípravku Kyprolis propláchnout injekčním fyziologickým roztokem nebo 5% roztokem glukózy.

Kyprolis se nesmí míchat nebo podávat jako infuze s jinými léčivými přípravky.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kojící ženy (viz bod 4.6).

Protože se přípravek Kyprolis podává v kombinaci s jinými léčivými přípravky, odkazujeme na jejich souhrn údajů o přípravku pro další kontraindikace.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Protože se přípravek Kyprolis podává v kombinaci s jinými léčivými přípravky, je nutné si přečíst souhrn údajů o přípravku těchto léčivých přípravků před zahájením léčby s přípravkem Kyprolis. Jelikož může být lenalidomid použit v kombinaci s přípravkem Kyprolis, je nutné při léčbě lenalidomidem věnovat mimořádnou pozornost provádění těhotenského testu a provádění preventivních opatření (viz bod 4.6).

Srdeční poruchy

Po podání přípravku Kyprolis se objevily nové případy nebo zhoršení stávajícího srdečního selhání (např. městnavé srdeční selhání, plicní edém, snížená ejekční frakce), ischemie myokardu a infarktu myokardu. Vyskytlo se úmrtí na srdeční zástavu v průběhu jednoho dne po podání přípravku Kyprolis a byly hlášeny fatální následky srdečního selhání a infarktu myokardu. Možné účinky související s dávkou viz bod 4.8.

Zatímco před podáním léčivého přípravku v 1. cyklu je potřebná adekvátní hydratace, všichni pacienti mají být sledováni z hlediska známek objemového přetížení organismu, zejména pacienti s rizikem srdečního selhání. Celkový objem tekutin se může upravit podle klinické indikace u pacientů se srdečním selháním na začátku léčby nebo u pacientů s rizikem srdečního selhání (viz bod 4.2).

Ukončete léčbu přípravkem Kyprolis u srdečních příhod 3. nebo 4. stupně až do jejich úpravy a podle vyhodnocení poměru přínosů a rizik zvažte, zda znovu zahájit podávání přípravku Kyprolis v dávce snížené o 1 úroveň (viz bod 4.2).

Riziko srdečního selhání je vyšší u starších pacientů (≥ 75 let). Riziko srdečního selhání je také vyšší u asijských pacientů.

Před zahájením léčby se doporučuje důkladné posouzení kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Do klinických studií nebyli zařazeni pacienti se srdečním selháním třídy III a IV podle klasifikace *New York Heart Association* (NYHA), s nedávno prodělaným infarktem myokardu a s poruchami vedení srdečního vzruchu nekontrolovanými léčivými přípravky. Tito pacienti mohou mít vyšší riziko kardiálních komplikací. Pacienti se známkami nebo příznaky srdečního selhání třídy III nebo IV podle NYHA, anamnézou infarktu myokardu v nedávné minulosti (v posledních 4 měsících) a pacienti

s nekontrolovanou anginou pectoris nebo arytmií mají být před zahájením léčby přípravkem Kyprolis podrobně kardiologicky vyšetřeni. Toto vyšetření by mělo optimalizovat pacientův stav se zvláštní pozorností na kontrolu krevního tlaku a hydrataci. Poté mají být pacienti léčeni s opatrností a zůstat pečlivě sledováni.

Změny EKG

V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu. U pacientů léčených přípravkem Kyprolis byly hlášeny případy ventrikulární tachykardie.

Plicní toxicita

U pacientů léčených přípravkem Kyprolis se vyskytly případy syndromu akutní dechové tísně (ARDS), akutního respiračního selhání a akutní difuzní infiltrativní plicní nemoci, jako je pneumonitida a intersticiální plicní nemoc. Některé z těchto příhod byly fatální. Situaci vyhodnoťte a ukončete léčbu přípravkem Kyprolis až do vyléčení a na základě vyhodnocení poměru přínosů a rizik zvažte, zda opět zahájit léčbu přípravkem Kyprolis (viz bod 4.2).

Plicní hypertenze

U pacientů léčených přípravkem Kyprolis byly zaznamenány případy plicní hypertenze. Některé z těchto příhod byly fatální. Situaci řádně vyhodnoťte. Při výskytu plicní hypertenze ukončete léčbu přípravkem Kyprolis až do jejího vyléčení nebo návratu na výchozí úroveň a na základě vyhodnocení poměru přínosů a rizik zvažte, zda opět zahájit léčbu přípravkem Kyprolis (viz bod 4.2).

Dušnost

U pacientů léčených přípravkem Kyprolis byla často hlášena dušnost. Vyhodnoťte dušnost, aby se vyloučila kardiopulmonální nemoc včetně srdečního selhání a plicních syndromů. Při dušnosti 3. a 4. stupně ukončete léčbu přípravkem Kyprolis až do její úpravy nebo návratu do výchozího stavu a na základě vyhodnocení poměru přínosů a rizik zvažte, zda opět zahájit léčbu přípravkem Kyprolis (viz body 4.2 a 4.8).

Hypertenze

Při léčbě přípravkem Kyprolis byly pozorovány případy hypertenze, včetně hypertenzní krize a urgentních hypertenzních stavů. Některé z těchto příhod byly fatální. Ve studii 20160275 byla hypertenze hlášena častěji u pacientů, kteří dostávali přípravek Kyprolis v kombinaci s daratumumabem. Před zahájením a během léčby se doporučuje kontrolovat hypertenzi. Všichni pacienti mají být během léčby přípravkem Kyprolis standardně vyšetřováni na přítomnost hypertenze a podle potřeby léčeni. Nelze-li hypertenzi kontrolovat, dávka přípravku Kyprolis se má snížit. V případě hypertenzní krize ukončete léčbu přípravkem Kyprolis až do úpravy krize nebo do návratu do výchozího stavu a na základě vyhodnocení poměru přínosů a rizik zvažte, zda opět zahájit léčbu přípravkem Kyprolis (viz bod 4.2).

Akutní selhání ledvin

U pacientů léčených přípravkem Kyprolis byly hlášeny případy akutního selhání ledvin. Některé z těchto příhod byly fatální. Akutní selhání ledvin bylo hlášeno častěji u pacientů s pokročilým relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří byli léčeni přípravkem Kyprolis v monoterapii. V klinických studiích fáze 3 byl výskyt nežádoucích účinků akutního selhání ledvin vyšší u pacientů s nižšími výchozími hodnotami clearance kreatininu než u pacientů s vyššími výchozími hodnotami clearance kreatininu. Clearance kreatininu byla stabilní v čase u většiny pacientů. Funkce ledvin se má monitorovat alespoň měsíčně anebo v souladu se schválenými doporučeními pro klinickou praxi, zejména u pacientů s nižšími výchozími hodnotami clearance kreatininu. Snižte nebo ukončete dávku dle potřeby (viz bod 4.2).

Syndrom nádorového rozpadu

U pacientů léčených přípravkem Kyprolis byly popsány případy syndromu nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome - TLS) včetně fatálních. Pacienti s velkou zátěží nádorovým onemocněním mají být považováni za pacienty s vyšším rizikem TLS. Je nutné zajistit, aby pacienti byli dobře hydratovaní před podáním přípravku Kyprolis v 1. cyklu a podle potřeby i v dalších cyklech (viz bod 4.2). U pacientů s vysokým rizikem TLS se má zvážit léčba přípravky snižujícími hladinu kyseliny močové. Pacienti se během léčby mají sledovat z hlediska průkazu projevů TLS, včetně pravidelného vyšetření hladin minerálů v séru a projevy neprodleně léčit. Ukončete léčbu přípravkem Kyprolis až do ústupu TLS (viz bod 4.2).

Reakce na infuzi

U pacientů léčených přípravkem Kyprolis byly hlášeny případy reakcí na infuzi, včetně život ohrožujících. Mohou se vyskytovat symptomy jako horečka, zimnice, artralgie, myalgie, návaly horka v obličeji, otok obličeje, zvracení, slabost, dušnost, hypotenze, synkopa, bradykardie, pocit tíhy na hrudi nebo angina pectoris. Tyto reakce se mohou objevit ihned po podání nebo až do 24 hodin po podání přípravku Kyprolis. Ke snížení výskytu a závažnosti reakcí se má před podáním přípravku Kyprolis aplikovat dexamethason (viz bod 4.2).

Krvácení a trombocytopenie

U pacientů léčených přípravkem Kyprolis byly hlášeny případy krvácení (např. gastrointestinální, pulmonální a intrakraniální krvácení), často v souvislosti s trombocytopenií. Některé z těchto případů byly fatální (viz bod 4.8).

Kyprolis způsobuje trombocytopenii s pozorovaným vrcholem poklesu počtu trombocytů 8. nebo 15. den každého 28denního cyklu s návratem do výchozích hodnot před zahájením dalšího cyklu (viz bod 4.8). Během léčby přípravkem Kyprolis je třeba často monitorovat počet trombocytů. Snižte nebo ukončete dávku podle potřeby (viz bod 4.2).

Žilní tromboembolické příhody

U pacientů léčených přípravkem Kyprolis byly hlášeny případy žilních tromboembolických příhod včetně hluboké žilní trombózy a plicní embolie s fatálními následky.

Pacienti se známými rizikovými faktory pro tromboembolickou nemoc – včetně předchozí trombózy – mají být pečlivě sledováni. Je třeba přijmout opatření ve snaze minimalizovat všechny ovlivnitelné rizikové faktory (např. kouření, hypertenze a hyperlipidemie). Je třeba opatrnosti při souběžném podávání jiných látek, které mohou zvyšovat riziko trombózy (např. erytropoezu stimulujících látek či hormonální substituční terapie). Pacientům a lékařům se doporučuje sledovat možné známky a příznaky tromboembolie. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví příznaky jako je dušnost, bolest na hrudi, hemoptýza, otok nebo bolest paží nebo nohou.

Na základě individuálního posouzení rizika a přínosu se má zvážit tromboprofylaxe.

Jaterní toxicita

Byly hlášeny případy jaterního selhání, a to i fatální. Kyprolis může způsobit zvýšení hladin sérových transamináz (viz bod 4.8). Snižte nebo ukončete dávku dle potřeby (viz bod 4.2). Jaterní enzymy a bilirubin se během léčby karfilzomibem mají monitorovat při zahájení léčby, a poté v měsíčních intervalech bez ohledu na hodnoty na začátku léčby.

Trombotická mikroangiopatie

U pacientů léčených přípravkem Kyprolis byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie, včetně trombotické trombocytopenické purpury a hemolyticko-uremického syndromu (TTP – thrombotic

thrombocytopenic purpura/HUS – haemolytic uraemic syndrome). Některé z těchto příhod byly fatální. Pacienty je třeba sledovat z hlediska výskytu známek a příznaků TTP/HUS. Při podezření na tuto diagnózu ukončete léčbu přípravkem Kyprolis a vyšetřete pacienty z hlediska možného TTP/HUS. Jestliže se diagnóza TTP/HUS vyloučí, je možné opět zahájit léčbu přípravkem Kyprolis. Bezpečnost opětovného zahájení léčby přípravkem Kyprolis u pacientů s prodělaným TTP/HUS v minulosti není známa.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie

U pacientů léčených přípravkem Kyprolis byly zaznamenány případy syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES). PRES, dříve nazývaný syndrom reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS), je vzácná neurologická porucha, která se může projevovat jako epileptické záchvaty, bolest hlavy, letargie, zmatenost, slepota, porucha vědomí a další zrakové a neurologické poruchy spolu s hypertenzí. Diagnóza tohoto syndromu je potvrzena neuroradiologickými zobrazovacími metodami. Při podezření na PRES se má Kyprolis vysadit. Bezpečnost opětovného zahájení léčby přípravkem Kyprolis u pacientů s prodělaným PRES v minulosti není známa.

Reaktivace viru hepatitidy B (HBV)

U pacientů léčených karfilzomibem byly hlášeny případy reaktivace viru hepatitidy B (HBV).

Před zahájením léčby karfilzomibem mají být všichni pacienti vyšetřeni na HBV. U pacientů s pozitivní sérologií HBV je třeba zvážit profylaxi antivirotiky. Během a po ukončení léčby mají být sledováni z hlediska klinických a laboratorních známek reaktivace HBV. Podle potřeby se doporučuje konzultace s odborníky na léčbu infekce HBV. Bezpečnost opětovného nasazení karfilzomibu po dosažení adekvátní kontroly reaktivace HBV není známa. Obnovení terapie má být proto projednáno s odborníky na léčbu HBV.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

U pacientů léčených karfilzomibem, kteří podstoupili předchozí nebo souběžnou imunosupresivní terapii, byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

U pacientů, kteří dostávají karfilzomib, je třeba sledovat případné nové nebo zhoršující se neurologické, kognitivní nebo behaviorální známky a symptomy, které mohou být v rámci diferenciální diagnostiky poruch CNS příznačné pro PML.

Pokud existuje podezření na PML, musí být další podávání pozastaveno, dokud není PML vyloučena odborníkem na základě vhodného diagnostického testování. Pokud je PML potvrzena, musí být karfilzomib vysazen.

Antikoncepce

Pacientky, které mohou otěhotnět (a/nebo jejich partneři) musí používat účinné antikoncepční metody během léčby a jeden měsíc po léčbě. Pacienti (muži) musí používat účinné antikoncepční metody během léčby a 3 měsíce po ukončení léčby, je-li jejich partnerka těhotná, nebo může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Karfilzomib může snižovat účinnost perorální antikoncepce (viz bod 4.5).

Obsah sodíku

Kyprolis 10 mg prášek pro infuzní roztok
Tento léčivý přípravek obsahuje 37 mg sodíku v 10mg injekční lahvičce, což odpovídá 1,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku

Kyprolis 30 mg prášek pro infuzní roztok
Tento léčivý přípravek obsahuje 109 mg sodíku v 30mg injekční lahvičce, což odpovídá 5,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku

Kyprolis 60 mg prášek pro infuzní roztok
Tento léčivý přípravek obsahuje 216 mg sodíku v 60mg injekční lahvičce, což odpovídá 11 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku

Obsah cyklodextrinu

Kyprolis 10 mg prášek pro infuzní roztok
Tento léčivý přípravek obsahuje 500 mg cyklodextrinu (sodná sůl sulfobutoxybetadexu) v 10mg injekční lahvičce, což odpovídá 88 mg/kg pro 70kg dospělého.

Kyprolis 30 mg prášek pro infuzní roztok
Tento léčivý přípravek obsahuje 1 500 mg cyklodextrinu (sodná sůl sulfobutoxybetadexu) v 30mg injekční lahvičce, což odpovídá 88 mg/kg pro 70kg dospělého.

Kyprolis 60 mg prášek pro infuzní roztok
Tento léčivý přípravek obsahuje 3 000 mg cyklodextrinu (sodná sůl sulfobutoxybetadexu) v 60mg injekční lahvičce, což odpovídá 88 mg/kg pro 70kg dospělého.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Karfilzomib se primárně metabolizuje hlavně činností peptidázy a epoxid hydrolázy, z čehož vyplývá, že je nepravděpodobné, aby byl farmakokinetický profil karfilzomibu ovlivněn souběžným podáním inhibitorů a induktorů cytochromu P450.

Studie *in vitro* v kulturách s lidskými hepatocyty naznačují, že karfilzomib neindukuje lidský CYP3A4. Klinická studie s použitím midazolamu jako sondy CYP3A provedená s karfilzomibem v dávce 27 mg/m^2 (2- až 10minutová infuze) prokázala, že farmakokinetika midazolamu nebyla ovlivněna současným podáním karfilzomibu, což naznačuje, že se nepředpokládá, že by karfilzomib inhiboval metabolizmus substrátů CYP3A4/5 a není induktorem CYP3A4 u člověka. Nebyla provedena žádná klinická studie s dávkou 56 mg/m^2. Avšak není známo, zda karfilzomib v terapeutických koncentracích je induktorem CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2B6. Opatrnosti je třeba při podávání karfilzomibu v kombinaci s léčivými přípravky, které jsou substráty těchto enzymů, jako jsou perorální antikoncepční přípravky. Je zapotřebí provést účinná opatření k zabránění těhotenství (viz bod 4.6 a odkazujeme rovněž na platný souhrn údajů o přípravku pro lenalidomid). Jestliže pacientka užívá perorální antikoncepci, měla by používat alternativní účinnou antikoncepční metodu.

Karfilzomib neinhibuje *in vitro* CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2D6, a proto se nepředpokládá, že by, jako výsledek inhibice, ovlivňoval expozici léčivých přípravků, které jsou substráty těchto enzymů.

Karfilzomib je substrátem P-glykoproteinu (P-gp), ale nikoliv substrátem BCRP. Jestliže je ale Kyprolis podán intravenózně a je extenzivně metabolizován, není pravděpodobné, že by farmakokinetický profil karfilzomibu byl ovlivněn inhibitory nebo induktory P-gp nebo BCRP. *In vitro,* v koncentracích (3 μM) nižších, než které se předpokládají u terapeutických dávek, karfilzomib inhibuje o 25 % odtokový transport digoxinu, který je substrátem P-gp. Při podávání karfilzomibu v kombinaci se substráty P-gp (např. digoxinem a kolchicinem) je nutná opatrnost.

In vitro karfilzomib inhibuje OATP1B1 s IC_{50} = 2,01 μM, zatímco není známo, zda karfilzomib může nebo nemůže inhibovat na systémové úrovni jiné přenašeče OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 a BSEP. Karfilzomib neinhibuje lidský UGT2B7, ale inhibuje lidský UGT1A1 s IC_{50} 5,5 μM. Nicméně pokud vezmeme v úvahu rychlou eliminaci karfilzomibu, zejména rychlý pokles systémové koncentrace

5 minut po ukončení infuze, riziko klinicky relevantních interakcí se substráty OATP1B1 a UGT1A1 je pravděpodobně nízké.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku léčené přípravkem Kyprolis (a/nebo jejich partneři) musí během léčby a jeden měsíc po léčbě používat účinné antikoncepční metody.

Nelze vyloučit, že účinnost perorální antikoncepce může být během léčby karfilzomibem snížená (viz bod 4.5). Kromě toho vzhledem ke zvýšenému riziku žilních trombembolických příhod u karfilzomibu se ženy během léčby karfilzomibem musí vyhnout užívání hormonálních antikoncepčních přípravků, které jsou spojeny s rizikem trombózy (viz body 4.4 a 4.8). Pokud pacientka užívá v současné době perorální antikoncepci nebo hormonální antikoncepční metodu spojenou s rizikem trombózy, má se převést na jinou účinnou antikoncepční metodu.

Pacienti (muži) musí používat účinné antikoncepční metody během léčby a 3 měsíce po ukončení léčby, je-li jejich partnerka těhotná, nebo může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání karfilzomibu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Kyprolis na základě svého mechanismu účinku a nálezech na zvířatech může po podání těhotné ženě způsobit poškození plodu. Kyprolis se nemá používat v těhotenství, pokud možný přínos léčby nepřevýší možné riziko pro plod. Pokud se Kyprolis používá v těhotenství nebo pokud žena během používání tohoto přípravku otěhotní, má být informována o potenciálním riziku pro plod.

Lenalidomid je strukturálně příbuzný thalidomidu. Thalidomid je znám jako humánní teratogenní léčivá látka, která způsobuje závažné život ohrožující vrozené defekty. Pokud se lenalidomid používá v těhotenství, předpokládá se jeho teratogenní účinek na člověka. Podmínky programu prevence početí pro lenalidomid musí dodržovat všechny pacientky, pokud není spolehlivý důkaz, že tato pacientka není ve fertilním věku. Pro podrobnosti odkazujeme na souhrn informací o přípravku pro lenalidomid.

Kojení

Není známo, zda se karfilzomib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Na základě jeho farmakologických vlastností nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Proto jako preventivní opatření je kojení kontraindikováno během léčby a nejméně 2 dny po léčbě přípravkem Kyprolis.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility u zvířat (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kyprolis má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

V klinických studiích byla pozorována únava, závratě, mdloby, rozmazané vidění, somnolence a/nebo pokles krevního tlaku. Pacientům léčeným přípravkem Kyprolis se má doporučit, aby neřídili nebo neobsluhovali stroje v případě, že se u nich vyskytne některý z výše uvedených projevů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

K závažným nežádoucím účinkům, které se mohou vyskytnout během léčby přípravkem Kyprolis, patří: srdeční selhání, infarkt myokardu, srdeční zástava, ischémie myokardu, intersticiální plicní onemocnění, pneumonitida, syndrom akutní respirační tísně, akutní respirační selhání, plicní hypertenze, dušnost, hypertenze včetně hypertenzní krize, akutní porucha funkce ledvin, syndrom nádorového rozpadu, reakce spojené s infuzí, gastrointestinální krvácení, intrakraniální krvácení, plicní krvácení, trombocytopenie, jaterní selhání, reaktivace viru hepatitidy B, PRES, trombotická mikroangiopatie a TTP/HUS. V klinických studiích s přípravkem Kyprolis se typicky vyskytly případy srdeční toxicity a dušnosti již v časné fázi léčby přípravkem Kyprolis (viz bod 4.4). Nejčastější nežádoucí účinky (vyskytující se u > 20 % subjektů) byly: anémie, únava, trombocytopenie, nauzea, průjem, pyrexie, dušnost, infekce dýchacích cest, kašel a neutropenie.

Po počátečních dávkách karfilzomibu 20 mg/m^2 byla dávka zvýšena na 27 mg/m^2 ve studii PX-171-009 a na 56 mg/m^2 ve studii 2011-003 (viz bod 5.1). Srovnání nežádoucích účinků mezi studiemi, které se vyskytly ve studii 2011-003 v rameni s přípravkem Kyprolis a dexamethasonem (Kd) oproti studii PX-171-009 v rameni s přípravkem Kyprolis, lenalidomidem a dexamethasonem (KRd) naznačuje, že možná souvislost s dávkou může existovat pro následující nežádoucí účinky: srdeční selhání (Kd 8,2 %, KRd 6,4 %), dušnost (Kd 30,9 %, KRd 22,7 %), hypertenze (Kd 25,9 %, KRd 15,8 %) a plicní hypertenze (Kd 1,3 %, KRd 0,8 %).

Ve studii 20160275 (viz bod 5.1), ve které se srovnávalo podávání přípravku Kyprolis v kombinaci s daratumumabem a dexamethasonem (KdD) oproti podávání přípravku Kyprolis v kombinaci s dexamethasonem (Kd), se vyskytlo úmrtí na nežádoucí účinky do 30 dnů od poslední dávky jakékoli hodnocené léčby u 10 % pacientů v rameni KdD ve srovnání s 5 % pacientů v rameni Kd. Nejčastější příčinou úmrtí u pacientů v těchto dvou ramenech (KdD versus Kd) byly infekce (5 % oproti 3 %). Riziko fatálních nežádoucích účinků souvisejících s léčbou bylo vyšší u subjektů ve věku ≥ 65 let. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 56 % pacientů v rameni KdD a u 46 % pacientů v rameni Kd. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky hlášenými v rameni KdD v porovnání s ramenem Kd byly anémie (2 % oproti 1 %), průjem (2 % oproti 0 %), pyrexie (4 % oproti 2 %), pneumonie (12 % oproti 9 %), chřipka (4 % oproti 1 %), sepse (4 % oproti 1 %) a bronchitida (2 % oproti 0 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a kategorie frekvence (viz tabulka 6). Kategorie frekvence byly stanoveny podle přibližné frekvence výskytu hlášené pro každý nežádoucí účinek v datovém souboru seskupených klinických studií (n = 3 878). V každé třídě orgánových systémů a kategorii frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 6. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	**Velmi časté (≥ 1/10)**	**Časté (≥ 1/100 až < 1/10)**	**Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)**	**Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)**
Infekce a infestace	Pneumonie Infekce dýchacího systému	Sepse Plicní infekce Chřipka Herpes zoster* Infekce močových cest Bronchitida Gastroenteritida Virová infekce Nasofaryngitida Rinitida	Kolitida vyvolaná Clostridium difficile Cytomegalovirová infekce Reaktivace viru hepatitidy B	

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	**Velmi časté (≥ 1/10)**	**Časté (≥ 1/100 až < 1/10)**	**Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)**	**Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)**
Poruchy imunitního systému			Léková hypersenzitivita	
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie Neutropenie Anemie Lymfopenie Leukopenie	Febrilní neutropenie	HUS TTP	Trombotická mikro-angiopatie
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie Snížená chuť k jídlu	Dehydratace Hyperkalemie Hypomagnesemie Hyponatremie Hyperkalcemie Hypokalcemie Hypofosfatemie Hyperurikemie Hypoalbumie Hyperglykemie	Syndrom nádorového rozpadu	
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Úzkost Stav zmatenosti		
Poruchy nervového systému	Závratě Periferní neuropatie Bolest hlavy	Parestezie Hypestezie	Intrakraniální krvácení Cévní mozková příhoda PRES	
Poruchy oka		Katarakta Rozmazané vidění		
Poruchy ucha a labyrintu		Tinitus		
Srdeční poruchy		Srdeční selhání Infarkt myokardu Fibrilace síní Tachykardie Snížení ejekční frakce Palpitace	Srdeční zástava Kardiomyopatie Ischemie myokardu Perikarditida Perikardiální výpotek Ventrikulární tachykardie	
Cévní poruchy	Hypertenze	Hluboká žilní trombóza Hypotenze Návaly	Hypertenzní krize Krvácení	Urgentní hypertenzní stavy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost Kašel	Plicní embolie Plicní edém Epistaxe Bolest orofaryngu Dysfonie Sípot Plicní hypertenze	ARDS Akutní respirační selhání Pulmonální krvácení Intersticiální plicní onemocnění Pneumonitida	
Gastrointestinální poruchy	Zvracení Průjem Zácpa Bolest břicha Nauzea	Gastrointestinální krvácení Dyspepsie Bolest zubů	Gastrointestinální perforace Akutní pankreatitida	

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	**Velmi časté (≥ 1/10)**	**Časté (≥ 1/100 až < 1/10)**	**Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)**	**Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)**
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy Zvýšení hladiny gama-glutamyltransferázy Hyperbilirubinemie	Jaterní selhání Cholestáza	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Pruritus Erytém Hyperhidróza		Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad Artralgie Bolest končetiny Svalové spasmy	Bolest svalů a kostí Bolest svalů a kostí hrudníku Bolest kostí Myalgie Svalová slabost		
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšená hladiny kreatininu v krvi	Akutní poškození ledvin Selhání ledvin Porucha funkce ledvin Snížení renální clearance kreatininu		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie Periferní otoky Astenie Únava Zimnice	Bolest na hrudi Bolest Reakce v místě podání infuze Onemocnění podobné chřipce Malátnost	Syndrom multiorgánové dysfunkce	
Vyšetření		Zvýšená hladina C-reaktivního proteinu Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi		
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Reakce spojené s infuzí		

* Frekvence je vypočtena na základě údajů z klinických studií, ve kterých většina pacientů používala profylaxi

Popis vybraných nežádoucích účinků

Srdeční selhání, infarkt myokardu a ischemie myokardu

V klinických studiích s přípravkem Kyprolis bylo srdeční selhání hlášeno u přibližně 5 % subjektů (přibližně 3 % subjektů mělo příhody stupně ≥ 3), infarkt myokardu byl hlášen u přibližně 1 % subjektů (přibližně 1 % subjektů mělo příhody stupně ≥ 3) a ischemie myokardu byla hlášena u < 1 % subjektů (< 1 % subjektů mělo příhody stupně ≥ 3). Tyto příhody se typicky vyskytovaly v časné fázi léčby (méně než 5 cyklů).

Ve studii 20160275 byl celkový výskyt srdečních poruch (jakýchkoli a všech stupňů) v podskupině pacientů s výchozími vaskulárními poruchami nebo výchozí hypertenzí 29,9 % oproti 19,8 % (KdD oproti Kd) a 30,6 % oproti 18,1 %. U fatálních srdečních příhod byla incidence 1,9 % oproti 0,0 % (KdD oproti Kd) a 1,5 % oproti 0,0 %. Rozdíl hlášený mezi rameny KdD oproti Kd v podskupině pacientů s výchozími vaskulárními poruchami nebo výchozí hypertenzí nebyl způsoben ani jedním typem srdeční příhody.

Pro klinické sledování a léčení srdečních poruch během léčby přípravkem Kyprolis odkazujeme na bod 4.4.

Dušnost

Dušnost byla hlášena u přibližně 24 % subjektů v klinických studiích s přípravkem Kyprolis. Většina nežádoucích účinků s dušností nebyla závažná (< 5 % subjektů mělo příhody stupně ≥ 3), účinky odezněly, vzácně vyústily v ukončení léčby a objevily se v časné fázi léčby (méně než 3 cykly). Pro klinické sledování a léčení dušnosti během léčby přípravkem Kyprolis odkazujeme na bod 4.4.

Hypertenze, včetně hypertenzní krize

Po podání přípravku Kyprolis se vyskytly případy hypertenzní krize (urgentní hypertenzní stavy). Některé z těchto příhod byly fatální. V klinických studiích se hypertenze jako nežádoucí příhoda vyskytla přibližně u 21 % subjektů a 8 % subjektů mělo hypertenzní příhody stupně ≥ 3, avšak hypertenzní krize se vyskytla u < 0,5 % subjektů. Výskyt hypertenze jako nežádoucí příhody byl obdobný u pacientů s anamnézou hypertenze nebo bez ní. Klinický postup u hypertenze během léčby přípravkem Kyprolis je uvedený v bodě 4.4.

Trombocytopenie

Trombocytopenie byla hlášena u přibližně 33 % subjektů v klinických studiích s přípravkem Kyprolis a přibližně 20 % subjektů mělo příhody stupně ≥ 3. Ve studii 20160275 byla incidence trombocytopenie stupně ≥ 3 v rameni KdD 24,4 % a v rameni Kd 16,3 %. Kyprolis způsobuje trombocytopenii inhibicí přeměny megakaryocytů na trombocyty, což má za následek klasickou cyklickou trombocytopenii s vrcholem poklesu počtu trombocytů 8. nebo 15. den každého 28denního cyklu a obvykle je spojena s návratem k výchozím hodnotám trombocytů před zahájením dalšího cyklu. Pro klinické sledování a léčení trombocytopenie během léčby přípravkem Kyprolis odkazujeme na bod 4.4.

Žilní tromboembolické příhody

Případy žilních trombembolických příhod, včetně hluboké žilní trombózy a plicní embolie s fatálními následky, byly hlášeny u pacientů, kteří dostávali Kyprolis (viz bod 4.4). Celkový výskyt žilních trombembolických příhod byl vyšší v ramenech s přípravkem Kyprolis u tří studií fáze 3. Ve studii PX-171-009 byla incidence žilních trombembolických příhod 15,6 % v KRd rameni a 9,0 % v Rd rameni. Žilní tromboembolické příhody stupně ≥ 3 byly hlášeny u 5,6 % pacientů v KRd rameni a u 3,9 % pacientů v rameni Rd. Ve studii 2011-003 byla incidence žilních trombembolických příhod 12,5 % v Kd rameni a 3,3 % v rameni s bortezomibem a dexamethasonem (Vd). Stupeň ≥ 3 žilních tromboembolických příhod byl hlášen u 3,5 % pacientů v Kd rameni a u 1,8 % pacientů v rameni Vd. Ve studii 20160275 byla incidence žilních tromboembolických příhod 6,2 % v rameni KdD a 11,1 % v rameni Kd. Stupeň ≥ 3 žilních tromboembolických příhod byl hlášen u 1,9 % pacientů v rameni KdD a u 6,5 % pacientů v rameni Kd.

Jaterní selhání

Případy jaterního selhání včetně fatálních případů byly hlášeny u méně než 1 % subjektů v klinických studiích s přípravkem Kyprolis. Pro klinické sledování jaterní toxicity během léčby přípravkem Kyprolis odkazujeme na bod 4.4.

Periferní neuropatie

V randomizované otevřené multicentrické studii u pacientů dostávajících Kyprolis 20/56 mg/m^2 infuzí po dobu 30 minut v kombinaci s dexamethasonem (Kd, n = 464) versus bortezomib a dexamethason (Vd, n = 465), byly případy periferní neuropatie stupně 2 a vyššího hlášeny u 7 % pacientů s relabujícím mnohočetným myelomem v Kd rameni ve srovnání s 35 % v rameni Vd v době předem

plánované analýzy OS. Ve studii 20160275 byly případy periferní neuropatie stupně 2 a vyššího hlášeny u 10,1 % pacientů s relabujícím mnohočetným myelomem v rameni KdD ve srovnání s 3,9 % v rameni Kd.

Reakce na infuzi

Ve studii 20160275 bylo vyšší riziko reakce na infuzi, když se karfilzomib podával společně s daratumumabem.

Infekce dýchacího systému

Ve studii 20160275 se infekce dýchacích cest hlášené jako závažné nežádoucí účinky vyskytly v každé léčené skupině (27,6 % v rameni KdD a 15,0 % v rameni Kd). Ve studii 20160275 se pneumonie hlášená jako závažný nežádoucí účinek vyskytla v každé léčené skupině (15,3 % v rameni KdD a 9,8 % v rameni Kd). Celkem 1,3 % a 0 % příhod bylo fatálních v rameni KdD, respektive Kd.

Další primární malignity

Ve studii 20160275 byly hlášeny další primární malignity v každé léčené skupině (1,9 % v rameni KdD a 1,3 % v rameni Kd).

Oportunní infekce

Ve studii 20160275 byly hlášeny oportunní infekce v každé léčené skupině (9,4 % v rameni KdD a 3,9 % v rameni Kd). Oportunní infekce vyskytující se u ≥ 1 % subjektů v rameni KdD zahrnovaly herpes zoster, orální kandidózu, orální herpes a herpes simplex.

Reaktivace viru hepatitidy B

Ve studii 20160275 byla incidence reaktivace viru hepatitidy B 0,6 % v rameni KdD oproti 0 % v rameni Kd.

Jiné zvláštní populace

Starší pacienti

V klinických studiích s přípravkem Kyprolis byl celkově výskyt určitých nežádoucích účinků (včetně srdečních arytmií, srdečního selhání (viz bod 4.4), dušnosti, leukopenie a trombocytopenie) vyšší u pacientů ve věku ≥ 75 let v porovnání s pacienty do 75 let.

Ve studii 20160275 bylo 47 % z 308 pacientů, kteří dostávali KdD 20/56 mg/m^2 dvakrát týdně, ve věku ≥ 65 let. V rameni KdD této studie došlo k fatálním nežádoucím účinkům souvisejícím s léčbou u 6 % pacientů ve věku < 65 let a 14 % pacientů ve věku ≥ 65 let. V rameni Kd se tyto účinky vyskytly u 8 % pacientů ve věku < 65 let a 3 % pacientů ve věku ≥ 65 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V současné době není k dispozici dostatek informací k tomu, aby bylo možné vyvodit závěry o bezpečnosti vyšších dávek, než jsou dávky hodnocené v klinických studiích. Akutní nástup zimnice,

hypotenze, renální insuficience, trombocytopenie a lymfopenie byly hlášeny po chybně podané dávce 200 mg přípravku Kyprolis.

Není známo žádné specifické antidotum, které by bylo možné použít při předávkování karfilzomibem. V případě předávkování má být pacient sledován zejména z hlediska nežádoucích účinků přípravku Kyprolis uvedených v bodě 4.8.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XG02

Mechanismus účinku

Karfilzomib je tetrapeptidický epoxyketonový inhibitor proteazomu, který se selektivně a ireverzibilně váže na N-terminální aktivní místa obsahující threonin na 20S proteazomu, což je proteolytická jádrová částice uvnitř 26S proteazomu, a vykazuje malou až žádnou aktivitu proti ostatním třídám proteáz. Karfilzomib prokázal antiproliferativní a proapoptotickou aktivitu v předklinických modelech u hematologických nádorů. U zvířat karfilzomib inhiboval aktivitu proteazomu v krvi a tkáni a oddálil růst nádoru u modelů mnohočetného myelomu. V testech *in vitro* bylo zjištěno, že karfilzomib má minimální neurotoxicitu a minimální reakci na neproteazomální proteázy.

Farmakodynamické účinky

Intravenózní podání karfilzomibu mělo za následek supresi chymotrypsinu podobné aktivity proteazomu (CT-L) při měření v krvi za 1 hodinu po první dávce. Dávky ≥ 15 mg/m^2 trvale vyvolávaly (≥ 80 %) inhibici aktivity CT-L proteazomu. Podání karfilzomibu v dávce 20 mg/m^2 dále vedlo k inhibici podjednotek latentního membránového proteinu 2 (LMP2) imunoproteazomu v rozmezí 26 - 32 % a podjednotek podobných multikatalytickému endopeptidázovému komplexu 1 (MECL1) imunoproteazomu v rozmezí 41 - 49 %. Inhibice proteazomu se udržela po dobu ≥ 48 hodin po první dávce karfilzomibu v každém týdnu podání. Kombinace s lenalidomidem a dexamethasonem neovlivnila inhibici proteazomu.

Při vyšší dávce 56 mg/m^2 byla zaznamenána nejen větší inhibice CT-L podjednotek (≥ 90 %) ve srovnání s dávkou 15 až 20 mg/m^2, ale také větší inhibice jiných podjednotek proteazomu (LMP7, MECL1 a LMP2). Bylo zaznamenáno přibližně 8%, 23% a 34% zvýšení inhibice LMP7, MECL1 a LMP2 podjednotek při dávce 56 mg/m^2 oproti dávce 15 až 20 mg/m^2. Podobné inhibice karfilzomibem bylo dosaženo u 2-10minutové infuze a 30minutové infuze při 2 hladinách dávky (20 a 36 mg/m^2), které byly testovány.

Klinická účinnost a bezpečnost

Kyprolis v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem v léčbě pacientů s relapsem mnohočetného myelomu – studie PX-171-009 (ASPIRE)

Bezpečnost a účinnost přípravku Kyprolis byla hodnocena v randomizované (1:1), otevřené, multicentrické studii u 792 pacientů s relapsem mnohočetného myelomu, v níž byla hodnocena kombinace přípravku Kyprolis s lenalidomidem a dexamethasonem oproti kombinaci lenalidomidu a dexamethasonu.

Tato studie hodnotila přípravek Kyprolis v počáteční dávce 20 mg/m^2, která byla zvýšena na 27 mg/m^2 v 8. dni 1. cyklu, podávané dvakrát týdně po dobu 3 ze 4 týdnů jako 10minutová infuze. Léčba přípravkem Kyprolis byla podávána maximálně 18 cyklů, pokud nebyla ukončena dříve kvůli progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě. Podávání lenalidomidu a dexamethasonu mohlo pokračovat až do progrese nebo nepřijatelné toxicity.

Pacienti nebyli do studie zařazeni, pokud měli: clearance kreatininu < 50 ml/min., městnavé srdeční selhání třídy III až IV podle klasifikace NYHA nebo infarkt myokardu v posledních 4 měsících, progresi nemoci během léčby režimem na bázi bortezomibu, nebo progresi v prvních 3 měsících od zahájení léčby lenalidomidem a dexamethasonem, nebo progresi kdykoliv během léčby lenalidomidem a dexamethasonem, pokud to u subjektu byla poslední linie léčby. Kritéria pro zařazení do studie umožňovala, aby do této studie byla zařazena malá podskupina pacientů s myelomem refrakterním na bortezomib (n = 118) nebo lenalidomid (n = 57). Zařazení pacienti byli považováni za refrakterní k léčbě, pokud splnili některé z těchto 3 kritérií: neodpovídali (< minimální odpověď) na žádný režim; progrese během některého režimu; nebo progrese během 60 dní po dokončení některého režimu. Tato studie nehodnotila poměr přínosu a rizika v širší refrakterní populaci.

Stav nemoci a další výchozí charakteristické vlastnosti byly v obou ramenech obdobné, včetně věku (64 let, rozptyl 31-91 let), pohlaví (56 % pacientů byli muži), stavu ECOG (48 % pacientů se stavem 1), vysoce rizikových genetických mutací sestávajících z genetických podtypů t(4;14), t(14;16) nebo delece 17p u ≥ 60 % plazmatických buněk (13 %), genetických mutací s neznámým rizikem, které zahrnovaly subjekty s neshromážděnými nebo neanalyzovanými výsledky (47 %) a výchozího stadia nemoci III podle klasifikace ISS (20 %). Subjekty předtím dostaly 1 až 3 linie léčby (medián byl 2), včetně předchozí léčby bortezomibem (66 %), thalidomidem (44 %) a lenalidomidem (20 %).

Výsledky studie PX-171-009 jsou shrnuty v tabulce 7 a na obrázku 1 a 2.

Tabulka 7. Souhrn analýzy účinnosti ve studii PX-171-009 u pacientů s relapsem mnohočetného myelomu

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

KRd = Kyprolis, lenalidomid a dexamethason; Rd = lenalidomid a dexamethason; PFS = přežití bez progrese nemoci; HR = poměr rizik; CI = interval spolehlivosti; OS = celkové přežití; ORR = celkový výskyt odpovědi; sCR = striktní úplná odpověď; CR = úplná odpověď; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď; PR = částečná odpověď; IMWG = Mezinárodní pracovní skupina zabývající se problematikou mnohočetného myelomu; EBMT = Evropská společnost pro transplantace krvetvorných buněk

[a.] Podle určení Nezávislé hodnotící komise pomocí standardních objektivních kritérií IMWG/EBMT pro odpověď

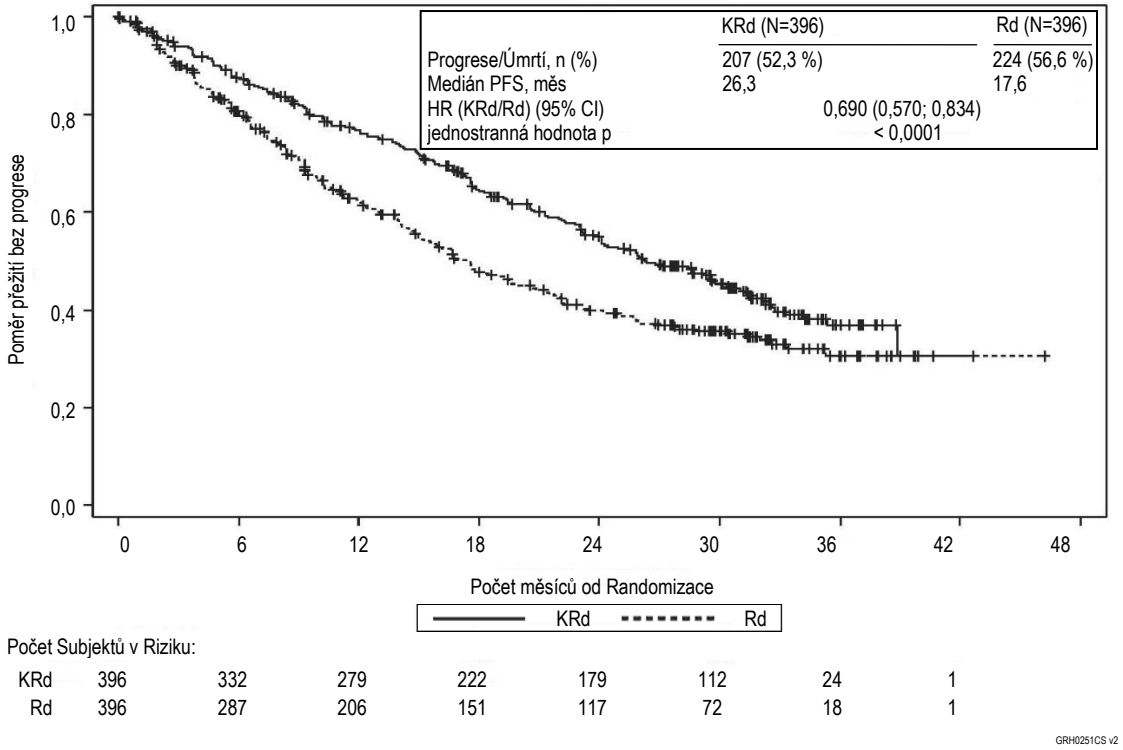
[b.] Statisticky významné

U pacientů v rameni s přípravkem Kyprolis, lenalidomidem a dexamethasonem (KRd) bylo prokázáno zlepšení přežití bez progrese nemoci (PFS) v porovnání s pacienty v rameni s lenalidomidem a dexamethasonem (Rd), (HR = 0,69 při jednostranné hodnotě p < 0,0001), což představuje 45% zlepšení PFS nebo 31% snížení rizika příhody stanoveného Nezávislou hodnotící komisí (IRC) na základě standardních objektivních kritérií pro odpověď na léčbu Mezinárodní pracovní skupiny

zabývající se problematikou mnohočetného myelomu (IMWG)/Evropské skupiny pro transplantace krvetvorných buněk (EBMT).

Přínos pro PFS v KRd rameni byl také pozorován ve všech podskupinách, včetně pacientů ve věku ≥ 75 let (n = 96), pacientů s vysoce rizikovými genetickými mutacemi (n = 100) nebo genetickými mutacemi o neznámém riziku (n = 375) a pacientů s výchozí clearance kreatininu 30 - < 50 ml/min (n = 56).

Obr. 1. Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci u pacientů s relapsem mnohočetného myelomu[a]



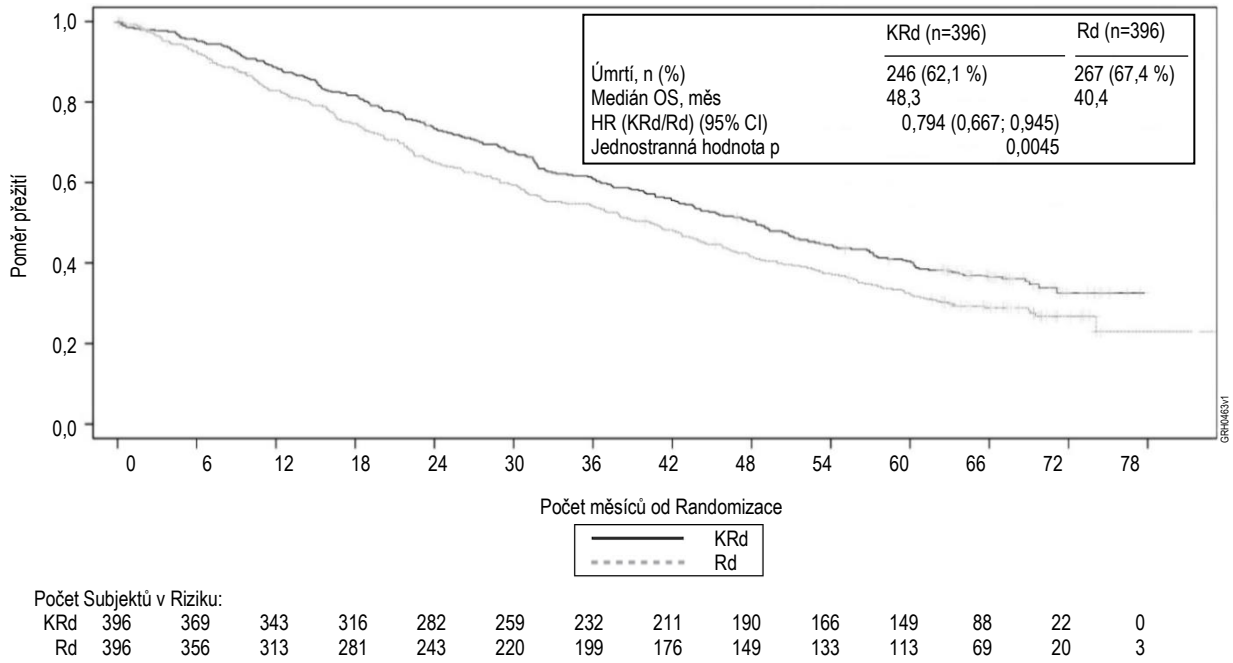
KRd = Kyprolis, lenalidomid a dexamethason; Rd = lenalidomid a dexamethason; PFS = přežití bez progrese nemoci; HR = poměr rizik; CI = interval spolehlivosti; IMWG = Mezinárodní pracovní skupina zabývající se problematikou mnohočetného myelomu; EBMT = Evropská skupina pro transplantace krvetvorných buněk; měs = měsíce

Poznámka: Výsledné parametry odpovědi a PD byly stanoveny pomocí standardních objektivních kritérií odpovědi na léčbu IMWG/EBMT.

[a.] Studie PX-171-009

Předem plánovaná analýza celkového přežití (OS) byla provedena po 246 úmrtích v rameni KRd a 267 úmrtích v rameni Rd. Průměrná doba sledování byla přibližně 67 měsíců. Statisticky významná výhoda u OS byla pozorována u pacientů v rameni KRd ve srovnání s pacienty v rameni Rd. Pacienti v rameni KRd měli 21% snížení rizika úmrtí ve srovnání s pacienty v rameni Rd (HR = 0,79; 95% CI: 0,67; 0,95, hodnota p = 0,0045). Medián OS se zlepšil o 7,9 měsíců u pacientů v rameni KRd ve srovnání s pacienty v rameni Rd (viz tabulka 7 a obrázek 2).

Obr. 2. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití u pacientů s relapsem mnohočetného myelomu[a]



Počet Subjektů v Riziku:

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

KRd = Kyprolis, lenalidomid a dexamethason; Rd = lenalidomid a dexamethason; OS = celkové přežití; HR = poměr rizik; CI = interval spolehlivosti; měs = měsíce

[a.] Studie PX-171-009

Pacienti léčeni KRd uváděli lepší celkový zdravotní stav s vyšším skóre celkového zdravotního stavu/kvality života (QoL) v porovnání s léčbou Rd po 18 cyklech léčby (jednostranná hodnota p = 0,0001 neupravená pro multiplicitu) měřený pomocí dotazníku EORTC QLQ-C30, což je nástroj validovaný u mnohočetného myelomu.

Kyprolis v kombinaci s dexamethasonem k léčbě pacientů s relabujícím mnohočetným myelomem – studie 2011-003 (ENDEAVOR)

Bezpečnost a účinnost přípravku Kyprolis byla hodnocena v randomizované otevřené multicentrické studii fáze 3 s přípravkem Kyprolis a dexamethasonem (Kd) versus bortezomib s dexamethasonem (Vd). Celkem bylo zařazeno a randomizováno celkem 929 pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří měli 1-3 předchozí linie léčby (464 v rameni Kd; 465 v rameni Vd).

Tato studie hodnotila Kyprolis v počáteční dávce 20 mg/m^2, která byla zvýšena na 56 mg/m^2 v 8. dni 1. cyklu, podávané dvakrát týdně po dobu 3 ze 4 týdnů jako 30minutová infuze až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Pacienti randomizovaní do Vd ramena mohli dostávat bortezomib buď intravenózně (n = 108) nebo subkutánně (n = 357). Pacienti nebyli zařazeni do studie, pokud měli: clearance kreatininu < 15 ml/min, městnavé srdeční selhání NYHA III až IV, infarkt myokardu v posledních 4 měsících nebo ejekční frakci levé síně (LVEF) < 40 %. Do studie mohli být zařazeni pacienti s předchozí léčbou karfilzomibem (n = 3) nebo bortezomibem (n = 502), pokud měli alespoň parciální odpověď (PR) na předchozí léčbu inhibitorem proteazomu, léčba proteazomovým inhibitorem nebyla přerušena z důvodu toxicity a měli alespoň 6měsíční interval bez léčby od poslední dávky inhibitoru proteazomu.

Demografické a vstupní charakteristiky ve studii 2011-003 byly vyvážené mezi oběma rameny, zahrnovaly předchozí léčbu bortezomibem (54 %), předchozí léčbu lenalidomidem (38 %), pacienty refrakterní na lenalidomid (25 %), věk (65 let, rozmezí 30-89 let), pohlaví (51 % mužů), ECOG výkonnostní stav (45 % s výkonnostním stavem 1), vysoce rizikové genetické mutace – zahrnující

genetické podtypy t(4;14) nebo t(14;16) v 10 % nebo více kontrolovaných plazmatických buněk, nebo deleci 17p ve ≥ 20 % plazmatických buněk (23 %), neznámé riziko genetických mutací – zahrnující subjekty, u kterých nebyly výsledky shromažďovány nebo analyzovány (9 %) a vstupní onemocnění ISS stupně III (24 %).

Výsledky studie 2011-003 jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8. Shrnutí analýzy účinnosti ve studii 2011-003 s relabujícím mnohočetným myelomem

	Kd rameno (n = 464)	**Vd rameno (n = 465)**
PFS medián v měsících (95% CI)[a]	18,7 (15,6; NE)	9,4 (8,4; 10,4)
HR (95% CI); jednostranná hodnota p[b]	0,533 (0,44; 0;65); < 0,0001	
Celkové přežití medián v měsících (95% CI)	47,6 (42,5; NE)	40,0 (32,6; 42,3)
HR (95% CI); jednostranná hodnota p[b]	0,791 (0,65; 0,96); 0,010	
ORR n (%)[a, c]	357 (76,9)	291 (62,6)
≥ CR[d]	58 (12,5)	29 (6,2)
≥ VGPR[e]	252 (54,3)	133 (28,6)
95% CI ORR	72,8; 80,7	58,0; 67,0
Jednostranná hodnota p[b]	< 0,0001	

Kd = Kyprolis plus dexamethason; Vd = bortezomib plus dexamethason; CI = interval spolehlivosti; NE = nehodnotitelné; HR = poměr rizik; ORR = celkový výskyt odpovědí; CR = kompletní odpověď; VGPR = velmi dobrá parciální odpověď

[a.] Tyto cílové parametry byly stanoveny Nezávislou hodnotící komisí

[b.] Statisticky signifikantní

[c.] Celková odpověď byla definována jako dosažení nejlepší celkové odpovědi v podobě PR, VGPR, CR nebo sCR.

[d.] Statisticky signifikantní, jednostranná hodnota p = 0,0005

[e.] Statisticky signifikantní, jednostranná hodnota p = 0,0001

Studie ukázala významné zlepšení PFS u pacientů v Kd rameni oproti pacientům v rameni Vd (HR: 0,53, 95% CI: 0,44-0,65 [hodnota p < 0,0001]) (viz obrázek 3).

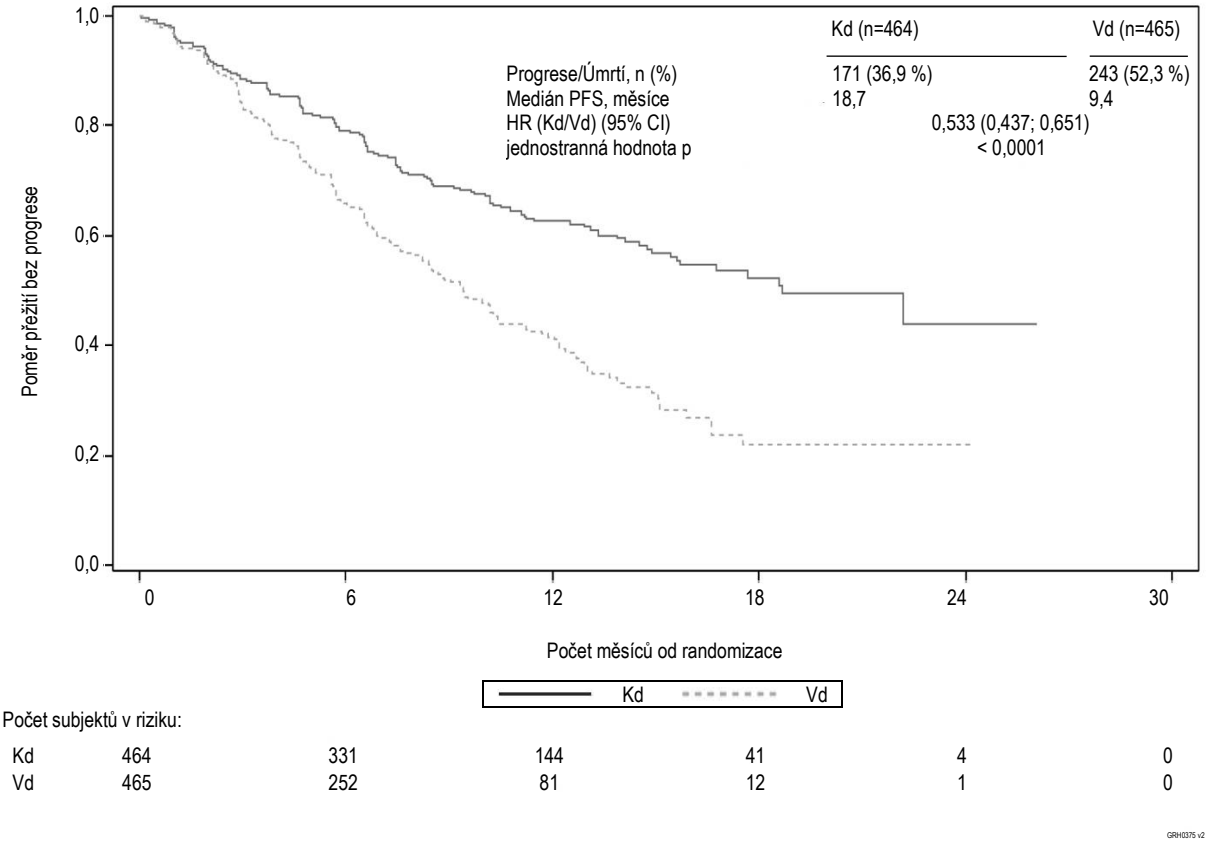
Podobné výsledky PFS byly pozorovány u pacientů, kteří měli předchozí léčbu bortezomibem (HR 0,56; 95% CI: 0,44-0,73) i u pacientů bez předchozí léčby bortezomibem (HR 0,48; 95% CI: 0,36-0,66).

Zlepšení PFS u Kd bylo pozorováno stejně ve všech podskupinách včetně pacientů ≥ 75 let (n = 143), pacientů s vysokým rizikem genetických mutací (n = 210) a pacientů se vstupní clearance kreatininu 30 - < 50 ml/min (n = 128).

U pacientů s předchozí léčbou bortezomibem (54 %) byl medián PFS 15,6 měsíce v Kd rameni vs. 8,1 měsíce v rameni Vd (HR = 0,56; 95% CI: = 0,44; 0,73), ORR 71,2 % versus 60,3 %.

U pacientů s předchozí léčbou lenalidomidem (38 %) byl medián PFS 12,9 měsíce v rameni Kd vs. 7,3 měsíce v rameni Vd (HR = 0,69; 95% CI: 0,52; 0,92), ORR 70,1 % versus 59,3 %. U pacientů refrakterních k lenalidomidu (25 %) byl medián PFS 8,6 měsíce v Kd rameni vs. 6,6 měsíce v rameni Vd (HR = 0,80; 95% CI: 0,57; 1,11), ORR 61,9 % versus 54,9 %.

Obr. 3. Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese onemocnění dle IRC (intent-to-treat populace) ve studii 2011-003



Počet subjektů v riziku:

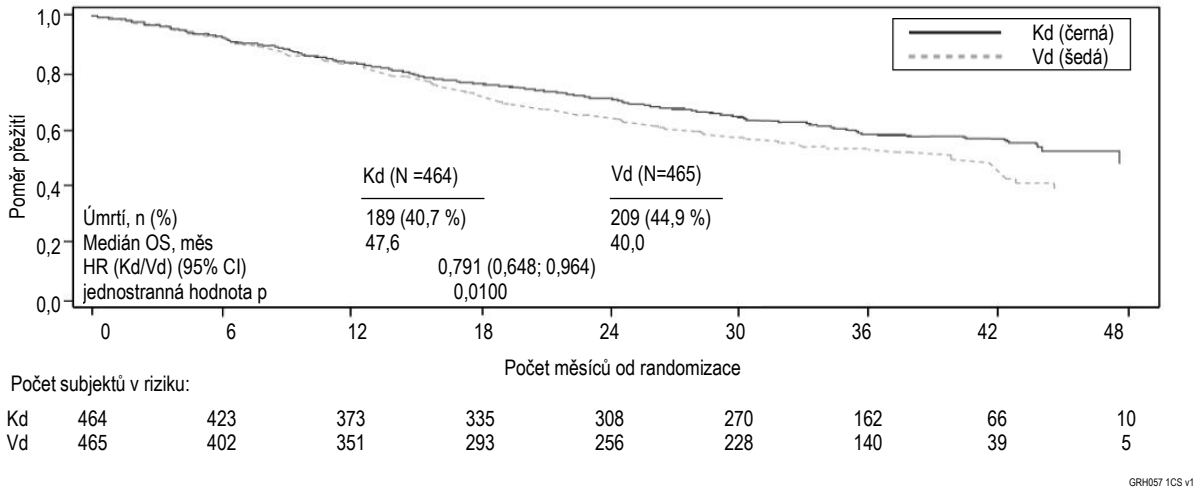
Kd	464	331	144	41	4	0
Vd	465	252	81	12	1	0

GRH0375 v2

Kd = Kyprolis plus dexamethason; Vd = bortezomib plus dexamethason; PFS = přežití bez progrese onemocnění; HR = poměr rizik; CI = interval spolehlivosti

Předem plánovaná druhá průběžná analýza OS byla provedena po 189 úmrtích v rameni Kd a 209 úmrtích v rameni Vd. V době analýzy bylo zaznamenáno 80 % cílových událostí. Medián doby sledování byl přibližně 37 měsíců. Statisticky významná výhoda v OS byla pozorována u pacientů v rameni Kd ve srovnání s pacienty v rameni Vd (HR = 0,791, 95% CI: 0,65; 0,96, hodnota p = 0,010) (viz obrázek 4).

Obr. 4. Kaplanova-Meierova křivka analýzy celkového přežití s relabujícím mnohočetným myelomem ve studii 2011-003



Kd = Kyprolis plus dexamethason; Vd = bortezomib plus dexamethason; OS = celkové přežití; měs = měsíce; HR = poměr rizik; CI = interval spolehlivosti

Kyprolis v kombinaci s daratumumabem a dexamethasonem v léčbě pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem – studie 20160275 (CANDOR)

Bezpečnost a účinnost přípravku Kyprolis byla hodnocena v randomizované otevřené multicentrické studii fáze 3, s hodnocením superiority, s přípravkem Kyprolis a daratumumabem plus dexamethasonem (KdD) versus přípravek Kyprolis s dexamethasonem (Kd). Celkem bylo zařazeno a randomizováno 466 pacientů v poměru 2 : 1 s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili 1 až 3 předchozí linie léčby (312 v rameni KdD a 154 v rameni Kd).

V rameni KdD a Kd se hodnotil přípravek Kyprolis v počáteční dávce 20 mg/m^2, která byla zvýšena na 56 mg/m^2 v 8. dni 1. cyklu, podávané dvakrát týdně po dobu 3 ze 4 týdnů jako 30minutová infuze.

Ze studie byli vyloučení pacienti, kteří měli následující: známé středně těžké nebo těžké perzistující astma za poslední 2 roky, známou chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN) s FEV1 < 50 % předpokládaného normálu, aktivní městnavé srdeční selhání.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky byly obecně v obou ramenech konzistentní, včetně pohlaví (57,5 % mužů), rasy (78,5 % subjektů bílé rasy), věku (64 let, rozmezí 29–84 let), předchozí léčby bortezomibem (90 %), refrakternosti na bortezomib (29 %), vysoce rizikové genetické mutace tvořené genetickými podtypy t(4; 14), t(14; 16), nebo delece 17p (16 %) a neznámých rizikových genetických mutací, které zahrnovaly subjekty, u nichž výsledky nebyly hotové, byly neúspěšné nebo v nedostatečném množství (51 %). Menší podíl subjektů byl ve věku ≥ 75 let ve skupině KdD (9,0 %) oproti skupině Kd (14,3 %). Subjekty měly medián (rozmezí) 2,0 (1 až 4) předchozích linií léčby. Vyšší procento subjektů podstoupilo předchozí transplantaci ve skupině KdD (62,5 %) ve srovnání se skupinou Kd (48,7 %). Pouze 1 pacient ve skupině KdD obdržel předchozí monoklonální protilátkovou terapii anti-CD38.

Výsledky primární analýzy studie 20160275 jsou shrnuty v tabulce 9 a na obrázcích 5 a 6.

Tabulka 9. Shrnutí účinnosti ve studii 20160275 v primární analýze

	Rameno KdD (n = 312)	**Rameno Kd (n = 154)**
PFS medián v měsících (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	15,8 (12,1; NE)
HR (95% CI); jednostranná hodnota p[b]	0,630 (0,464; 0,854); 0,0014	

	Rameno KdD (n = 312)	**Rameno Kd (n = 154)**
ORR (%) (95% CI)[a, c]	84,3 (79,8; 88,1)	74,7 (67,0; 81,3)
Kategorie odpovědi, n(%)		
N s odpovědí	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)
Poměr šancí	1,925 (1,184; 3,129)	
Jednostranná hodnota p[b]	0,0040	
MRD[-]CR ve 12. měsíci	12,5 (9,0; 16,7)	1,3 (0,2; 4,6)
Poměr šancí	11,329 (2,703; 47,476)	
Jednostranná hodnota p[b]	< 0,0001	

KdD = Kyprolis plus dexamethason a daratumumab; Kd = Kyprolis plus dexamethason; CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout; HR = poměr rizik; ORR = celkový výskyt odpovědí; CR = kompletní odpověď; VGPR = velmi dobrá parciální odpověď; MRD[-]CR = kompletní odpověď, minimální reziduální nemoc negativní (nebo žádná)

[a.] Tyto cílové parametry byly stanoveny Nezávislou hodnotící komisí za použití kritérií pro hodnocení odpovědi mezinárodní pracovní skupiny IMWG.

[b.] Statisticky signifikantní

[c.] Celková odpověď byla definována jako dosažení nejlepší celkové odpovědi v podobě PR, VGPR, CR nebo lepší.

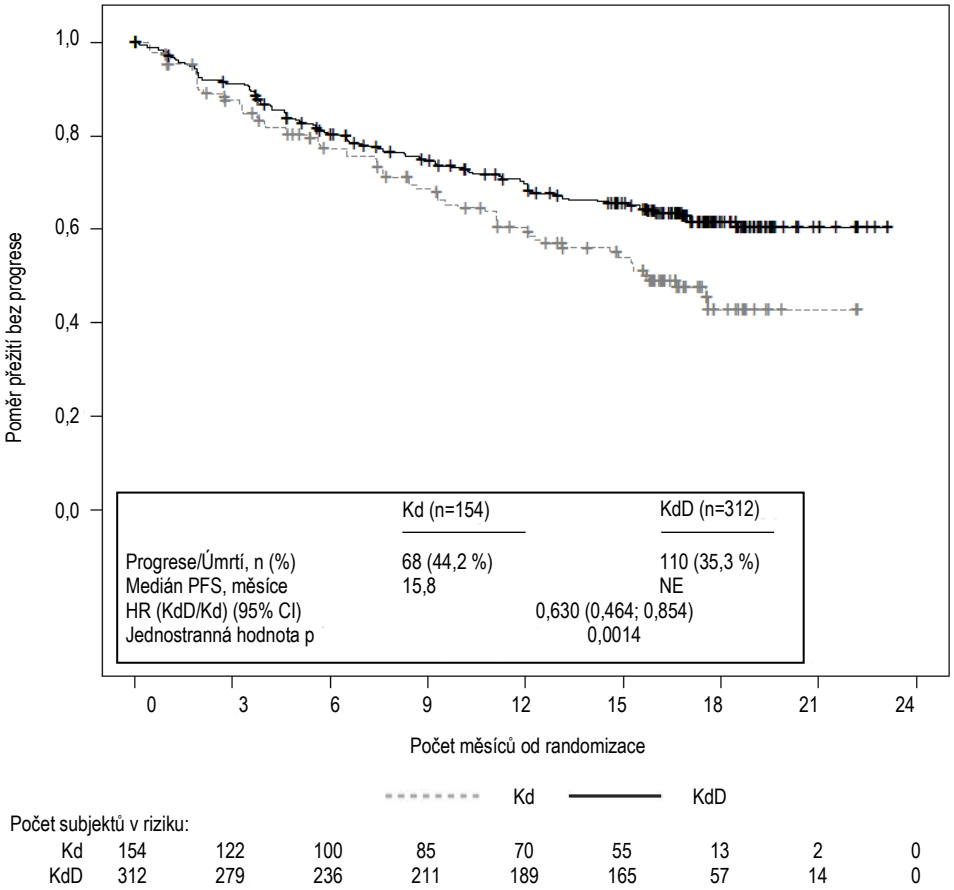
Uzávěr údajů pro primární analýzu: 14. července 2019

V době primární analýzy PFS prokázala studie zlepšení PFS v rameni KdD ve srovnání s ramenem Kd (poměr rizik [HR] = 0,630; 95% CI: 0,464; 0,854; p = 0,0014), což představuje 37% snížení rizika progrese onemocnění nebo úmrtí u pacientů léčených KdD. Medián PFS nebyl pro rameno KdD odhadnutelný a v rameni Kd byl 15,8 měsíce.

U pacientů s předchozí léčbou lenalidomidem (42,3 %) byl medián PFS nehodnotitelný v rameni KdD vs. 12,1 měsíce v rameni Kd (HR = 0,52; 95% CI: 0,34; 0,80), ORR byl 78,9 % oproti 74,3 % (OR = 1,29, 95% CI: 0,65; 2,54) a výskyt MRD[-]CR po 12 měsících byl 11,4 % oproti 0,0 % (OR = NE, 95% CI: NE, NE). U pacientů refrakterních vůči lenalidomidu (33 %) byl medián PFS nehodnotitelný v KdD rameni versus 11,1 měsíce v rameni Kd (HR = 0,45; 95% CI: 0,28; 0,74), ORR 79,8 % versus 72,7% (OR = 1,48, 95% CI: 0,69, 3,20) a MRD[-]CR ve 12. měsíci 13,1 % versus 0,0 % (OR = NE, 95% CI: NE, NE).

U starších pacientů (≥ 75 let) jsou k dispozici jen omezené údaje. Do studie 20160275 bylo zařazeno celkem 43 pacientů ve věku nad 75 let (25 pacientů ve skupině KdD a 18 pacientů ve skupině Kd). HR 1,459 (95% CI: 0,504, 4,223) byl pozorován u PFS. Riziko fatálních nežádoucích účinků spojených s léčbou bylo vyšší u subjektů ve věku ≥ 65 let (viz bod 4.8). KdD má být používán s opatrností u pacientů ≥ 75 let po pečlivém individuálním zvážení poměru možného přínosu/rizika.

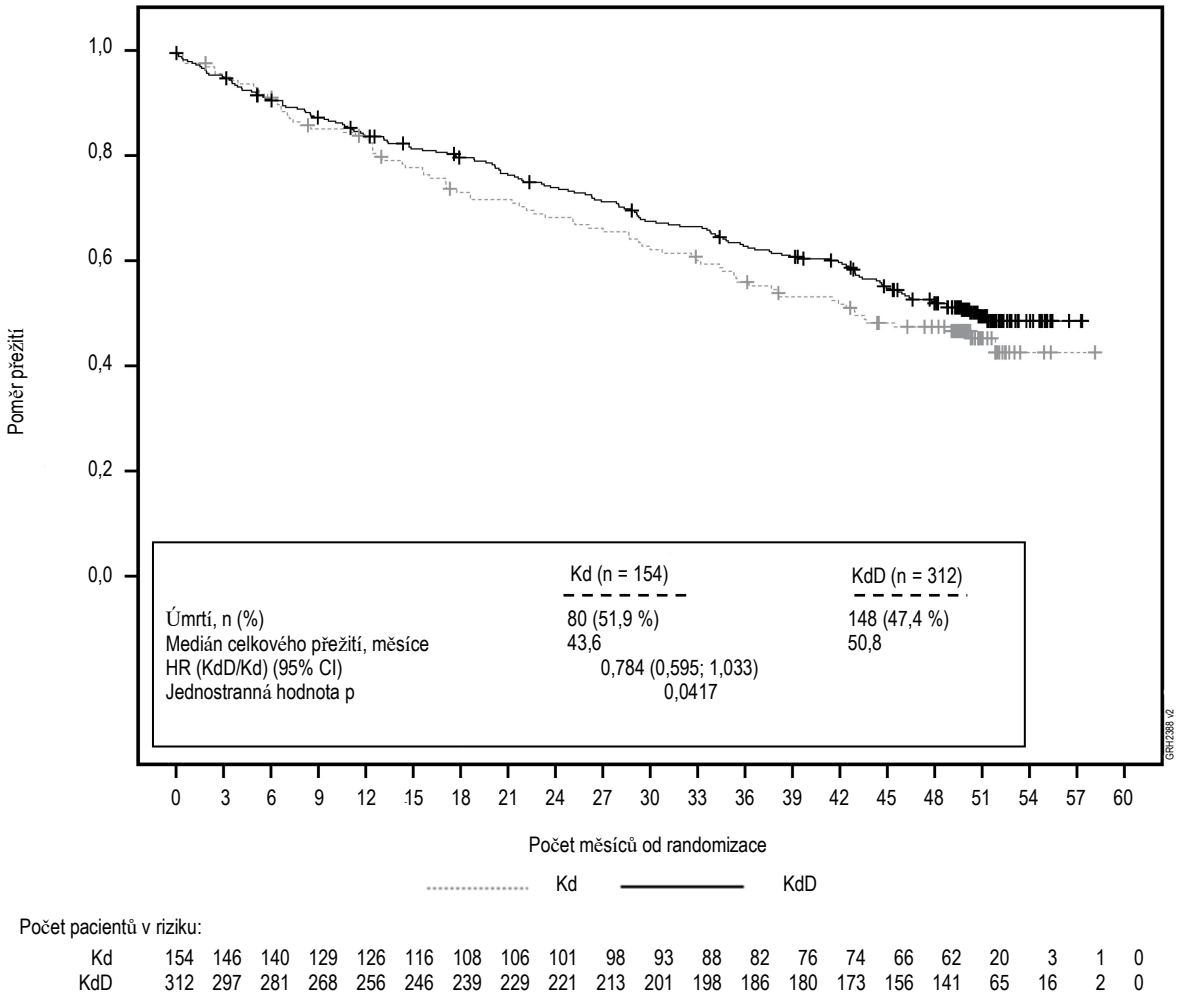
Obr. 5. Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese onemocnění dle IRC (intent-to-treat populace) ve studii 20160275



ORR byl u pacientů v ramenu KdD 84,3 % a v ramenu Kd 74,7 % (viz tabulka 9). Medián trvání odpovědi byl pro rameno KdD neodhadnutelný a pro rameno Kd 16,6 měsíců (13,9, NE). Medián času do odpovědi byl 1,0 (1, 14) měsíců pro rameno KdD a 1,0 (1, 10) měsíců pro rameno Kd.

V době celkové analýzy zemřelo 148 pacientů (47,4 %) ve skupině KdD a 80 pacientů (51,9 %) ve skupině Kd. Medián OS (95% CI) byl 50,8 (44,7; NE) měsíce ve skupině KdD a 43,6 (35,3; NE) měsíce ve skupině Kd, přičemž HR (KdD/Kd) bylo 0,784 (95% CI: 0,595; 1,033; jednostranná hodnota p = 0,0417). Tato jednostranná hodnota p nesplnila úroveň statistické významnosti 0,021 pro celkovou analýzu. Medián doby sledování byl 50,6 měsíce ve skupině KdD a 50,1 měsíce ve skupině Kd.

Obr. 6. Kaplanova-Meierova křivka analýzy celkového přežití ve studii 20160275



Počet pacientů v riziku:

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

Monoterapie přípravkem Kyprolis u pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem

Další klinické zkušenosti byly získány při monoterapii přípravkem Kyprolis u pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem. Studie PX-171-011 byla otevřená randomizovaná studie fáze 3 (n = 315; požadované byly ≥ 3 předchozí terapie). Pacienti zařazení do studie PX-171-011 byli více předléčeni a s nižší funkcí orgánů a kostní dřeně v porovnání s pacienty zařazenými do studie PX-171-009. Ve studii PX-171-011 byla hodnocena monoterapie přípravkem Kyprolis v porovnání s kontrolním ramenem (kortikosteroidy a cyklofosfamid). Studie nesplnila svůj primární cílový parametr účinnosti, který měl prokázat superioritu monoterapie přípravkem Kyprolis oproti rameni s aktivní kontrolou z hlediska celkového přežití (HR = 0,975 [95% CI: 0,760, 1,249]). Studie PX-171-003 A1 byla studie fáze 2 s jedním ramenem (n = 266; požadováno bylo vystavení ≥ 2 předchozím léčbám), která splnila primární cílový parametr účinnosti IRC-hodnoceného ORR (22,9 %).

Elektrofyziologie srdce

Hodnocení možných vlivů karfilzomibu na srdeční funkci bylo provedeno analýzou trojího EKG u 154 pacientů s pokročilými malignitami, včetně monohočetného myelomu, pomocí centrálního zaslepeného odečítání. Vliv karfilzomibu na srdeční repolarizaci používající QT interval s korekcí dle Fridericii (QTcF interval) a analýza vztahu koncentrace-QTc neukázala žádný jasný projev jakéhokoliv účinku závislého na dávce. Horní hranice jednostranného 95% intervalu spolehlivosti (CI) pro předpokládaný efekt na QTcF pro hodnoty C_{max} byla 4,8 ms. S korekcí dle Bazetta (QTcB interval) byla horní hranice jednostranného 95% intervalu spolehlivosti (CI) pro předpokládaný efekt na QTcB pro hodnoty C_{max} 5,9 ms.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Kyprolis u všech podskupin pediatrické populace s mnohočetným myelomem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Bezpečnost a účinnost karfilzomibu v kombinaci s chemoterapií byly hodnoceny, ale nebyly prokázány v otevřeném, multicentrickém klinickém hodnocení fáze 2 s jedním ramenem (studie 20140106) u pediatrických pacientů ve věku od 1 roku do méně než 18 let (a u dospělých mladších 21 let) s relabující nebo refrakterní akutní lymfoblastickou leukemií (ALL) z B-buněk, kteří již dříve podstoupili imunoterapii cílenou na B-buňky, nebo s relabující nebo refrakterní ALL z T-buněk, ve srovnání s externí kontrolní skupinou (vybranou ze studie 20180065).

Celkem 105 pacientů dostalo alespoň jednu dávku karfilzomibu (61 pacientů s leukemií z B-buněk a 44 pacientů s leukemií z T-buněk). Z léčených pacientů dokončilo léčbu karfilzomibem 64 pacientů (37 s leukemií z B-buněk a 27 s leukemií z T-buněk) a studii dokončilo 32 pacientů (19 s leukemií z B-buněk a 13 s leukemií z T-buněk). Primárním cílovým parametrem účinnosti byla kompletní remise, hodnocená podle podílu pacientů, jejichž nejlepší odpovědí byla CR na konci indukční léčby. Externí kontrolní rameno zahrnovalo 80 pacientů s leukemií z B-buněk a 60 pacientů s leukemií z T-buněk. Po úpravě pomocí vážení na základě propensity skóre byla efektivní velikost vzorku 59,3 pacienta s leukemií z B-buněk a 44,6 pacienta s leukemií z T-buněk v externím kontrolním rameni. U pacientů s leukemií z B-buněk byla míra kompletní remise (CR) 14,8 % v rameni s karfilzomibem v kombinaci s vinkristinem, dexamethasonem, PEG-asparaginázou a doxorubicinem (CFZ VXLD) a 7,8 % v externím kontrolním rameni. Odpovídající poměr šancí (OR) (95% interval spolehlivosti (CI)) byl 2,039 (0,543; 7,658) při srovnání ramene s CFZ VXLD s externím kontrolním ramenem. U pacientů s leukemií z T-buněk byla míra CR 13,6 % v rameni s CFZ VXLD a 9,1 % v externím kontrolním rameni. Odpovídající OR (95% CI) byl 1,580 (0,470; 5,308) při srovnání ramene s CFZ VXLD s externím kontrolním ramenem. Tento primární cílový parametr neprokázal statisticky významnou superioritu karfilzomibu v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s externím kontrolním ramenem u žádného z fenotypů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální koncentrace C_{max} po 2 až 10 minut trvající intravenózní infuzi dávky 27 mg/m^2 byla 4 232 ng/ml a plocha pod křivkou plazmatických koncentrací AUC byla 379 ng•hod/ml. Po opakovaných dávkách přípravku Kyprolis 15 a 20 mg/m^2 byla systémová expozice (AUC) a poločas obdobné 1. a 15. nebo 16. den prvního cyklu, což naznačuje, že nedochází k systémové akumulaci karfilzomibu. Při dávkách mezi 20 a 56 mg/m^2 byl pozorován vzestup expozice závislý na dávce.

Třicetiminutová infuze vedla k obdobnému poločasu a AUC, ale k 2-3krát nižší C_{max} v porovnání s 2-10minutovou infuzí stejné dávky. Po 30minutové infuzi dávky 56 mg/m^2 byla AUC (948 ng•hod/ml) zhruba 2,5násobek oproti AUC pozorované u dávky 27 mg/m^2 a C_{max} (2 079 ng/ml) byla nižší ve srovnání s dávkou 27 mg/m^2 podanou v 2-10minutové infuzi.

Distribuce

Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu dávky karfilzomibu 20 mg/m^2 byl 28 l. Při testování *in vitro* byla vazba karfilzomibu na plazmatické bílkoviny člověka průměrně 97% v rozmezí koncentrací 0,4 - 4 µmol.

Biotransformace

Karfilzomib se rychle a výrazně metabolizuje. Hlavními metabolity naměřenými v lidské plazmě a moči a vytvořenými *in vitro* lidskými hepatocyty, byly bílkovinné fragmenty a diol karfilzomibu, což

ukazuje na to, že hlavními metabolickými cestami jsou štěpení peptidázy a hydrolýza epoxidu. V celkovém metabolismu karfilzomibu hrají mechanismy zprostředkované cytochromem P450 pouze malou roli. Metabolity nemají žádnou známou biologickou aktivitu.

Eliminace

Po intravenózním podání dávek ≥ 15 mg/m^2 byl karfilzomib rychle odstraněn ze systémového oběhu s poločasem ≤ 1 hodina 1. den prvního cyklu. Systémová clearance se pohybovala mezi 151-263 l/h a předčila průtok krve v játrech, což naznačuje, že karfilzomib se z větší části vylučuje extrahepatálně. Karfilzomib se eliminuje primárně metabolicky s následným vylučováním metabolitů močí.

Zvláštní populace pacientů

Analýzy populačních farmakokinetických dat naznačují, že není přítomný vliv věku, pohlaví nebo rasy na farmakokinetiku karfilzomibu.

Pediatrická populace

Farmakokinetika karfilzomibu byla hodnocena ve studii 20140106; získané farmakokinetické údaje však byly příliš omezené na to, aby bylo možné spolehlivě charakterizovat expozici u pediatrické populace, viz body 4.2 a 5.1.

Proto nelze učinit žádné závěry týkající se farmakokinetiky karfilzomibu v této populaci.

Porucha funkce jater

Farmakokinetická studie hodnotila 33 pacientů s relabujícími nebo progresivními malignitami v pokročilém stadiu (solidní nádory; n = 31 nebo hematologické malignity; n = 2), kteří měli normální funkci jater (bilirubin ≤ horní hranice normálních hodnot [ULN]; aspartátaminotransferáza [AST] ≤ ULN, n = 10), lehkou poruchu funkce jater (bilirubin > 1-1,5 × ULN nebo AST > ULN, ale bilirubin ≤ ULN, n = 14) nebo středně těžkou poruchu funkce jater (bilirubin > 1,5-3 × ULN; jakákoliv hodnota AST, n = 9). Farmakokinetika karfilzomibu nebyla zkoumána u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (bilirubin > 3 × ULN a jakákoliv hodnota AST). Kyprolis v monoterapii byl podáván intravenózně po dobu 30 minut v dávce 20 mg/m^2 1. a 2. den a v dávce 27 mg/m^2 8., 9., 15. a 16. den 1. cyklu. Když byla tato dávka tolerována, pacienti dostávali od 2. cyklu dávku 56 mg/m^2. Stav funkce jater na začátku léčby neměl výrazný vliv na celkovou systémovou expozici (AUC_{last}) karfilzomibu po podání jedné dávky nebo opakovaných dávek (poměr geometrických průměrů v AUC_{last} u dávky 27 mg/m^2 16. den 1. cyklu u lehké a středně těžké poruchy funkce jater oproti normální funkci jater byl 144,4 % a 126,1 %, resp., a u dávky 56 mg/m^2 1. den 2. cyklu byl 144,7 % a 121,1 %). U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater na začátku léčby, kteří měli všichni solidní nádory, byl však výskyt abnormalit funkce jater, nežádoucích účinků ≥ stupně 3 a závažných nežádoucích účinků vyšší v porovnání s pacienty s normální funkcí jater (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika karfilzomibu byla zkoumána ve dvou studiích zaměřených na poruchu funkce ledvin.

První studie byla provedena s 50 pacienty s mnohočetným myelomem s normální funkcí ledvin (CrCl > 80 ml/min, n = 12), lehkou (CrCl 50-80 ml/min, n = 12), středně těžkou (CrCl 30-49 ml/min, n = 10) a těžkou (CrCl < 30 ml/min, n = 8) poruchou funkce ledvin a s dlouhodobě dialyzovanými pacienty (n = 8). Kyprolis v monoterapii byl podáván intravenózně po dobu 2 až 10 minut v dávkách do 20 mg/m^2. Farmakokinetické údaje byly sbírány od pacientů po podání dávky 15 mg/m^2 v 1. cyklu a dávky 20 mg/m^2 v 2. cyklu. Druhá studie byla provedena s 23 pacienty s relabujícím mnohočetným myelomem s clearance kreatininu ≥ 75 ml/min (n = 13) a pacienty v terminálním stadiu poruchy funkce ledvin (end stage renal disease, ESRD) vyžadujícími dialýzu (n = 10). Farmakokinetické údaje byly sbírány od pacientů po podání dávky 27 mg/m^2 formou 30minutové infuze 16. den 1. cyklu a po podání dávky 56 mg/m^2 1. den 2. cyklu.

Výsledky z obou studií ukázaly, že stav funkce ledvin neměl výrazný vliv na expozici karfilzomibu po podání jedné dávky nebo opakovaných dávek. Poměr geometrických průměrů v AUC_{last} u dávky 15 mg/m^2 1. den 1. cyklu pro lehkou, středně těžkou a těžkou poruchu funkce ledvin a dlouhodobou dialýzu oproti normální funkci ledvin byl 124,36 %, 111,07 %, 84,73 % a 121,72 %, resp. Poměry geometrických průměrů v AUC_{last} u dávky 27 mg/m^2 16. den 1. cyklu a u dávky 56 mg/m^2 1. den 2. cyklu u ESRD oproti normální funkci ledvin byly 139,72 % a 132,75 %, resp. V první studii byl metabolit M14, peptidový fragment a nejhojněji cirkulující metabolit, zvýšen 2- a 3násobně u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin, v uvedeném pořadí, a 7krát u pacientů vyžadujících dialýzu (na základě AUC_{last}). Ve druhé studii byly expozice M14 vyšší (přibližně 4krát) u pacientů s ESRD než u pacientů s normální funkcí ledvin. Tento metabolit nemá žádné známé biologické aktivity. Závažné nežádoucí účinky související se zhoršením funkce ledvin byly častější u pacientů s poruchou funkce ledvin na začátku léčby (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karfilzomib byl klastogenní v *in vitro* testu chromozomálních aberací na lymfocytech periferní krve. Karfilzomib nebyl mutagenní v (Amesově) *in vitro* testu bakteriální reverzní mutace a nebyl klastogenní v *in vivo* analýze mikrojader kostní dřeně myší.

U opic, kterým byl podán jednorázový bolus intravenózní dávky 3 mg/kg karfilzomibu (což odpovídá 36 mg/m^2 a je obdobné doporučené dávce u člověka 27 mg/m^2 na základě BSA), byla pozorována hypotenze, zvýšená srdeční frekvence a zvýšené hladiny troponinu-T v séru. Opakované intravenózní bolusy karfilzomibu v dávce ≥ 2 mg/kg/dávka potkanům a v dávce 2 mg/kg/dávka opicím v podobném dávkovacím schématu jako při klinickém použití způsobily mortalitu vyvolanou toxicitou na kardiovaskulární systém (srdeční selhání, srdeční fibróza, hromadění perikardiální tekutiny, srdeční krvácení/degenerace), gastrointestinální systém (nekróza/krvácení), renální systém (glomerulonefropatie, tubulární nekróza, dysfunkce) a plicní systém (krvácení/zánět). Dávka 2 mg/kg/dávka u potkanů představuje přibližně polovinu doporučené dávky u člověka (27 mg/m^2) na základě BSA. Nejvyšší nezávažná toxická dávka 0,5 mg/kg u opic vedla k intersticiálnímu zánětu ledvin spolu s mírnou glomerulopatií a mírným srdečním zánětem. Tyto nálezy byly hlášeny v dávce 6 mg/m^2, což je dávka nižší než doporučená dávka u člověka (27 mg/m^2).

Studie fertility s karfilzomibem se neprováděly. Nebyly zaznamenány žádné účinky na reprodukční tkáně během 28denních studií toxicity s podáním opakované dávky potkanům a opicím nebo ve studiích chronické toxicity trvajících 6 měsíců u potkanů a 9 měsíců u opic. Karfilzomib způsobil embryofetální toxicitu u březích samic králíků v dávkách, které byly nižší než u pacientů léčených doporučenou dávkou. Karfilzomib podávaný březím samicím potkanů v období organogeneze nebyl teratogenní v dávkách do 2 mg/kg/den, což je přibližně polovina z doporučené dávky 27 mg/m^2 u člověka na základě BSA.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl sulfobutoxybetadexu
Kyselina citronová (E 330)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

Kyprolis prášek pro infuzní roztok se nesmí mísit s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

6.3 Doba použitelnosti

Injekční lahvička s práškem (neotevřená)

3 roky.

Rekonstituovaný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaných roztoků v injekční lahvičce, stříkačce nebo intravenózním vaku byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C nebo na dobu 4 hodin při teplotě 25 °C. Doba mezi rekonstitucí a podáním nemá překročit 24 hodin.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Kyprolis 10 mg prášek pro infuzní roztok
Injekční lahvička o objemu 10 ml z čirého skla třídy I, uzavřená elastomerovou zátkou potaženou fluoropolymerem s hliníkovým závěrem a světlemodrým plastikovým odtrhovacím víčkem.

Kyprolis 30 mg prášek pro infuzní roztok
Injekční lahvička o objemu 30 ml z čirého skla třídy I, uzavřená elastomerovou zátkou potaženou fluoropolymerem s hliníkovým závěrem a oranžovým plastikovým odtrhovacím víčkem.

Kyprolis 60 mg prášek pro infuzní roztok
Injekční lahvička o objemu 50 ml z čirého skla třídy I, uzavřená elastomerovou zátkou potaženou fluoropolymerem s hliníkovým závěrem a fialovým plastikovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná bezpečnostní opatření

Karfilzomib je cytotoxická látka. Při manipulaci s přípravkem Kyprolis a při jeho přípravě je proto třeba postupovat opatrně. Doporučuje se používat rukavice a jiné ochranné pomůcky.

Rekonstituce a příprava pro intravenózní podání

Injekční lahvičky s přípravkem Kyprolis neobsahují žádné antimikrobiální přísady a jsou určené pouze pro jedno použití. Musí se dodržovat řádná aseptická technika.

Rekonstituovaný roztok obsahuje karfilzomib v koncentraci 2 mg/ml. Před rekonstitucí si přečtěte úplné pokyny pro přípravu:

1. Vypočtěte dávku (mg/m^2) a potřebný počet injekčních lahviček s přípravkem Kyprolis pomocí výchozí plochy povrchu těla (BSA) pacienta. Pacienti s plochou povrchu těla větší než 2,2 m^2

dostanou dávku náležící pro plochu povrchu těla 2,2 m^2. Úprava dávky se nemusí provádět při změnách tělesné hmotnosti ≤ 20 %.

2. Injekční lahvičku vyjměte z chladničky těsně před použitím.

3. Použijte pouze jehlu 21 gauge nebo větší (zevní průměr jehly 0,8 mm nebo menší) k aseptické rekonstituci každé injekční lahvičky pomalým injekčním přidáním 5 ml (pro 10mg injekční lahvičku), 15 ml (pro 30mg injekční lahvičku) nebo 29 ml (pro 60mg injekční lahvičku) sterilní vody pro injekci přes zátku a nasměrováním roztoku na VNITŘNÍ STĚNU INJEKČNÍ LAHVIČKY, aby se minimalizovala tvorba pěny.

4. Jemně a pomalu točte a/anebo obracejte injekční lahvičku po dobu asi 1 minuty, dokud nedojde k úplnému rozpuštění. INJEKČNÍ LAHVIČKOU NETŘEPEJTE. Jestliže se vytvoří pěna, nechte roztok ustálit v injekční lahvičce, dokud pěna nezmizí (přibližně 5 minut) a roztok je čirý.

5. Před podáním přípravek vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje pevné částice nebo nedošlo ke změně barvy. Rekonstituovaný přípravek má být čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý roztok a nesmí se podat, pokud je zjištěna jakákoliv změna barvy nebo přítomnost částic.

6. Nepoužitou část přípravku v injekční lahvičce zlikvidujte.

7. Kyprolis se může podat přímo intravenózní infuzí nebo případně v intravenózním vaku. Nepodávejte jako intravenózní dávku nebo bolus.

8. Při podání v intravenózním vaku použijte pouze jehlu 21 gauge nebo větší (zevní průměr jehly 0,8 mm nebo menší) k odebrání vypočítané dávky z injekční lahvičky a rozpusťte ji v 50ml nebo 100ml intravenózním vaku obsahujícím injekční roztok 5% glukózy.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. listopadu 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 25. června 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

červen 2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.