

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KYPROLİS® 60 mg IV enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 60 mg karfilzomib içerir.

Sulandırıldıktan sonra, 1 ml çözelti, 2 mg karfilzomib içerir.

Yardımcı madde(ler): Sulandırıldıktan sonra KYPROLİS®'in her ml'si, 7 mg sodyuma karşılık gelen 0,3 mmol sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz.

Steril, beyaz veya beyazımsı renkte liyofilize toz, tek kullanımlık flakon olarak mevcuttur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

KYPROLİS® daha önce bortezomib ve bir immünomodülatör ajan içeren en az 1 seri tedaviyi uygun dozda ve yeterli sürede kullanmış olmasına rağmen yanıt alınamayan veya nüks gelişmiş olan multipl miyelom hastalarının tedavisinde tek başına veya lenalidomid ve/veya deksametazon ile kombine kullanımda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

KYPROLİS® tedavisi anti-kanser tedavilerinde deneyimli bir doktor tarafından izlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Uygulamada dikkat edilmesi gereken konular

- **Hidrasyon** - 1. döngüde dozlama öncesinde, özellikle tümör lizis sendromu veya renal toksisite riski yüksek olan hastalarda yeterli hidrasyon gereklidir. Önerilen hidrasyon, hem oral sıvıları (1. döngü, 1. günden en az 48 saat önce 30 ml/kg) hem de intravenöz sıvıları (1. döngüde her doz öncesinde 250 ml ila 500 ml uygun intravenöz sıvı) içermelidir. KYPROLİS® uygulamasının ardından, eğer gerekirse 250 ml ila 500 ml ilave intravenöz sıvı verilebilir. Sonraki döngülerde oral ve/veya intravenöz sıvı ile hidrasyona gerektikçe devam edilir. Özellikle kalp yetmezliği olan veya kalp yetmezliği riski taşıyan hastalar aşırı miktarda sıvı yüklemesi açısından izlenmelidir ve hidrasyon her hastanın gereksinimlerine göre ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).
- **Elektrolit izleme** - KYPROLİS® ile tedavi süresince serum potasyum düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.
- **Premedikasyonlar** - Monoterapi için deksametazonun önerilen dozu ile veya kombinasyon tedavisinde önerilen deksametazon dozu ile premedikasyon uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2). İnfüzyon reaksiyonlarının insidansını ve şiddetini azaltmak amacıyla 1. döngü sırasında KYPROLİS®'in tüm dozlarının uygulanmasından en az 30 dakika, en fazla 4 saat öncesinde oral veya intravenöz yoldan deksametazon uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4). Sonraki döngüler sırasında bu semptomlar ortaya çıkarsa tekrar deksametazon premedikasyonu uygulanmalıdır.
- **Uygulama** - KYPROLİS®, doz rejimine bağlı olarak 10 veya 30 dakikalık infüzyonla uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2). Bolus olarak uygulanmamalıdır. KYPROLİS® uygulamasının hemen öncesinde ve sonrasında normal salin çözeltisi veya %5 enjeksiyonluk dekstroz ile intravenöz uygulama yolu yıkanmalıdır. KYPROLİS® başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır veya infüzyon şeklinde başka tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır.
- **Doz hesaplama** - KYPROLİS® dozu (bkz. bölüm 4.2), hastanın tedavi başlangıcındaki vücut yüzey alanı kullanılarak hesaplanmalıdır. Vücut yüzey alanı 2,2 m²'den fazla olan hastalarda vücut yüzey alanını 2,2 m² kabul edilerek doz hesaplanmalıdır.
- **Tromboprofilaksi** - KYPROLİS®'in deksametazon veya lenalidomid artı deksametazon ile birlikte kombinasyon halinde uygulanacağı hastalarda tromboprofilaksi önerilir. Tromboprofilaksi rejiminde, hastanın altta yatan risklerinin değerlendirilmesi esas alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
- **Enfeksiyon profilaksisi** - Herpes zoster reaktivasyonu riskini azaltmak için KYPROLİS® ile tedavi edilmekte olan hastalarda antiviral profilaksi değerlendirilmelidir.
- **Hemodiyaliz uygulanan hastalar** - KYPROLİS® hemodiyaliz prosedüründen sonra uygulanmalıdır.

Önerilen dozlama

Lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde KYPROLİS®

Lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon rejimi için KYPROLİS® üç hafta süreyle her hafta iki ardışık günde 10 dakikalık infüzyon şeklinde intravenöz yoldan uygulanmalıdır. Ardından Tablo 1'de gösterildiği gibi 12 günlük bir dinlenme dönemi bırakılmalıdır. Her 28

günlük dönem bir tedavi döngüsü kabul edilmelidir. KYPROLİS® için önerilen başlangıç dozu 1. döngünün 1. ve 2. günlerinde 20 mg/m²'dir. Tolere edilirse, 1. döngünün 8. gününde doz 27 mg/m²'ye çıkartılmalıdır. 13. döngüden sonra 8. ve 9. günlerde KYPROLİS® dozları atlanmalıdır. 18. döngüden sonra KYPROLİS® uygulaması kesilmelidir. 28 günlük döngülerde, 1-21. günde lenalidomid 25 mg oral yoldan alınmalıdır ve 1, 8, 15 ve 22. günlerde deksametazon 40 mg ağızdan veya intravenöz yoldan alınmalıdır.

Tablo 1: Lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde KYPROLİS® (10 dakikalık infüzyon)

	1. Döngü										
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta	
	Gün 1	Gün 2	Günler 3-7	Gün 8	Gün 9	Günler 10-14	Gün 15	Gün 16	Günler 17-21	Gün 22	Günler 23-28
KYPROLİS® (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Deksametazon (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	1-21. günlerde 25 mg/gün									-	-
	2. ila 12. Döngüler										
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta	
	Gün 1	Gün 2	Günler 3-7	Gün 8	Gün 9	Günler 10-14	Gün 15	Gün 16	Günler 17-21	Gün 22	Günler 23-28
KYPROLİS® (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Deksametazon (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	1-21. günlerde 25 mg/gün									-	-
	13. Döngü ve sonrası ^a										
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta	
	Gün 1	Gün 2	Günler 3-7	Gün 8	Gün 9	Günler 10-14	Gün 15	Gün 16	Günler 17-21	Gün 22	Günler 23-28
KYPROLİS® (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Deksametazon (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	1-21. günlerde 25 mg/gün									-	-

^a KYPROLİS® 18. döngüye kadar uygulanmalıdır, sonrasında lenalidomid ve deksametazon ile devam edilmelidir.

Tedaviye hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar devam edilmelidir (bkz. bölüm 4.2). Antikoagülan ve anti-asit profilaksisi gibi ajanlarla gerekli olabilecek eşzamanlı uygulanan diğer ilaç ile ilgili lenalidomid ve deksametazon Ürün Bilgilerine bakılmalıdır.

Deksametazon ile kombinasyon halinde KYPROLİS®

Deksametazon ile kombinasyon rejimi için KYPROLİS® üç hafta süreyle her hafta iki ardışık günde 30 dakikalık infüzyon şeklinde intravenöz yoldan uygulanmalıdır, ardından Tablo 2'de gösterildiği gibi 12 günlük bir dinlenme dönemi bırakılmalıdır. Her 28 günlük dönem bir tedavi döngüsü kabul edilmelidir. 1. döngünün 1. ve 2. günlerinde başlangıç dozu olarak

20 mg/m² dozda KYPROLİS® 30 dakikalık infüzyonla uygulanmalıdır. Tolere edilirse, 1. döngünün 8. gününde doz 56 mg/m²'ye çıkarılmalıdır. Deksametazon 20 mg her 28 günlük döngünün 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ve 23. günlerinde ağızdan veya intravenöz yoldan alınmalıdır. Deksametazon KYPROLİS®'ten en az 30 dakika, en fazla 4 saat önce uygulanmalıdır.

Tablo 2: Deksametazon ile kombinasyon halinde KYPROLİS® (30 dakikalık infüzyon)

	1. Döngü											
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta		
	Gün 1	Gün 2	Günler 3-7	Gün 8	Gün 9	Günler 10-14	Gün 15	Gün 16	Günler 17-21	Gün 22	Gün 23	Günler 24-28
KYPROLİS® (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametazon (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	2. Döngü ve sonrası											
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta		
	Gün 1	Gün 2	Günler 3-7	Gün 8	Gün 9	Günler 10-14	Gün 15	Gün 16	Günler 17-21	Gün 22	Gün 23	Günler 24-28
KYPROLİS® (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametazon (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

Hastalık progresyonuna kadar veya kabul edilemeyen toksisite oluşana kadar tedaviye devam edilebilir (bkz. bölüm 4.2). Eşzamanlı uygulanan diğer ilaçlar ile ilgili deksametazon Ürün Bilgilerine bakılmalıdır.

KYPROLİS® monoterapisi

Monoterapi olarak KYPROLİS®, intravenöz yoldan tedavi rejimine bağlı olarak 10 dakikalık veya 30 dakikalık infüzyon şeklinde aşağıda tarif edildiği gibi uygulanır.

10 dakikalık infüzyonla 20/27 mg/m² rejimi

20/27 mg/m² rejiminin kullanıldığı monoterapide, KYPROLİS® intravenöz yoldan 10 dakikalık infüzyon olarak uygulanır (bkz. bölüm 5.1). 1. döngüden 12. döngüye kadar KYPROLİS® üç hafta süreyle her hafta ardışık iki günde (1, 2, 8, 9, 15 ve 16. günler) uygulanmalıdır, ardından Tablo 3'te gösterildiği gibi 12 günlük (17. ile 28. gün arası) dinlenme dönemi bırakılır. Her 28 günlük dönem, bir tedavi döngüsü olarak kabul edilir. 13. döngüden sonra 8. gün ve 9. gün KYPROLİS® dozları atlanır (bkz. Tablo 3). 1. döngüde ve sonrasında gerektilçe infüzyon reaksiyonlarını önlemeye yardımcı olmak için her KYPROLİS® dozundan önce 30 dakika ila 4 saate kadar süre içinde oral veya intravenöz yoldan 4 mg deksametazon ile ön ilaç uygulaması yapılır (bkz. bölüm 4.2).

KYPROLİS® için önerilen başlangıç dozu, 1. döngünün 1. ve 2. günlerinde 20 mg/m²'dir. Eğer tolere edilirse, 1. döngünün 8. gününde dozu 27 mg/m²'ye yükseltilir. Hastalık progresyonuna kadar veya kabul edilemeyen toksisite oluşana kadar tedaviye devam edilebilir.

Tablo 3: KYPROLİS® monoterapisi (10 dakikalık infüzyon)

KYPROLİS® (mg/m ²) ^a :	1. Döngü									
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta
	Gün 1	Gün 2	Günler 3-7	Gün 8	Gün 9	Günler 10-14	Gün 15	Gün 16	Günler 17-21	Günler 22-28
	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
KYPROLİS® (mg/m ²):	2. ila 12. Döngüler									
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta
	Gün 1	Gün 2	Günler 3-7	Gün 8	Gün 9	Günler 10-14	Gün 15	Gün 16	Günler 17-21	Günler 22-28
	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
KYPROLİS® (mg/m ²):	13. Döngü ve sonrası									
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta
	Gün 1	Gün 2	Günler 3-7	Gün 8	Gün 9	Günler 10-14	Gün 15	Gün 16	Günler 17-21	Günler 22-28
	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

^a 1. döngüde her KYPROLİS® dozu için deksametazon ön ilaç uygulaması gereklidir.

30 dakikalık infüzyonla 20/56 mg/m² rejimi

20/56 mg/m² rejiminin kullanıldığı monoterapide KYPROLİS® intravenöz yoldan 30 dakikalık infüzyonla uygulanır (bkz. bölüm 5.1). 1. döngüden 12. döngüye kadar KYPROLİS® üç hafta süreyle her hafta ardışık iki günde (1, 2, 8, 9, 15 ve 16. günler) uygulanır, ardından Tablo 4'te gösterildiği gibi 12 günlük (17. ile 28. gün arası) dinlenme dönemi bırakılır. Her 28 günlük dönem bir tedavi döngüsü kabul edilir. 13. döngüden sonra 8. ve 9. günlerde KYPROLİS® dozları atlanır (bkz. Tablo 4). 1. döngüde ve ardından gerektiğince infüzyon reaksiyonlarını önlemeye yardımcı olmak için her KYPROLİS® dozundan önce 30 dakika ila 4 saate kadar süre içinde oral veya intravenöz yoldan 8 mg deksametazon ile ön ilaç uygulaması yapılır (bkz. bölüm 4.2).

KYPROLİS® için önerilen başlangıç dozu 1. döngünün 1. ve 2. günlerinde 20 mg/m²'dir. Eğer tolere edilirse, 1. döngünün 8. gününde doz 56 mg/m²'ye çıkarılır. Hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar tedaviye devam edilebilir.

Tablo 4: KYPROLİS® monoterapisi (30 dakikalık infüzyon)

KYPROLİS® (mg/m ²) ^a :	1. Döngü									
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta
	Gün 1	Gün 2	Günler 3-7	Gün 8	Gün 9	Günler 10-14	Gün 15	Gün 16	Günler 17-21	Günler 22-28
	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-
KYPROLİS® (mg/m ²):	2. ila 12. Döngüler									
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta
	Gün 1	Gün 2	Günler 3-7	Gün 8	Gün 9	Günler 10-14	Gün 15	Gün 16	Günler 17-21	Günler 22-28
	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-

KYPROLİS® (mg/m ²)	13. Döngü ve sonrası									
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta
	Gün 1	Gün 2	Günler 3-7	Gün 8	Gün 9	Günler 10-14	Gün 15	Gün 16	Günler 17-21	Günler 22-28
	56	56	-	-	-	-	56	56	-	-

^a 1. döngüde her KYPROLİS® dozu için deksametazon ön ilaç uygulaması gereklidir.

Toksisitelere göre doz modifikasyonları

Dozlama, toksisiteye göre modifiye edilmelidir. KYPROLİS® için öneriler ve doz modifikasyonları Tablo 5'te verilmiştir. Doz düzeyi azaltımları Tablo 6'da sunulmaktadır. Lenalidomidin ve deksametazonun dozlama önerileri için Ürün Bilgilerine ayrıca bakılmalıdır.

Tablo 5: KYPROLİS® tedavisi sırasında toksisite^a için doz modifikasyonları

Hematolojik toksisite	Önerilen aksiyon
<ul style="list-style-type: none"> MNS < 0,5 × 10⁹/l (bkz. bölüm 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Doz durdurulmalıdır <ul style="list-style-type: none"> 0,5 × 10⁹/l'den yüksek veya bu düzeye eşit iyileşme olursa aynı doz düzeyinde devam edilmelidir Sonraki 0,5 × 10⁹/l altına düşüşler için yukarıdaki önerilerin aynısı uygulanmalıdır ve yeniden KYPROLİS® başlarken 1 doz düzeyi azaltımı düşünülmelidir^a
<ul style="list-style-type: none"> Febril nötropeni MNS < 0,5 × 10⁹/l ve 38,5°C üzerinde ağızdan ateş veya 2 saat içinde 38,0°C üzerinde iki ardışık ölçüm 	<ul style="list-style-type: none"> Doz durdurulmalıdır <ul style="list-style-type: none"> MNS başlangıç derecesine döner ve ateş düzelse, aynı doz düzeyinde devam edilmelidir
<ul style="list-style-type: none"> Trombosit sayısı < 10 × 10⁹/l veya trombositopeni ile birlikte kanama bulgusu (bkz. bölüm 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Doz durdurulmalıdır <ul style="list-style-type: none"> 10 × 10⁹/l'den yüksek veya bu düzeye eşit iyileşme olursa ve/veya kanama kontrol altına alırsa aynı doz düzeyinde devam edilmelidir Sonraki 10 × 10⁹/l altına düşüşler için yukarıdaki önerilerin aynısı uygulanmalıdır ve yeniden KYPROLİS® başlarken 1 doz düzeyi azaltımı düşünülmelidir^a
Renal toksisite	Önerilen aksiyon
<ul style="list-style-type: none"> Serum kreatinin başlangıç düzeyinin 2 katından büyük veya buna eşit; veya Kreatinin klerensinin 15 ml/dak'dan az veya kreatinin klerensinin başlangıç düzeyinin %50'sinin altına veya bu düzeye inmesi veya hemodiyaliz gerekmesi (bkz. bölüm 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Doz durdurulmalıdır ve renal fonksiyon izlemeye devam edilmelidir (serum kreatinin veya kreatinin klerensi) <ul style="list-style-type: none"> KYPROLİS® ile ilişkiliyse, renal fonksiyon başlangıç düzeyinin %25'i dahiline iyileştiğinde devam edilmelidir; 1 doz düzeyi azaltımla başlanılmalıdır^a KYPROLİS® ile ilişkili değilse, hekimin takdirine göre dozlamaya devam edilebilir KYPROLİS® alan hemodiyaliz hastalarında doz, hemodiyaliz prosedüründen sonra uygulanmalıdır
Diğer hematolojik olmayan toksisite	Önerilen aksiyon
<ul style="list-style-type: none"> Diğer tüm şiddetli veya yaşamı tehdit eden^b hematolojik olmayan toksisiteler (bkz. bölüm 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Düzelene veya başlangıça dönene kadar durdurulmalıdır Bir sonraki planlanmış tedaviye 1 doz düzeyi azaltımıyla yeniden başlanması düşünülmelidir

MNS = mutlak nötrofil sayısı

^a Doz düzeyi azaltımları için bkz. Tablo 6.

^b CTCAE 3 ve 4. Derece

Tablo 6: KYPROLİS® için doz düzeyi azaltımları

Rejim	Doz	Birinci doz azaltımı	İkinci doz azaltımı	Üçüncü doz azaltımı
KYPROLİS®, lenalidomid ve deksametazon veya monoterapi (20/27 mg/m ²)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	—
KYPROLİS® ve deksametazon veya monoterapi (20/56 mg/m ²)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}

Not: Doz azaltımları sırasında infüzyon süreleri aynı kalır.

^a Toksikite devam ederse KYPROLİS® tedavisi kesilmelidir.

Karaciğer yetmezliğinde kullanım için doz modifikasyonları

Hafif veya orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda KYPROLİS® dozu %25 oranında azaltılmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz önerisi yapılamamaktadır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Son Evre Böbrek Hastalığı (SEBH) bulunan hastalarda doz önerisi

SEBH bulunan ve diyalize giren hastalarda, KYPROLİS® hemodiyaliz prosedüründen sonra uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:

İntravenöz yoldan uygulanır.

Hazırlanmasına ve kullanımına ilişkin talimatlar, bölüm 6.6'da verilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar KYPROLİS® ile lenalidomid kombinasyonu çalışmalarına dahil edilmemiştir. Lenalidomidin başlangıç aşamasındaki uygun doz azaltımı lenalidomid kısa ürün bilgilerindeki tavsiyelere göre uygulanmalıdır.

Temelde hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda veya kronik hemodiyaliz hastalarında KYPROLİS® için başlangıç doz ayarlaması gerekmemektedir. KYPROLİS® konsantrasyonlarının diyaliz klerensi ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmadığı için ürün hemodiyaliz sonrası uygulanmalıdır (bkz. bölüm 5.2). KYPROLİS®'in farmakokinetiği ve güvenliliği, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda ve hafif, orta derece veya ciddi böbrek bozukluğu olanlarda ve kronik hemodiyaliz hastalarında yapılan bir Faz 2 çalışmada değerlendirilmiştir. Buna ek olarak, böbrek fonksiyonu normal olan ve SEBH bulunan hastalarda da bir farmakokinetik çalışması yapılmıştır (bkz. bölüm 5.2).

Bu çalışmalarda KYPROLİS®'in farmakokinetiği, hemodiyaliz hastalarını da içerecek şekilde, başlangıçtaki böbrek bozukluğunun derecesinden etkilenmemiştir. Faz 3 klinik çalışmalarında akut böbrek yetmezliği advers olaylarının görülme sıklığı düşük başlangıç

kreatin klerensi bulunan hastalarda yüksek başlangıç kreatin klerensi bulunanlardan daha yüksektir.

Özellikle düşük başlangıç kreatin klerensi görülen hastalarda böbrek fonksiyonları en az aylık veya onaylı klinik uygulama kılavuzlarında belirtildiği şekilde izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda KYPROLİS® dozu %25 oranında azaltılmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz önerisi yapılamamaktadır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Karaciğer fonksiyonu normal olan veya hafif (bilirubin > 1 – 1,5× normalin üst sınırı (ULN) veya AST > ULN), orta derece (bilirubin > 1,5 - 3×ULN) veya şiddetli (bilirubin > 3×ULN) karaciğer yetmezliği bulunan, ileri evre maligniteleri olan hastalarda KYPROLİS®'in farmakokinetiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Hafif ve orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda, karfilzomibin AUC değeri karaciğer fonksiyonu normal olan hastalara göre yaklaşık %50 oranında artmıştır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda FK verileri toplanmamıştır. Ciddi advers olay insidansı hafif, orta derece ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (22/35 veya %63) karaciğer fonksiyonu normal olan hastalara (3/11 veya %27) göre daha yüksek bulunmuştur (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer enzimleri başlangıç değerlerine bakılmaksızın düzenli olarak takip edilmeli ve toksisite gelişirse doz değiştirilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Geriatrik popülasyon:

KYPROLİS® monoterapisine ilişkin klinik çalışmalarda, 10 dakikalık infüzyonla 20/27 mg/m² düzeyinde dozlanan 598 hastanın %49'u 65 yaş ve üzerindedir ve %16'sı 75 yaş ve üzerindedir. Ciddi advers olayların insidansı < 65 yaşındaki hastalarda %44, 65 ila 74 yaşlarındaki hastalarda %55 ve ≥ 75 yaşındaki hastalarda %56 şeklindedir (bkz. bölüm 4.8). KYPROLİS® monoterapisi için tek kollu, çok merkezli klinik çalışmada (N = 266) 20/27 mg/m² düzeyinde dozlanan daha yaşlı ve daha genç hastalar arasında etkililik açısından genel olarak bir fark gözlenmemiştir.

Lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde KYPROLİS® ile tedavi edilen 392 hastadan, %47'si 65 yaş ve üzerindedir ve %11'i 75 yaş ve üzerindedir. Ciddi advers olayların insidansı < 65 yaşındaki hastalarda %50, 65 ila 74 yaşlarındaki hastalarda %70 ve ≥ 75 yaşındaki hastalarda %74 şeklindedir (bkz. bölüm 4.8). Daha yaşlı ve daha genç hastalar arasında etkililik açısından genel olarak bir fark gözlenmemiştir.

Deksametazon ile kombinasyon halinde 30 dakikalık infüzyonla 20/56 mg/m² düzeyinde dozlanan KYPROLİS® ile tedavi edilen 463 hastadan, %52'si 65 yaş ve üzerindedir ve %17'si 75 yaş ve üzerindedir. Ciddi advers olayların insidansı < 65 yaşındaki hastalarda %44, 65 ila 74 yaşlarındaki hastalarda %50 ve ≥ 75 yaşındaki hastalarda %57 olmuştur (bkz. bölüm 4.8). Daha yaşlı ve daha genç hastalar arasında etkililik açısından genel olarak bir fark gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda KYPROLİS®'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1’de listelenmiş olan yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Emziren kadınlar (bkz. bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyak toksisiteler

KYPROLİS® uygulamasının ardından, yeni başlayan veya önceden mevcut olup kötüleşen kalp yetmezliği (örneğin konjestif kalp yetmezliği, pulmoner ödem, düşük ejeksiyon fraksiyonu), kısıtlayıcı kardiyomiyopati ve fataliteler dahil miyokard iskemisi ve miyokard enfarktüsü meydana gelmiştir. Bazı olaylar başlangıç ventrikül fonksiyonu normal olan hastalarda meydana gelmiştir. KYPROLİS® ile yapılan klinik çalışmalarda, bu olaylar KYPROLİS® tedavisinin uygulanması boyunca meydana gelmiştir. KYPROLİS® uygulamasından sonraki bir gün içerisinde kardiyak areste bağlı ölüm meydana gelmiştir. Lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde KYPROLİS®’e (KRd) karşı lenalidomid ve deksametazonu (Rd) değerlendiren randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada kalp yetmezliği olaylarının insidansı KRd kolunda %6 iken, Rd kolunda ise %4 olmuştur. KYPROLİS® artı deksametazona (Kd) karşı borteomib artı deksametazonu (Vd) değerlendiren randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada kalp yetmezliği olaylarının insidansı Kd kolunda %8 iken, Vd kolunda %3 olmuştur.

Hastalar kalp yetmezliği veya kardiyak iskemi klinik belirtileri veya semptomları için izlenmelidir. Kardiyak toksisite şüphesi varsa hemen değerlendirme yapılmalıdır. 3. veya 4. derece kardiyak advers olayların görülmesi durumunda KYPROLİS® bu olaylar düzeline kadar durdurulmalıdır ve yarar/risk değerlendirmesinin sonucuna göre KYPROLİS®’i 1 doz düzeyinde azaltarak tekrar başlanıp başlanılmamasına karar verilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

1. döngüde her dozdan önce yeterli sıvı yüklemesi gereklidir, fakat tüm hastalar ve özellikle kalp yetmezliği olan hastaların fazla miktarda sıvı yüklenmesine karşı da izlenmesi gereklidir. Başlangıçta kalp yetmezliği olan veya kalp yetmezliği riski taşıyan hastalarda total sıvı alımı klinik olarak uygun şekilde düzenlenmelidir (bkz. bölüm 4.2).

75 yaş ve üzerindeki hastalarda kalp yetmezliği riski 75 yaş altındaki hastalara göre daha yüksektir. New York Kalp Derneği (New York Heart Association (NYHA)) sınıflamasına göre Sınıf III ve IV kalp yetmezliği olan, yakın zamanda miyokard enfarktüsü geçirmiş olan ve tıbbi ilaçlarla kontrol edilemeyen ileti anomalileri, angina veya aritmileri olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. NYHA Sınıf III/IV kalp yetmezliği, yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü ve kontrol edilemeyen ileti anormallikleri olan hastalarda kardiyak komplikasyonların gelişme riski daha yüksek olduğu için **KYPROLİS®’in bu grup hastalarda kullanımı önerilmemektedir.** NYHA Sınıf III veya IV kalp yetmezliği belirtileri veya semptomları, yakın zamanda geçirilmiş (son 4 ayda) miyokard enfarktüsü hikayesi ve kontrol edilemeyen anjin veya aritmileri olan hastalarda KYPROLİS® ile tedaviye başlamadan önce kapsamlı bir tıbbi değerlendirme (kan basıncı ve sıvı yönetimini içeren) yapılmalıdır.

Elektrokardiyografik değişiklikler

Klinik alışmalarda QT intervalinde uzama saptanan olgular bildirilmiştir. KYPROLİS®'in QT intervali üzerindeki etkisi gözardı edilmemelidir (bkz. bölüm 5.1).

Akut böbrek yetmezliği

KYPROLİS® kullanan hastalarda akut böbrek yetmezliği olguları bildirilmiştir. KYPROLİS® ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %10'unda böbrek yetersizliğine ilişkin advers olaylar (böbrek yetmezliğini de içeren) meydana gelmiştir. KYPROLİS® monoterapisi uygulanan ileri evre relaps ve refrakter multipl miyelomlu hastalarda akut böbrek yetmezliğinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Başlangıç tahmini kreatinin klerensi düşük (Cockcroft ve Gault denklemi kullanarak hesaplanır) olan hastalarda bu risk daha yüksektir. Renal fonksiyon, serum kreatininin ve/veya tahmini kreatinin klerensinin ölçümüyle düzenli olarak izlenmelidir. Doz uygun şekilde azaltılmalı veya kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Tümör lizis sendromu

KYPROLİS® ile tedavi gören hastalarda ölümcül sonuçlar da görülebilen tümör lizis sendromu (TLS) olguları bildirilmiştir. TLS, KYPROLİS® uygulamasını takiben hastaların < %1'inde meydana gelmiştir. Yüksek tümör yükü olan multipl miyelomlu hastalarda TLS riskinin daha fazla olduğu dikkate alınmalıdır. 1. döngüde ve gerektiğinde takip eden döngülerde, KYPROLİS® verilmeden önce hastaların iyice hidrate edildiğinden emin olunmalıdır (bkz. bölüm 4.2). TLS riski altında olan hastalarda ürik asit azaltıcı ilaçlar düşünölmelidir. Tedavi sırasında hastalar TLS kanıtları yönünden izlenmeli ve bunların bulunması durumunda TLS düzelene kadar KYPROLİS®'e ara vermek de dahil hızlıca tedavi edilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Pulmoner toksisite

KYPROLİS® ile tedavi gören hastaların %1'den azında Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)), akut solunum yetmezliği, pnömoni ve interstisyel akciğer rahatsızlığı gibi akut diffüz infiltratif pulmoner hastalıklar görölmüştür. Bu olgulardan bazılarının ölümcül olduğu kaydedilmiştir. İlaça bağlı pulmoner toksisite durumunda KYPROLİS® değerlendirilmeli ve olay düzelene kadar durdurulmalıdır, ve yarar/risk değerlendirmesi esas alınarak KYPROLİS®'in yeniden başlanıp başlanmamasına karar verilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Pulmoner hipertansiyon

KYPROLİS® ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde pulmoner arteriyel hipertansiyon rapor edilmiştir ve hastaların %1'inden azında 3. derece veya üzerindedir. Hastalar kardiyak görüntöleme ve/veya gereken diğer testlerle değerlendirilmelidir. Pulmoner hipertansiyon durumunda olay düzelene veya başlangıç durumuna dönene kadar KYPROLİS® durdurulmalı ve yarar/risk değerlendirmesi esas alınarak KYPROLİS®'in yeniden başlanıp başlanmamasına karar verilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Dispne

KYPROLİS® ile tedavi edilen hastaların %28'inde dispne rapor edilmiştir ve hastaların %4'ünde 3. derece veya üzerindedir. Kalp yetmezliği ve pulmoner sendromlar gibi kardiyopulmoner hastalıkları dışlamak için dispne değerlendirmesi yapılmalıdır. 3 veya 4. derece dispne olduğunda düzelene veya başlangıç durumuna dönene kadar KYPROLİS®

tedavisi durdurulmalıdır. Yarar/risk değerlendirmesi esas alınarak KYPROLİS®'in yeniden başlanıp başlanmamasına karar verilmelidir (bkz. bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8).

Hipertansiyon

KYPROLİS® tedavisi ile hipertansif kriz ve acil hipertansif tablo dahil olmak üzere hipertansiyon gözlenmiştir. KRd kombinasyonu halinde KYPROLİS®'e karşı Rd'yi değerlendiren randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada hipertansiyon olaylarının insidansı KRd kolunda %16, Rd kolunda ise %8 olmuştur. Kd koluna karşı Vd kolunun karşılaştırıldığı randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada hipertansiyon olaylarının insidansı Kd kolunda %26, Vd kolunda ise %10 olmuştur. Bu olgulardan bazılarının ölümcül olduğu kaydedilmiştir. Tüm hastalarda kan basıncı düzenli olarak izlenmelidir. Hipertansiyonun yeterince kontrol edilemediği durumlarda KYPROLİS® durdurulmalı ve değerlendirme yapılmalıdır. Yarar/risk değerlendirmesi esas alınarak KYPROLİS®'i yeniden başlayıp başlanmamak düşünölmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Venöz tromboz

KYPROLİS® ile venöz tromboembolik olaylar (derin ven trombozunu ve pulmoner emboliyi içerecek şekilde) gözlenmiştir. KRd koluna karşı Rd kolunu (her iki kolda tromboprofilaksi kullanılarak) değerlendiren randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada ilk 12 döngüde venöz tromboembolik olayların insidansı KRd kolunda %13, Rd kolunda ise %6 olmuştur. Kd koluna karşı Vd kolunu değerlendiren randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada venöz tromboembolik olayların insidansı 1 ila 6. aylarda Kd kolunda %9, Vd kolunda ise %2 olmuştur. KYPROLİS® monoterapisi ile venöz tromboembolik olayların insidansı %2 olmuştur.

KYPROLİS® ile deksametazon veya lenalidomid artı deksametazon kombinasyonu ile tedavi edilmekte olan hastalar için tromboprofilaksi önerilir. Tromboprofilaksi rejiminde, hastanın alta yatan risklerinin değerlendirmesi esas alınmalıdır.

Oral kontraseptifler veya tromboz riskiyle ilişkili hormonal gebelikten korunma yöntemi kullanan hastalarda deksametazon veya lenalidomid artı deksametazon ile kombinasyon halinde KYPROLİS® ile tedavi sırasında gebelikten korunmak için alternatif etkili bir yöntemin kullanılması düşünölmelidir (bkz. bölüm 4.6).

İnfüzyon reaksiyonları

KYPROLİS® alan hastalarda yaşamı tehdit eden reaksiyonlar da dahil, infüzyon reaksiyonları meydana gelmiştir. Semptomlar arasında ateş, ürperme, artralji, miyalji, yüzde ateş basması, yüzde ödem, kusma, güçsüzlük, nefes darlığı, hipotansiyon, senkop, göğüs sıkışması veya angina yer alır. Bu reaksiyonlar, KYPROLİS® uygulamasından hemen sonra veya 24 saat içinde meydana gelebilir. İnfüzyon reaksiyonlarının insidansını ve şiddetini azaltmak amacıyla KYPROLİS® öncesinde deksametazon uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2). Hastalar riskler ve semptomlar konusunda uyarılmalı ve infüzyon reaksiyonu semptomlarının meydana gelmesi durumunda hemen bir hekime başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Hemoraji

KYPROLİS® ile tedavi edilen hastalarda ölümcül veya ciddi hemoraji vakaları rapor edilmiştir. Hemorajik olaylar gastrointestinal, pulmoner ve intrakraniyal hemorajiyi ve epistaksisi içermiştir. Kanama spontan olabilir ve intrakraniyal hemoraji travma olmadan

meydana gelmiş olabilir. Hemoraji trombosit sayımları düşük veya normal olan hastalarda bildirilmiştir. Hemoraji ayrıca antitrombosit tedavisi veya antikoagülasyon uygulanmayan hastalarda da bildirilmiştir. Kan kaybına ilişkin belirtiler ve semptomlar hemen değerlendirilmelidir. Doz uygun şekilde azaltılmalı veya durdurulmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

Trombositopeni

KYPROLİS® , en düşük trombosit değerinin her bir 28 günlük döngünün 8. ve 15. günleri arasında gözleendiği ve trombosit sayısının genellikle bir sonraki döngünün başından önce başlangıç değerine döndüğü trombositopeniye neden olmaktadır (bkz. bölüm 4.8). KYPROLİS® ile yapılan klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %40'ında trombositopeni rapor edilmiştir. KYPROLİS® ile tedavi sırasında trombosit sayımları sık sık izlenmelidir. Doz uygun şekilde azaltılmalı veya durdurulmalıdır (bkz. bölüm 4.2). Hemoraji meydana gelebilir (bkz. yukarıdaki kısım ve bölüm 4.8).

Hepatik toksisite ve hepatik yetmezlik

KYPROLİS® ile tedavi sırasında ölümcül olgular dahil olmak üzere, hepatik yetmezlik olguları bildirilmiştir (< %1). KYPROLİS® serum transaminazlarının yükselmesine neden olabilir. Başlangıç değerleri dikkate alınmadan, karaciğer enzimleri düzenli olarak izlenmelidir. Doz uygun şekilde azaltılmalı veya durdurulmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

Trombotik mikroanjyopati

KYPROLİS® ile tedavi gören hastalarda trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendrom (TTP/HUS) da dahil olmak üzere trombotik mikroanjyopati olguları bildirilmiştir. Bu olgulardan bazılarının ölümcül olduğu kaydedilmiştir. TTP/HUS belirtileri ve semptomları izlenmelidir. Tanıdan şüpheleniliyorsa KYPROLİS® kullanımı sonlandırılmalı ve hastalar olası TTP/HUS bakımından değerlendirilmelidir. TTP/HUS tanısı dışlandığında KYPROLİS® kullanımına tekrar başlanabilir. Önceden TTP/HUS gelişmiş olan hastalarda KYPROLİS® tedavisinin yeniden başlatılmasının güvenliliği bilinmemektedir (bkz. bölüm 4.2).

Posterior geri dönüşlü ensefalopati sendromu

KYPROLİS® ile tedavi gören hastalarda posterior geri dönüşlü ensefalopati sendromu (PRES) olguları rapor edilmiştir. Daha önce geri dönüşlü posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS) olarak adlandırılmış olan PRES bir nörolojik bozukluk olup nöbet, başağrısı, letarji, konfüzyon, körlük, bilinç düzeyinde değişimler ve başka görme bozuklukları ve nörolojik rahatsızlıklarla beraber hipertansiyonla kendini belli edebilmektedir. Tanı nöro-radyolojik görüntülemeyle (MRI) doğrulanmaktadır. PRES'ten kuşkulandığında KYPROLİS® kesilmeli ve değerlendirilmelidir. Daha önce PRES gelişen hastalarda KYPROLİS® terapisine yeniden başlanmanın güvenliliği bilinmemektedir.

Transplant için uygun olmayan yeni tanı konmuş hastalarda melfalan ve prednizon ile kombinasyon halinde ölümcül ve ciddi toksisitelerde artış

Transplant için uygun olmayan yeni tanı konmuş multipl miyelomlu 955 hastanın KYPROLİS® (20/36 mg/m², altı haftalık siklusların dört haftasında haftada iki kez 30 dakikalık infüzyon olarak) melfalan ve prednizon (KMP) veya bortezomib, melfalan ve prednizon (VMP) kullanacak şekilde randomize edildiği bir klinik çalışmada KMP kolunda VMP kolundaki hastalarla karşılaştırıldığında sırasıyla ölümcül advers reaksiyonlar (%7'ye

karşı %4) ve ciddi advers reaksiyonların (%50'ye karşı %42) insidansının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. KMP kolundaki hastalarda kalp yetmezliği (%11'e karşı %4), hipertansiyon (%25'e karşı %8), akut böbrek yetmezliği (%14'e karşı %6) ve dispneyi (%18'e karşı %9) de içeren herhangi bir derecede advers reaksiyonların insidansının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada KMP kolunda primer sonuç ölçütü olan progresyonsuz sağkalım (PFS) üstünlüğü karşılanmamıştır. Transplant için uygun olmayan yeni tanı konmuş multipl miyelomlu hastalarda KYPROLİS® melfalan ve prednizon ile kombine kullanımda endike değildir.

Embriyo-fetal toksisite

KYPROLİS® etki mekanizması (bkz. bölüm 5.1) ve hayvanlardaki bulgulara (bkz. bölüm 5.3) dayalı olarak, hamile kadınlara uygulandığında fetüse zarar verebilir. KYPROLİS® kullanan gebe kadınlarda yapılmış olan yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar mevcut değildir.

Üreme potansiyeli olan kadınlara, KYPROLİS® ile tedavi sırasında hamile kalmaktan kaçınmaları tavsiye edilmelidir. Üreme potansiyeli olan erkeklere KYPROLİS® ile tedavileri sırasında çocuk sahibi olmaktan kaçınmaları tavsiye edilmelidir. Gebe bir kadına KYPROLİS® reçete edilirken, KYPROLİS®'in yararları ve riskleri ve fetüs için olası riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. KYPROLİS® gebelik sırasında kullanılırsa veya hasta KYPROLİS®'i alırken gebe kalırsa, fetüs için potansiyel tehlike konusunda hasta bilgilendirilmelidir (bkz. bölüm 4.6).

Kontrasepsiyon

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadın hastalar, gebeliği önlemek için tedavi sırasında ve tedavinin tamamlanmasının ardından en az bir ay süreyle etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalı veya cinsel ilişkiden kaçınmalıdır. Üreme potansiyeli bulunan erkek hastalar, gebeliği önlemek için tedavi sırasında ve tedavinin tamamlanmasının ardından en az 3 ay süreyle etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalı veya cinsel ilişkiden kaçınmalıdır (bkz. bölüm 4.6). Karfilzomib oral kontraseptiflerin etkililiğini azaltabilir (bkz. bölüm 4.5).

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün sulandırılmış çözeltinin her ml'sinde 0,3 mmol (7 mg) sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Karfilzomib ağırlıklı olarak peptidaz ve epoksit hidrolaz aktiviteleri aracılığıyla metabolize edilir ve sonuç olarak, karfilzomibin farmakokinetik profilinin sitokrom P450 inhibitörleri ve indükleyicilerinin eş zamanlı uygulamasından etkilenmesi olası değildir.

In vitro çalışmalar karfilzomibin kültürlenmiş insan hepatositlerinde insan CYP3A4'ü indüklediğini göstermiştir. CYP3A4 probu olarak oral midazolamın kullanıldığı bir klinik çalışma, midazolamın farmakokinetiğinin eş zamanlı karfilzomib uygulamasından etkilenmediğini ortaya koyarak karfilzomibin CYP3A4/5 substratlarının metabolizmasını inhibe etmesinin beklenmediğini ve insan gönüllülerde CYP3A4 indükleyicisi olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, karfilzomibin terapötik konsantrasyonlarda CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ve 2B6'nın indükleyicisi olup olmadığı bilinmemektedir. Karfilzomib, bu enzimlerin substratları olan oral kontraseptifler gibi tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığında

dikkatli olunmalıdır. Gebeliği önlemeye yönelik etkili önlemler alınmalıdır (bkz. bölüm 4.6), hasta oral kontraseptifler kullanıyorsa alternatif bir etkili doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Karfilzomib CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ve 2D6'yı *in vitro* inhibe etmez ve bu nedenle, inhibisyon sonucu olarak bu enzimlerin substratları olan tıbbi ürünlerin maruziyetini etkilemesi beklenmez.

Karfilzomib bir P-glikoprotein (P-gp) substratıdır ancak BCRP substratı değildir. Bununla birlikte, KYPROLİS®'in intravenöz olarak uygulandığı ve büyük ölçüde metabolize olduğu dikkate alındığında, karfilzomibin farmakokinetik profilinin P-gp veya BCRP inhibitörleri veya indükleyicilerinden etkilenmesi olası değildir. *In vitro*, terapötik dozlarda beklenenlerden daha düşük konsantrasyonlarda (3 µM), karfilzomib P-gp substratı olan digoksinin hücre dışına taşınmasını %25 oranında inhibe eder. Karfilzomib, P-gp substratlarıyla (örn. digoksin, kolşisin) birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

In vitro, karfilzomib OATP1B1'i IC50 = 2,01 µM oranında inhibe eder, halbuki karfilzomibin sistemik düzeyde OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 ve BSEP'nin diğer taşıyıcılarını inhibe edebileceği veya edemeyeceği bilinmemektedir. Karfilzomib insan UGT2B7'yi inhibe etmez ancak insan UGT1A1'i 5,5 µM IC50 oranında inhibe eder. Bununla birlikte, karfilzomibin hızlı eliminasyonu, özellikle infüzyon bitiminden 5 dakika sonra sistemik konsantrasyondaki hızlı düşüş göz önünde bulundurulduğunda, OATP1B1 ve UGT1A1 substratları ile klinik olarak anlamlı etkileşim riski muhtemelen düşüktür.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D (bkz. bölüm 4.4)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadın hastalar tedavi sırasında ve tedavinin tamamlanmasından sonra en az bir ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalı veya cinsel ilişkiden kaçınmalıdır.

Karfilzomib tedavisi sırasında oral kontraseptiflerin etkililiğinin azalma olasılığı dışlanamaz (bkz. bölüm 4.5). Ayrıca, karfilzomib ile ilişkili venöz tromboembolik olaylar riskindeki artış nedeniyle, kadınlar karfilzomib ile tedavi sırasında tromboz riski taşıyabilen hormonal kontraseptiflerin kullanımından kaçınmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Hasta mevcut durumda oral kontraseptifler veya tromboz riski taşıyabilen hormonal kontrasepsiyon kullanıyorsa, alternatif etkili doğum kontrol yöntemine geçmelidir.

Üreme potansiyeli bulunan erkek hastalar, tedavi sırasında ve tedavinin tamamlanmasından sonra en az 3 ay boyunca gebeliği önlemek için etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalı veya cinsel ilişkiden kaçınmalıdır.

Gebelik dönemi

Karfilzomibin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

KYPROLİS® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. KYPROLİS® gebe bir kadına reçete edilirken, KYPROLİS®'in yararları ve riskleri ve fetüs için olası riskleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Etki mekanizmasına ve hayvanlardaki bulgulara dayanarak KYPROLİS® fetüse zarar verebilir. Eğer KYPROLİS® gebelik sırasında kullanılırsa veya hasta bu ilacı alırken hamile kalırsa hasta, fetüs için mevcut potansiyel tehlike hakkında bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

KYPROLİS®'in anne sütündeki varlığı, emzirilen bebeğe ve süt üretimine etkisi hakkında bilgi bulunmamaktadır. Farmakolojik özellikleri temel alındığında, meme emen çocuk için risk göz ardı edilemez. Sonuç olarak, bir önlem olarak, KYPROLİS® ile tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 2 gün süreyle emzirme kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde hiçbir fertilite çalışması yapılmamıştır (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KYPROLİS®'in araç ve makine kullanımı üzerine minör etkisi vardır.

Klinik çalışmalarda yorgunluk, baş dönmesi, baygınlık, bulanık görme, uyku hali ve/veya tansiyon düşmesi gözlenmiştir. KYPROLİS® tedavisi gören hastalar bu semptomlardan biri ile karşılaşılırsa araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

KYPROLİS® tedavisi sırasında meydana gelebilecek en ciddi advers reaksiyonlar şunları içerir: kardiyak toksisite, pulmoner toksisiteler, pulmoner hipertansiyon, dispne, hipertansif krizler dahil hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği, tümör lizis sendromu, infüzyon reaksiyonları, trombositopeni, hepatik toksisite, PRES ve TTP/HUS. KYPROLİS® ile yapılan klinik çalışmalarda kardiyak toksisite ve dispne tipik olarak KYPROLİS® tedavisinin başlarında meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.4). En yaygın advers olaylar (gönüllülerin %20'sinden fazlasında meydana gelen) şunlar olmuştur: anemi, yorgunluk, ishal, trombositopeni, bulantı, pireksi, dispne, solunum yolu enfeksiyonu, öksürük ve periferik ödem.

20 mg/m² düzeyindeki ilk karfilzomib dozlarının ardından, doz 1. çalışmada 27 mg/m²'ye ve 2. çalışmada 56 mg/m²'ye yükseltilmiştir (bkz. bölüm 5.1). 2. çalışmanın KYPROLİS® ve deksametazon (Kd) kolunda meydana gelen advers reaksiyonlar ile 1. çalışmanın KYPROLİS®, lenalidomid ve deksametazon (KRd) kolunda meydana gelen advers reaksiyonlar arası karşılaştırması, aşağıdaki advers reaksiyonlarda dozla potansiyel ilişki olabileceğini ortaya koymuştur: kalp yetmezliği (Kd %8,2, KRd %6,4), dispne (Kd %30,9, KRd %22,7), hipertansiyon (Kd %25,9, KRd %15,8) ve pulmoner hipertansiyon (Kd %1,3, KRd %0,8).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers reaksiyonlar aşağıdaki sistem organ sınıfı ve sıklık kategorisine göre sunulmaktadır (bkz. Tablo 7). Sıklık kategorileri havuzlanmış klinik çalışmalardan oluşan veri kümesinde her advers reaksiyon için rapor edilen kaba insidans oranından belirlenmiştir (n = 2.044). Her sistem organ sınıfı ve sıklık kategorisinde advers olaylar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Advers reaksiyonların insidansı, sistem organ sınıfları ve sıklık esas alınarak aşağıda listelenmiştir. Sıklık şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 7: Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

MedDRA sistem organ sınıfı	Çok yaygın ($\geq 1/10$)	Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)	Yaygın değil ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$)	Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Pnömoni Solunum yolu enfeksiyonu Nazofarenjit	Sepsis Grip İdrar yolu enfeksiyonu Bronşit Viral enfeksiyon Rinit	Akciğer enfeksiyonu	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			İlaça aşırı duyarlılık	
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Trombositopeni Nötropeni Anemi Lenfopeni	Febril nötropeni Lökopeni	HUS	TTP Trombotik mikroanjyopati
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipokalemi Hiperglisemi İştahta azalma	Dehidrasyon Hiperkalemi Hipomagnezemi Hiponatremi Hiperkalsemi Hipokalsemi Hipofosfatemi Hiperürisemi Hipoalbuminemi	Tümör lizis sendromu	
Psikiyatrik hastalıklar	Uykusuzluk	Anksiyete		
Sinir sistemi hastalıkları	Sersemlik hissi Periferik nöropati Baş ağrısı	Parestezi Hipoestezi	İntrakraniyal hemoraji Serebrovasküler olay	PRES
Göz hastalıkları		Katarakt Bulanık görme		
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Tinnitus		
Kardiyak hastalıklar		Kalp yetmezliği Atriyal fibrilasyon Taşikardi Çarpıntı	Kardiyak arrest Miyokard enfarktüsü Miyokard iskemisi Düşük ejeksiyon fraksiyonu Perikardit Perikard efüzyonu	

MedDRA sistem organ sınıfı	Çok yaygın (≥ 1/10)	Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10)	Yaygın değil (≥ 1/1.000 ila < 1/100)	Seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000)
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon	Derin ven trombozu Hipotansiyon Kızarma	Hipertansif kriz Hemoraji	Hipertansif acil durum
Respiratuar, torasik ve mediastinal hastalıklar	Dispne Öksürük	Pulmoner emboli Pulmoner ödem Epistaksi Orofarengeal ağrı Disfoni Hırıltı Pulmoner hipertansiyon	ARDS Akut solunum yetmezliği Pulmoner hemoraji İnterstisyel akciğer hastalığı Pnömoni	
Gastrointestinal hastalıklar	Kusma İshal Kabızlık Karın ağrısı Bulantı	Dispepsi Diş ağrısı	Gastrointestinal kanama Gastrointestinal perforasyon	
Hepatobilyer hastalıklar		Yüksek alanin aminotransferaz Yüksek aspartat aminotransferaz Yüksek gama glutamiltransferaz Hiperbilirubinemi	Karaciğer yetmezliği Kolestaz	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü Pruritus Eritem Hiperhidroz		
Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları	Sırt ağrısı Artralji Ekstremitelerde ağrı Kas spazmları	Kas-iskelet ağrısı Kas-iskelet göğüs ağrısı Kemik ağrısı Miyalji Kas güçsüzlüğü		
Renal ve üriner hastalıklar	Kanda yüksek kreatinin	Akut böbrek yetmezliği Böbrek yetmezliği Böbrek bozukluğu Düşük kreatinin renal klerensi		
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesindeki durumlar	İnfüzyon reaksiyonu Pireksi Periferik ödem Asteni Yorgunluk	Göğüs ağrısı Ağrı İnfüzyon yeri reaksiyonu Ürperme	Çoklu organ yetmezliği	
Araştırmalar		Yüksek c-reaktif protein Kanda yüksek ürik asit		

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve miyokard iskemisi

KYROLIS® ile ilgili klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %7'sinde kalp yetmezliği (hastaların %5'inden daha azında 3. derece ve üstü olgu gelişmiştir), yaklaşık %2'sinde miyokard enfarktüsü (hastaların %1,5'inden daha azında 3. derece ve üstü olgu gelişmiştir) ve yaklaşık %1'inde miyokard iskemisi (hastaların %1'inden daha azında 3. derece ve üstü olgu

gelişmiştir) bildirilmiştir. Bu olgular tipik olarak KYPROLİS® tedavisinin erken döneminde (< 5 döngü) meydana gelmiştir. KYPROLİS® tedavisi sırasında kardiyak bozuklukların klinik tedavisi için bkz. bölüm 4.4.

Dispne

KYPROLİS® ile ilgili klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %30'unda dispne bildirilmiştir. Dispne advers reaksiyonlarının çoğunluğu ciddi olmamış (hastaların %5'inden daha azında 3. derece ve üstü olgu gelişmiştir), giderilmiş, nadiren tedavinin kesilmesi ile sonuçlanmış ve çalışmanın erken bir döneminde (< 3 döngü) ortaya çıkma özelliği göstermiştir. KYPROLİS® tedavisi sırasında dispnenin klinik tedavisi için bkz. bölüm 4.4.

Hipertansif krizler dahil hipertansiyon

KYPROLİS® uygulamasından sonra hipertansif krizler (hipertansif aciliyet veya acil hipertansif tablo) görülmüştür. Bu olgulardan bazılarının ölümcül olduğu kaydedilmiştir. Klinik çalışmalarda hipertansiyon advers reaksiyonları hastaların yaklaşık %20'sinde görülmüş, yaklaşık %6'sında 3. derece ve üstü hipertansiyon olgusu gelişmiş, %0,5'inden daha azında ise hipertansif kriz görülmüştür. Hipertansiyon advers reaksiyonlarının insidansı, önceden hipertansiyon ile ilgili tıbbi öyküsü olan veya olmayan hastalar arasında benzerlik göstermiştir. KYPROLİS® tedavisi sırasında hipertansiyonun klinik tedavisi için bkz. bölüm 4.4.

Trombositopeni

KYPROLİS® ile ilgili klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %40'ında trombositopeni bildirilmiş ve yaklaşık %20'sinde 3. derece ve üstü olgu gelişmiştir. KYPROLİS®, megakaryositlerden trombosit gelişiminin inhibisyonu yoluyla trombositopeniye neden olmakta, bu durum her 28 günlük döngünün 8. veya 15. gününde ortaya çıkan en düşük trombosit düzeyi ile klasik döngüsel bir trombositopeniye yol açmakta ve genellikle bir sonraki döngünün başlangıcında başlangıç değerine geri dönüş ile ilişkilendirilmektedir. KYPROLİS® tedavisi sırasında trombositopeninin klinik tedavisi için bkz. bölüm 4.4.

Venöz tromboembolik olgular

KYPROLİS® alan hastalarda, ölümcül sonuçları olan derin ven trombozu ve pulmoner emboliyi de içeren venöz tromboembolik olgular bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4). İki farklı faz 3 çalışmasının KYPROLİS® kollarında venöz tromboembolik olguların genel insidansı daha yüksek olmuştur. 1. çalışmada venöz tromboembolik olguların insidansı KRd kolunda %15,3, Rd kolunda ise %9,0 olmuştur. KRd kolundaki hastaların %5,6'sında, Rd kolundaki hastaların ise %3,9'unda 3. derece ve daha üstü venöz tromboembolik olgu bildirilmiştir. 2. çalışmada, venöz tromboembolik olguların insidansı Kd kolunda %10,6, borteomib ve deksametazon (Vd) kolunda ise %3,1 olmuştur. Kd kolundaki hastaların %3,0'ında, Vd kolundaki hastaların ise %1,5'inde 3. derece ve daha üstü venöz tromboembolik olgu bildirilmiştir.

Karaciğer yetmezliği

KYPROLİS® ile ilgili klinik çalışmalarda hastaların %1'inden azında ölümcül olgular da dahil olmak üzere karaciğer yetmezliği olguları bildirilmiştir. KYPROLİS® tedavisi sırasında hepatik toksisitenin klinik tedavisi için bkz. bölüm 4.4.

Periferik nöropati

Deksametazon ile kombinasyon halinde 30 dakikalık infüzyon yoluyla KYPROLİS® 20/56 mg/m² alan hastaları (Kd, n = 464) bortezomib ve deksametazon alan hastalar (Vd, n = 465) ile karşılaştıran randomize, açık etiketli çok merkezli bir çalışmada Kd kolunda multipl miyelom hastalarının %6'sında 2. derece ve daha üzeri periferik nöropati vakaları bildirilmiş, Vd kolunda ise bu oran %32 olmuştur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

Genel olarak bazı advers olayların (kardiyak aritmiler, kardiyak yetmezlik (bkz bölüm 4.4), dispne, lökopeni ve trombositopeni dahil olmak üzere) KYPROLİS®'in klinik çalışmalarında görülme sıklığı, 75 yaş altındaki hastalarla kıyaslandığında 75 yaş ve üstü hastalar için daha yüksektir.

Pazarlama sonrası deneyim

KYPROLİS® ile pazarlama sonrası deneyimde aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar büyüklüğü belli olmayan bir popülasyondan gönüllülük ilkesine dayanarak raporlandığından sıklıklarını güvenilir biçimde tahmin etmek veya ilaç maruziyetiyle nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir: hemolitik üremik sendrom (HUS), gastrointestinal perforasyon, perikardit.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

KYPROLİS® 200 mg dozunun yanlışlıkla uygulanmasının ardından akut başlangıçlı ürperme, hipotansiyon, böbrek yetmezliği, trombositopeni ve lenfopeni rapor edilmiştir.

KYPROLİS® doz aşımı için bilinen spesifik antidot yoktur. Doz aşımı durumunda, hasta özellikle bölüm 4.8 içinde listelenen yan etkiler ve/veya advers reaksiyonlar için izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar

ATC kodu: L01XX45

Etki mekanizması

Karfilzomib 26S proteazomunun içerisindeki proteolitik çekirdek partikül olan 20S proteazomunun N-terminal treonin-içeren aktif yerlerine geri dönüşsüz olarak bağlanan tetrapeptit yapısındaki bir epoksiketon proteazom inhibitörüdür. Karfilzomib solid ve hematolojik tümör hücreleri üzerinde *in vitro* antiproliferatif ve proapoptotik aktivitelere sahiptir. Hayvanlarda, karfilzomib kan ve dokulardaki proteazom aktivitesini inhibe etmiş ve multipl miyelom, hematolojik ve solid tümör modellerinde tümörün büyümesini geciktirmiştir.

Farmakodinamik etkiler

İntravenöz karfilzomib uygulanması, kanda ilk dozdan 1 saat sonra ölçüldüğünde, proteazom kimotripsin-benzeri (chymotrypsin like (CT-L)) aktivitesinin süpresyonuyla sonuçlanmıştır. Lenalidomid ve deksametazon ile veya tek başına $\geq 15 \text{ mg/m}^2$ düzeyinde karfilzomib dozları proteazomun CT-L aktivitesinin $\geq \%80$ inhibisyonunu indüklemiştir. Buna ek olarak, tek ajan olarak intravenöz yoldan 20 mg/m^2 karfilzomib, proteazomun düşük moleküler kütleli polipeptid 2 (low molecular mass polypeptide 2 (LMP2)) ve multikatalitik endopeptidaz kompleksi benzeri 1 (multicatalytic endopeptidase complex-like 1 (MECL1)) alt birimlerinin sırasıyla $\%26$ ila $\%32$ ve $\%41$ ila $\%49$ ortalama inhibisyonuyla sonuçlanmıştır. Proteazom inhibisyonu, dozlamamın her haftasında, karfilzomibin ilk dozunu takiben ≥ 48 saat süreyle devam etmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Relaps veya refrakter multipl miyelomlu hastaların tedavisi için lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde (çalışma 1)

Çalışma 1, 1 ila 3 dizi tedavi (burada tedavi dizisi, relaps veya progresif hastalık gibi etkililik eksikliği nedeniyle kesintiye uğramamış olan planlanmış bir tedavi kürüdür [sıralı indüksiyon, transplantasyon, konsolidasyon ve/veya idame dahildir]) almış olan relaps veya refrakter multipl miyelom hastalarında KYPROLİS®'in lenalidomid ve deksametazon (KRd) ile kombinasyonunu tek başına lenalidomid ve deksametazon (Rd) ile karşılaştırarak değerlendiren randomize, açık etiketli, çok merkezli üstünlük çalışmasıdır. Aşağıdaki hastalar çalışmaya alınmamıştır: en son rejimde bortezomibe refrakter, en son rejimde lenalidomid ve deksametazona refrakter, önceki hiçbir rejime yanıt vermemiş olan, kreatinin klerensi $< 50 \text{ ml/dak}$, ALT/AST $> 3,5 \times \text{ULN}$ ve bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$; New York Kalp Derneği sınıf III ila IV konjestif kalp yetmezliği veya son 4 ay içinde miyokard enfarktüsü geçiren hastalar. KRd kolunda KYPROLİS® başlangıç dozu olarak 20 mg/m^2 düzeyinde değerlendirilmiş, bu düzey 1. döngünün 8. gününde ve sonrasında 27 mg/m^2 'ye yükseltilmiştir. KYPROLİS® 1. döngüden 12. döngüye kadar her 28 günlük döngünün 1, 2, 8, 9, 15 ve 16. günlerinde 10 dakikalık infüzyon olarak uygulanmıştır. KYPROLİS®, 13. döngüden 18. döngüye kadar her 28 günlük döngünün 1, 2, 15 ve 16. günlerinde dozlanmıştır. Deksametazon 40 mg her döngünün 1, 8, 15 ve 22. gününde oral veya intravenöz yoldan uygulanmıştır. Lenalidomid, her 28 günlük döngünün 1 ila 21. günlerinde 25 mg oral yoldan verilmiştir. Rd tedavi kolunda lenalidomid ve deksametazon rejimi KRd tedavi kolu ile aynıdır. KYPROLİS®, hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite nedeniyle erken kesilene kadar en fazla 18 döngü uygulanmıştır. Lenalidomid ve deksametazon uygulamasına hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam edilmiştir. Her iki kol için tromboprofilaksi ve bir

proton pompa inhibitörünün eşzamanlı kullanımı ve KRd kolu için antiviral profilaksi gerekli görülmüştür.

Çalışma 1'de 792 hasta KRd veya Rd koluna 1:1 oranında randomize edilmiştir. Demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri iki grup arasında iyi bir dengededir (bkz. Tablo 8). Hastaların sadece %53'ünde genetik mutasyon için test yapılmıştır; KRd kolundaki hastaların %12'sinde ve Rd kolundaki hastaların %13'ünde yüksek riskli bir genetik mutasyon saptanmıştır.

Tablo 8: Çalışma 1'de demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri (relaps veya refrakter multipl miyelom için kombinasyon tedavisi)

Özellik	KRd kombinasyon tedavisi	
	KRd kolu (N = 396)	Rd kolu (N = 396)
Yaş, medyan yıl (min, maks)	64 (38, 87)	65 (31, 91)
Yaş ≥ 75, n (%)	43 (11)	53 (13)
Erkekler, n (%)	215 (54)	232 (59)
İrk, n (%)		
Beyaz	377 (95)	377 (95)
Siyah	12 (3)	11 (3)
Diğer veya bildirilmemiş	7 (2)	8 (2)
Önceki rejim sayısı, n (%)		
1	184 (46)	157 (40)
2	120 (30)	139 (35)
3 ^a	92 (23)	100 (25)
Önceki nakil	217 (55)	229 (58)
ECOG performans durumu		
0	165 (42)	175 (44)
1	191 (48)	186 (47)
2	40 (10)	35 (9)
Çalışma başlangıcında ISS evresi, n (%)		
I	167 (42)	154 (39)
II	148 (37)	153 (39)
III	73 (18)	82 (21)
Bilinmiyor	8 (2)	7 (2)
CrCL, ml/dak, medyan (min, maks)	79 (39, 212)	79 (30, 208)
30 ila < 50, n (%)	19 (5)	32 (8)
50 ila < 80, n (%)	185 (47)	170 (43)
Son tedaviye refrakter, n (%)	110 (28)	119 (30)
Herhangi bir zamanda aşağıdakilere refrakter, n (%):		
Bortezomib	60 (15)	58 (15)
Lenalidomid	29 (7)	28 (7)

Özellik	KRd kombinasyon tedavisi	
	KRd kolu (N = 396)	Rd kolu (N = 396)
Bortezomib + immünomodülatör ajan	24 (6)	27 (7)

ECOG = Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group); CrCL = kreatinin klerensi; ISS = Uluslararası Evreleme Sistemi; KRd = KYPROLİS[®], lenalidomid ve deksametazon; Rd = lenalidomid ve deksametazon

^a Önce 4 rejim almış 2 hasta dahildir.

Bağımsız İnceleme Komitesi (Independent Review Committee (IRC)) tarafından Standart Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group (IMWG))/Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli (European Blood and Marrow Transplantation (EBMT)) yanıt kriterleri kullanılarak belirlendiğine göre KRd kolundaki hastalar Rd kolundakilere göre daha iyi PFS sergilemiştir (HR = 0,69, 2 yanlı p-değeri = 0,0001 ile).

Medyan PFS süresi KRd kolunda 26,3 ay ve Rd kolunda 17,6 ay olmuştur (bkz. Tablo 9 ve Şekil 1).

OS sonuçları, ara analizde belirgin farklılık göstermemiştir (Şekil 2).

Tablo 9: Çalışma 1'de etkililik sonuçları (relaps veya refrakter multipl miyelomda kombinasyon tedavisi)^a

	kombinasyon tedavisi	
	KRd kolu (N = 396)	Rd kolu (N = 396)
PFS ^b		
Medyan ^c , ay (%95 CI)	26,3 (23,3, 30,5)	17,6 (15,0, 20,6)
HR (%95 CI) ^d	0,69 (0,57, 0,83)	
P-değeri (2 yanlı) ^e	0,0001	
Genel yanıt, n (%) ^b	345 (87)	264 (67)
Yanıt kategorisi, n (%)		
sCR	56 (14)	17 (4)
CR	70 (18)	20 (5)
VGPR	151 (38)	123 (31)
PR	68 (17)	104 (26)

CI = güven aralığı; CR = tam yanıt; KRd = KYPROLİS[®], lenalidomid ve deksametazon; PFS = progresyonsuz sağkalım; Rd = lenalidomid ve deksametazon; sCR = kesin tam yanıt; VGPR = çok iyi kısmi yanıt; PR = kısmi yanıt; HR = risk oranı

^a Uygun hastalar daha önce 1-3 basamak tedavi almış olanlardır.

^b Bağımsız İnceleme Komitesi tarafından belirlendiği şekilde.

^c Kaplan Meier tahminlerine dayanır.

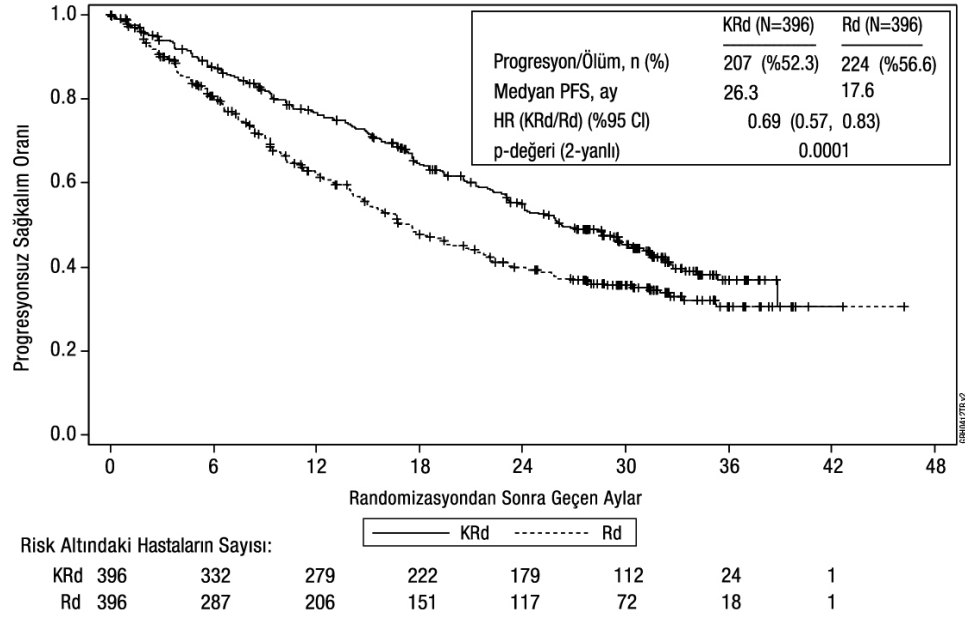
^d Tabakalandırılmış Cox modeline dayanır.

^e P-değeri tabakalandırılmış log-sıra testi kullanılarak türetilmiştir.

Medyan yanıt süresi (DOR), KRd kolunda yanıt elde eden 345 hasta için 28,6 ay (%95 CI: 24,9, 31,3) ve Rd kolunda yanıt elde eden 264 hasta için 21,2 ay (%95 CI: 16,7, 25,8)

olmuştur. Yanıta kadar geçen medyan süre, KRd kolunda 1 ay (aralık: 1 ila 14 ay) ve Rd kolunda da 1 ay (aralık 1 ila 16 ay) olmuştur.

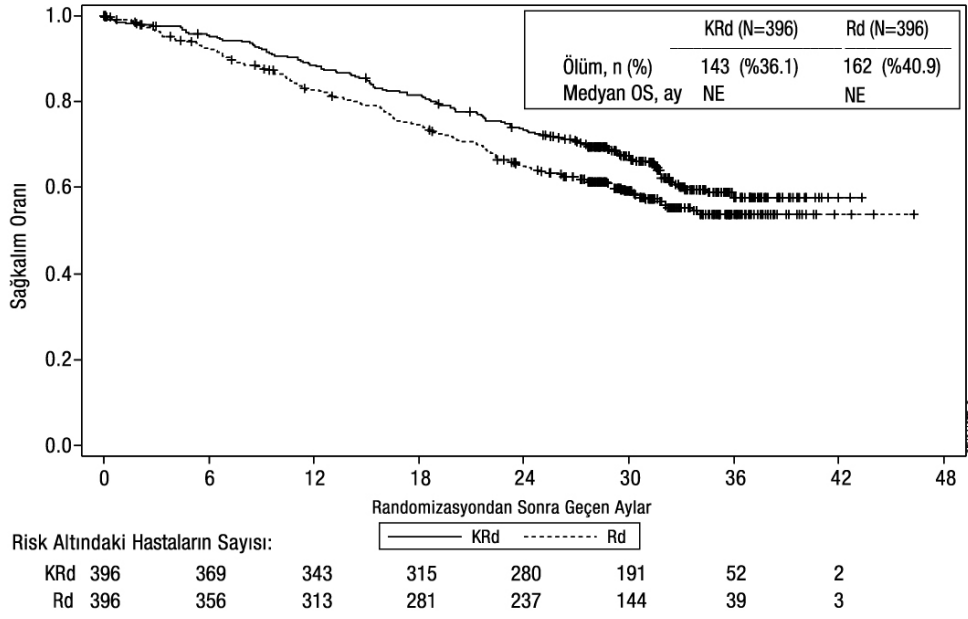
Şekil 1: Çalışma 1'de progresyonsuz sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi



CI = güven aralığı; EBMT = Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli (European Blood and Marrow Transplantation); IMWG = Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group); HR = risk oranı; KRd = KYPROLİS® , lenalidomid ve deksametazon kolu; PFS = Progresyonsuz Sağkalım; Rd = lenalidomid ve deksametazon kolu

Not: Yanıt ve PH (progresif hastalık) sonuçları standart objektif IMWG/EBMT yanıt kriterleri kullanılarak tayin edilmiştir.

Şekil 2: Çalışma 1'de ara genel sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi



KRd = KYPROLİS® , lenalidomid ve deksametazon; NE = tahmin edilemez; OS = genel sağkalım;
Rd = lenalidomid ve deksametazon kolu

Not: Ara OS analizi, OS için protokolde belirtilen erken durdurma sınırını karşılamamıştır.

Relaps veya refrakter multipl miyelomlu hastaların tedavisi için deksametazon ile kombinasyonu (çalışma 2)

Çalışma 2, 1 ila 3 basamak tedavi almış olan relaps veya refrakter multipl miyelom hastalarında KYPROLİS® artı deksametazon (Kd) ile bortezomib artı deksametazonu (Vd) karşılaştırarak değerlendiren randomize, açık etiketli, çok merkezli bir üstünlük çalışmasıdır. Toplam 929 hasta kaydedilmiş ve randomize edilmiştir (464 hasta Kd koluna; 465 hasta Vd koluna). Randomizasyon önceki proteazom inhibitörü tedavisi (var veya yok), önceki tedavi basamakları (1'e karşılık 2 veya 3), güncel Uluslararası Evreleme Sistemi evresi (1'e karşılık 2 veya 3) ve planlanan bortezomib uygulama yoluna göre tabakalandırılmıştır. Önceki rejimlerde yanıtları PR'den daha az; kreatinin klerensi < 15 ml/dak; hepatik transaminazları $\geq 3 \times$ ULN; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %40 veya başka önemli bir kalp sorunu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Bu çalışmada KYPROLİS® başlangıç dozu olarak 20 mg/m² ile başlayıp, 1. döngünün 8. gününde ve sonrasında 56 mg/m²'ye yükseltilmesi değerlendirilmiştir. KYPROLİS® her 28 günlük döngünün 1, 2, 8, 9, 15 ve 16. gününde 30 dakikalık infüzyon olarak haftada iki kez uygulanmıştır. Deksametazon 20 mg her döngünün 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ve 23. günlerinde oral veya intravenöz yoldan uygulanmıştır. Vd kolunda bortezomib 21 günlük döngünün 1, 4, 8 ve 11. günlerinde 1.3 mg/m² dozda intravenöz veya subkutan yoldan dozlanmış, deksametazon 20 mg her döngünün 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ve 12. günlerinde oral veya intravenöz yoldan uygulanmıştır. Eşzamanlı olarak tromboprofilaksi uygulanması isteğe bağlı olmuş, ve bir antiviral ajan ve proton pompa inhibitörü ile profilaksi ise gerekli görülmüştür. Vd kolundaki 465 hastanın 381'i subkutan yoldan bortezomib almıştır. Hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar tedaviye devam edilmiştir.

Demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri Tablo 10'da özetlenmektedir.

Tablo 10: Çalışma 2'de demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri (relaps veya refrakter multipl miyelom için kombinasyon tedavisi)

Özellik	Kd kolu (N = 464)	Vd kolu (N = 465)
Yaş, yıl		
Medyan (min, maks)	65 (35, 89)	65 (30, 88)
< 65, n (%)	223 (48)	210 (45)
65–74, n (%)	164 (35)	189 (41)
≥ 75, n (%)	77 (17)	66 (14)
Cinsiyet, n (%)		
Kadın	224 (48)	236 (51)
Erkek	240 (52)	229 (49)
İrk, n (%)		
Beyaz	348 (75)	353 (76)
Siyah	8 (2)	9 (2)
Asyalı	56 (12)	57 (12)
Diğer veya bildirilmemiş	52 (11)	46 (10)
ECOG performans durumu, n (%)		
0	221 (48)	232 (50)
1	211 (46)	203 (44)
2	32 (7)	30 (6)
Kreatinin klerensi (ml/dak)		
Medyan (min, maks)	73 (14, 185)	72 (12, 208)
< 30, n (%)	28 (6)	28 (6)
30 – < 50, n (%)	57 (12)	71 (15)
50 – < 80, n (%)	186 (40)	177 (38)
≥ 80, n (%)	193 (42)	189 (41)
FISH, n (%)		
Yüksek risk	97 (21)	113 (24)
Standart risk	284 (61)	291 (63)
Bilinmeyen risk	83 (18)	61 (13)
Çalışma başlangıcında ISS evresi, n (%)		
ISS I	212 (46)	205 (44)
ISS II	138 (30)	151 (33)
ISS III	114 (25)	109 (23)

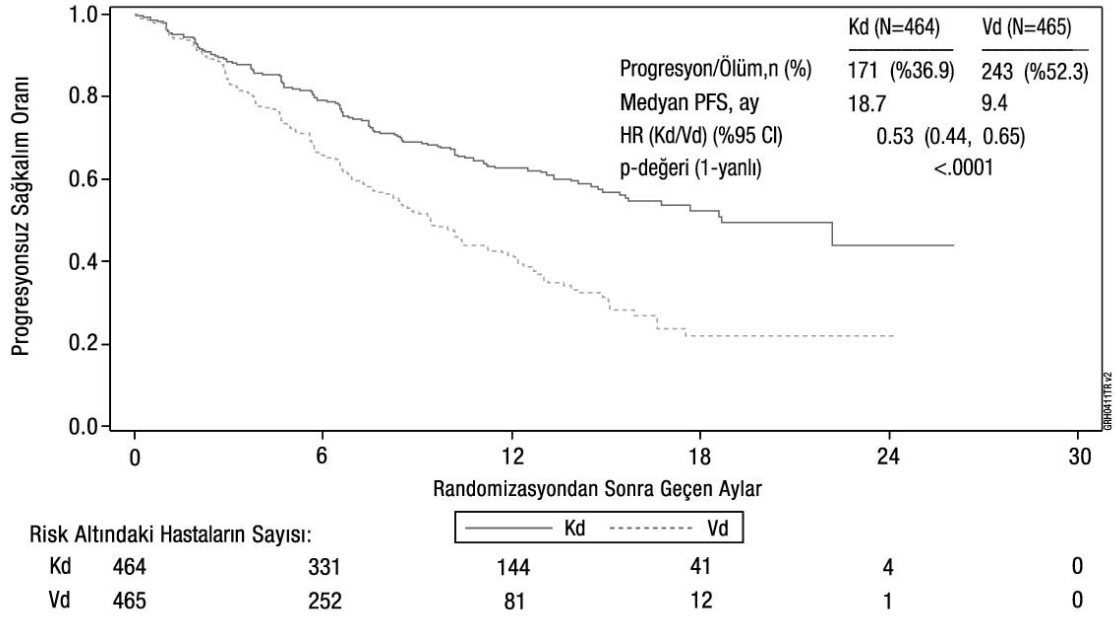
Özellik	Kd kolu (N = 464)	Vd kolu (N = 465)
Önceki rejim sayısı		
1	232 (50)	232 (50)
2	157 (34)	145 (31)
3	75 (16)	87 (19)
4	0 (0)	1 (0)
Önceki tedaviler, n (%)	464 (100)	465 (100)
Bortezomib	250 (54)	252 (54)
Multipl miyelom için nakil	266 (57)	272 (59)
Talidomid	211 (46)	247 (53)
Lenalidomid	177 (38)	177 (38)
Bortezomib + immünomodülatör ajan	158 (34)	167 (36)
Önceki son tedaviye refrakter, n (%) ^a	184 (40)	188 (40)

ECOG = Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu; FISH = Floresans in situ hibridizasyon; ISS = Uluslararası Evreleme Sistemi; Kd = KYPROLİS® artı deksametazon; Vd = bortezomib ve deksametazon

^a Refrakter = minimal yanıt veya daha iyisini elde edemeyen, tedavi sırasında progresyon gösteren veya tedavinin tamamlanmasından sonraki 60 gün içinde progresyon gösteren hastalık.

KYPROLİS® etkililiği, IMWG yanıt kriterleri kullanılarak IRC tarafından belirlenen PFS'ye göre değerlendirilmiştir. Çalışmada Kd kolunda 18,7 ay ve Vd kolunda 9,4 ay medyan PFS görülmüştür (bkz. Şekil 3 ve Tablo 11).

Şekil 3: Çalışma 2'de progresyonsuz sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi



HR = risk oranı; Kd = KYPROLİS® artı deksametazon; PFS = progresyonsuz sağkalım; Vd = bortezomib ve deksametazon; CI = güven aralığı

Diğer sonlanım noktaları OS ve genel yanıt oranını (ORR) içermektedir. Analiz zamanında OS verileri olgunlaşmamıştır. ORR, Kd kolundaki hastalarda %77 ve Vd kolundaki hastalarda %63 olmuştur (bkz. Tablo 11).

Tablo 11: Çalışma 2'de önemli sonuçların özeti (tedavisi amaçlanan popülasyon)^a

	Kd kolu (N = 464)	Vd kolu (N = 465)
PFS^b		
Medyan ^c , ay (%95 CI)	18,7 (15,6, —)	9,4 (8,4, 10,4)
Risk oranı (Kd/Vd) (%95 CI) ^d	0,53 (0,44, 0,65)	
P-değeri (1 yanlı) ^e	< 0,0001	
Genel yanıt^b		
Yanıt verenler N	357	291
ORR (%) (%95 CI) ^f	77 (73, 81)	63 (58, 67)
P-değeri (1 yanlı) ^g	< 0,0001	
Yanıt kategorisi, n (%)		
sCR	8 (2)	9 (2)
CR	50 (11)	20 (4)
VGPR	194 (42)	104 (22)
PR ^h	105 (23)	158 (34)

CI = güven aralığı; CR = tam yanıt; Kd = KYPROLİS[®] ve deksametazon; ORR = genel yanıt oranı; PFS = progresyonsuz sağkalım; sCR = kesin tam yanıt; Vd = bortezomib ve deksametazon; VGPR = çok iyi kısmi yanıt; PR = kısmi yanıt

^a Uygun hastalar daha önce 1-3 basamak tedavi almıştır.

^b PFS ve ORR, Bağımsız İnceleme Komitesi tarafından belirlenmiştir.

^c Kaplan Meier tahminlerine dayanır.

^d Tabakalandırılmış Cox modeline dayanır.

^e P-değeri tabakalandırılmış log-sıra testi kullanılarak türetilmiştir.

^f Kesin güven aralığı.

^g P-değeri, Cochran Mantel Haenszel testi kullanılarak türetilmiştir.

^h Her kolda en iyi yanıtı doğrulanmış PR olmayabilen bir hasta içerir.

PR veya daha iyi bir yanıt elde edilen gönüllülerde medyan DOR, Kd kolunda 21,3 ay (%95 CI: 21,3, tahmin edilemez) ve Vd kolunda 10,4 ay (%95 CI: 9,3, 13,8) olmuştur. Yanıta kadar geçen medyan süre her iki kolda 1 ay (aralık: < 1 ila 8 ay) olmuştur.

Relaps veya refrakter multipl miyelomlu hastaların tedavisi için monoterapi (çalışma 3, çalışma 4 ve çalışma 5)

Çalışma 3

Çalışma 3, 2 veya daha fazla tedavi basamağından sonra relaps veya refrakter multipl myelom hastalarında 30 dakikalık infüzyon olarak karfilzomib monoterapisinin güvenliliğini değerlendiren çok merkezli, açık etiketli, doz yükseltme, tek kollu bir araştırmadır. Kreatinin klerensi < 20 ml/dak; ALT $\geq 3 \times$ ULN, bilirubin $\geq 1,5 \times$ ULN; New York Kalp Derneği sınıf III veya IV konjestif kalp yetmezliği veya başka bir önemli kalp sorunu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Toplam 24 multipl myelom hastası 20/56 mg/m² maksimum tolere edilen doz düzeyinde dahil edilmiştir. Karfilzomib 28 günlük döngünün ardışık 3 haftasında haftada iki kez uygulanmıştır (1, 2, 8, 9, 15 ve 16. günlerde). 13. döngü ve sonrasında 8. ve 9. günlerde karfilzomib dozları atlanabilmiştir. Hastalar 1. döngünün 1. ve 2. günlerinde

20 mg/m² başlangıç dozuyla karfilzomib almış, bu doz sonraki tüm dozlarda 56 mg/m²'ye çıkarılmıştır. 1. döngüde her karfilzomib dozundan önce oral veya intravenöz yoldan 8 mg deksametazon ile ön ilaç uygulaması gerekli görülmüş, sonraki döngülerde isteğe bağlı olmuştur. Hastalık progresyonuna kadar veya kabul edilemeyen toksisite oluşana kadar tedaviye devam edilmiştir.

Etkililik ORR ve DOR değerlerine göre değerlendirilmiştir. IMWG kriterlerine göre araştırmacı değerlendirmesiyle ORR %50 olmuştur (%95 CI: 29, 71) (bkz. Tablo 12). PR veya daha iyisini elde eden gönüllülerde medyan DOR 8.0 ay olmuştur (Aralık: 1,4, 32,5).

Tablo 12: Çalışma 3'te yanıt kategorileri (20/56 mg/m² monoterapi rejimi)

Özellik	Çalışma hastaları ^a n (%)
Hasta sayısı (%)	24 (100)
Genel yanıt ^b	12 (50)
%95 CI ^c	(29, 71)
Yanıt kategorisi	
sCR	1 (4)
CR	0 (0)
VGPR	4 (17)
PR	7 (29)

sCR = kesin tam yanıt; CR = tam yanıt;

VGPR = çok iyi kısmi yanıt; PR = kısmi yanıt; CI = güven aralığı

^a Uygun hastalar daha önce 2 veya daha fazla basamak tedavi almıştır.

^b Araştırmacı değerlendirmesine göre.

^c Kesin güven aralığı.

Çalışma 4

Çalışma 4, en fazla 10 dakikalık infüzyonla uygulanan KYPROLİS® monoterapisi için tek kollu, çok merkezli klinik çalışmadır. Uygun hastalar relaps ve refrakter multipl miyelomu olup daha önce en az iki basamak tedavi almış olan (bortezomib ve talidomid ve/veya lenalidomid dahil) ve en son tedaviye ≤ %25 yanıt veren veya en son tedavi sırasında ya da izleyen 60 gün içinde hastalığı progresyon gösterenlerdir. Önceki tüm tedavilere refrakter olan, total bilirubin ≥ 2 × ULN; kreatinin klerensi < 30 ml/dak; New York Kalp Derneği Sınıf III ila IV konjestif kalp yetmezliği; semptomatik kardiyak iskemi; son 6 ay içinde miyokard enfarktüsü; Derece 3 veya 4 periferik nöropati veya ağrılı Derece 2 periferik nöropati; tedavi gerektiren aktif enfeksiyonlar veya plevral efüzyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

KYPROLİS® üç hafta süreyle, her haftanın iki ardışık gününde intravenöz yoldan en fazla 10 dakika içinde uygulanmış, bunu 12 günlük dinlenme dönemi izlemiştir (28 günlük tedavi döngüsü). Hastaların tedavisi hastalık progresyonuna, kabul edilemeyen toksisite oluşana veya maksimum 12 döngüye kadar sürdürülmüştür. Hastalar 1. döngüde her dozda 20 mg/m² ve sonraki döngülerde her dozda 27 mg/m² almışlardır. Birinci ve ikinci döngülerde

KYPROLİS® dozlarından önce oral veya intravenöz yoldan 4 mg deksametazon uygulanmıştır.

Toplam 266 hasta dahil edilmiştir. Başlangıç hasta ve hastalık özellikleri Tablo 13'te özetlenmektedir.

Tablo 13: Çalışma 4'te demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri (relaps ve refrakter multipl miyelom için 20/27 mg/m² monoterapi rejimi)

Özellik	Hasta sayısı (%)
Hasta özellikleri	
Dahil edilen hastalar	266 (100)
Medyan yaş, yıl (aralık)	63 (37, 87)
Yaş grubu, < 65/≥ 65 (yıl)	146 (55)/120 (45)
Cinsiyet (erkek/kadın)	155 (58)/111 (42)
İrk (beyaz/siyah/asyalı/diğer)	190 (71)/53 (20)/6 (2)/17 (6)
Hastalık özellikleri	
Önceki rejim sayısı (medyan)	5 ^a
Önceki nakil	198 (74)
En son tedaviye refrakter durumu ^b	
Refrakter: en son tedavi sırasında progresyon	198 (74)
Refrakter: en son tedavinin tamamlanmasından sonraki 60 gün içinde progresyon	38 (14)
Refrakter: tedaviye ≤ %25 yanıt	16 (6)
Relaps: tedaviden 60 gün sonra progresyon	14 (5)
Tamdan sonra geçen yıl, medyan (aralık)	5,4 (0,5, 22,3)
Plazma hücre tutulumu (< %50/≥ %50/bilinmiyor)	143 (54)/106 (40)/17 (6)
Çalışma başlangıcında ISS evresi	
I	76 (29)
II	102 (38)
III	81 (31)
Bilinmiyor	7 (3)
Sitogenetik veya FISH analizleri	
Normal/olumlu	159 (60)
Kötü prognozlu	75 (28)
Bilinmiyor	32 (12)
Kreatinin klerensi < 30 ml/dak	6 (2)

FISH = Floresans in situ hibridizasyon; ISS = Uluslararası Evreleme Sistemi

^a Aralık: 1, 20.

^b Refrakter durum için kategoriler eldeki laboratuvar verileri kullanılarak programa dayalı değerlendirme ile türetilmiştir.

Etkililik, IMWG kriterleri kullanan IRC değerlendirmesiyle ORR değerlerine göre değerlendirilmiştir. Başlanan medyan döngü sayısı dördür. ORR (PR veya daha iyisi) %23 olmuştur (%95 CI: 18, 28) (bkz. Tablo 14). Medyan DOR 7,8 aydır (%95 CI: 5,6, 9,2).

Tablo 14: Çalışma 4'te yanıt kategorileri (20/27 mg/m² monoterapi rejimi)

Özellik	Çalışma Hastaları ^a n (%)
Hasta sayısı (%)	266 (100)
Genel yanıt ^b	61 (23)
%95 CI ^c	(18, 28)
Yanıt kategorisi	
CR	1 (< 1)
VGPR	13 (5)
PR	47 (18)

CI = güven aralığı; CR = tam yanıt; VGPR = çok iyi kısmi yanıt; PR = kısmi yanıt

^a Uygun hastalar daha önce 2 veya daha fazla basamak tedavi almış ve son rejime refrakter olanlardır.

^b Bağımsız İnceleme Komitesi tarafından değerlendirildiği şekilde.

^c Kesin güven aralığı.

Çalışma 5

Çalışma 5, en fazla 10 dakikalık infüzyonla uygulanan KYPROLİS[®] monoterapisi için tek kollu, çok merkezli klinik çalışmadır. Uygun hastalar relaps veya refrakter multipl miyelomu olup daha önce bortezomib almamış, önceden bir ila üç basamak tedavi almış olan ve tedaviye \leq %25 yanıt veren veya tedavi sırasında ya da tedavinin tamamlanmasından sonraki 60 gün içinde hastalığı progresyon gösterenlerdir. Standart birinci basamak tedaviye refrakter olan, total bilirubin $\geq 2 \times$ ULN; kreatinin klerensi < 30 ml/dak; New York Kalp Derneği Sınıf III ila IV konjestif kalp yetmezliği; semptomatik kardiyak iskemi; son 6 ay içinde miyokard enfarktüsü; tedavi gerektiren aktif enfeksiyonlar; veya plevral efüzyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

KYPROLİS[®] hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya en fazla 12 döngüye kadar üç hafta süreyle her hafta ardışık iki günde en fazla 10 dakika içinde intravenöz yoldan uygulanmıştır, ardından 12 günlük dinlenme dönemi bırakılmıştır (28 günlük tedavi döngüsü). Hastalar 1. döngüde her dozda 20 mg/m² ve sonraki döngülerde 27 mg/m² almıştır. Birinci ve ikinci döngülerde KYPROLİS[®] dozlarından önce oral veya intravenöz yoldan 4 mg deksametazon uygulanmıştır.

20/27 mg/m² rejimiyle toplam 70 hasta tedavi edilmiştir. Başlangıç hasta ve hastalık özellikleri Tablo 15'te özetlenmektedir.

Tablo 15: Çalışma 5'te demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri (relaps veya refrakter multipl miyelom için 20/27 mg/m² monoterapi rejimi)

Özellik	Hasta sayısı (%)
Hasta özellikleri	
Dahil edilen hastalar	70 (100)
Medyan yaş, yıl (aralık)	66 (45, 85)
Yaş grubu, < 65/≥ 65 (yıl)	31 (44)/39 (56)
Cinsiyet (erkek/kadın)	44 (63)/26 (37)
İrk (beyaz/siyah/asyalı/hispanik/diğer)	52 (74)/12 (17)/3 (4)/2 (3)/1 (1)
Hastalık özellikleri	
Önceki rejim sayısı (medyan)	2 ^a
Önceki nakil	47 (67)
En son tedaviye refrakter durumu ^b	
Refrakter: en son tedavi sırasında progresyon	28 (40)
Refrakter: en son tedavinin tamamlanmasından sonraki 60 gün içinde progresyon	7 (10)
Refrakter: tedaviye ≤ %25 yanıt	10 (14)
Relaps: tedaviden 60 gün sonra progresyon	23 (33)
Progresyon belirtisi yok	2 (3)
Tamdan sonra geçen yıl, medyan (aralık)	3,6 (0,7, 12,2)
Plazma hücre tutulumu (< %50/≥ %50/bilinmiyor)	54 (77)/14 (20)/1 (1)
Çalışma başlangıcında ISS evresi, n (%)	
I	28 (40)
II	25 (36)
III	16 (23)
Bilinmiyor	1 (1)
Sitogenetik veya FISH analizleri	
Normal/olumlu	57 (81)
Kötü prognozlu	10 (14)
Bilinmiyor	3 (4)
Kreatinin klerensi < 30 ml/dak	1 (1)

FISH = Floresans in situ hibridizasyon; ISS = Uluslararası Evreleme Sistemi

^a Aralık: 1, 4.

^b Refrakter durum için kategoriler eldeki laboratuvar verileri kullanarak programa dayalı değerlendirme ile türetilmiştir.

Etkililik, IMWG kriterleri kullanan IRC değerlendirmesiyle ORR değerlerine göre değerlendirilmiştir. Başlanan döngü medyan sayısı yedidir. ORR (PR veya daha iyisi) %50 olmuştur (%95 CI: 38, 62) (bkz. Tablo 16). Medyan DOR'a ulaşılmadı.

Tablo 16: Çalışma 5'te yanıt kategorileri (20/27 mg/m² monoterapi rejimi)

Özellik	Çalışma Hastaları ^a n (%)
Hasta sayısı (%)	70 (100)
Genel yanıt ^b	35 (50)
%95 CI ^c	(38 - 62)
Yanıt kategorisi	
CR	1 (1)
VGPR	18 (26)
PR	16 (23)

CI = güven aralığı; CR = tam yanıt; VGPR = çok iyi kısmi yanıt; PR = kısmi yanıt

^a Uygun hastalar daha önce 1-3 basamak tedavi almıştır.

^b Bağımsız İnceleme Komitesi tarafından değerlendirildiği şekilde.

^c Kesin güven aralığı.

Kardiyak elektrofizyoloji

Karfilzomibin kalp fonksiyonu üzerindeki olası etkilerinin değerlendirmesi, multipl miyelom dahil olmak üzere ilerlemiş malignitelerin olduğu 154 gönüllüde üçlü EKG'nin merkezi kör okunması yoluyla analiz edilerek yapılmıştır. Fridericia düzeltmesi ile QT aralığı (QTcF aralığı) kullanılarak karfilzomibin kardiyak repolarizasyon üzerindeki etkisi ve konsantrasyon-QTc ilişkilerinin analizi doza bağlı herhangi bir etkiye ilişkin açık bir sinyal ortaya koymamıştır. C_{maks} düzeyinde QTcF üzerindeki öngörülen etki için tek yanlı %95 güven aralığının (CI) üst sınırı 4.8 milisaniye olmuştur. Bazett düzeltmesi (QTcB aralığı) kullanıldığında C_{maks} düzeyinde QTcB üzerindeki öngörülen etki için tek yanlı %95 güven aralığının (CI) üst sınırı 5,9 milisaniye olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim

27 mg/m² karfilzomibin 2 ila 10 dakikalık intravenöz infüzyonunun ardından ortalama (%CV) C_{maks} ve AUC sırasıyla 4.232 ng/ml (%49) ve 379 ng•saat/ml (%25) olmuştur. Yinelenen 15 ve 20 mg/m² karfilzomib dozlarını takiben sistemik maruziyet (AUC) ve yarılanma ömürlerinin 1. döngüde 1 ve 15 veya 16'ncı günlerde benzer olmaları, sistemik karfilzomib birikiminin olmadığını düşündürmektedir.

56 mg/m² dozun 30 dakikalık infüzyonunun ardından gözlenen 948 ng•saat/ml (%34)'nin ortalama (%CV) AUC değeri, 27 mg/m² dozun 2 ila 10 dakikalık infüzyonunun ardından gözlenen 379 ng•saat/ml (%25)'nin ortalama (%CV) değerinin yaklaşık iki katı olmuştur. 56 mg/m² dozun 30 dakikalık infüzyonunun ardından gözlenen 2.079 ng/mL (%44)'nin ortalama (%CV) C_{maks} değeri, 27 mg/m² dozun 2 ila 10 dakikalık infüzyonunun ardından gözlenen 4.232 ng/ml (%49)'nin ortalama (%CV) değerinden daha düşüktür.

20 ve 56 mg/m² dozları arasında her iki infüzyon süresinde maruziyette doza bağımlı bir artış olmuştur.

Dağılım

Ortalama kararlı-durum dağılım hacmi 20 mg/m² karfilzomib dozunda 28 l olmuştur. *In vitro* olarak test edildiğinde, karfilzomibin insan plazma proteinlerine bağlanması 0,4 - 4 mikromolar sınırları içindeki konsantrasyonlarda ortalama %97 olmuştur.

Biyotransformasyon

Karfilzomib hızlı ve yaygın olarak metabolize edilmiştir. İnsan plazma ve idrarında ölçülen ve *in vitro* olarak insan hepatositlerinde üretilen baskın metabolitlerin peptit fragmanları ve karfilzomib diolü olması, peptidaz klivajının ve epoksit hidrolizinin metabolizmanın temel yolları olduklarını düşündürmektedir. Sitokrom P450-aracılıklı mekanizmalar genel karfilzomib metabolizmasında minör bir rol oynamıştır. Metabolitlerin bilinen biyolojik aktivitesi yoktur.

Eliminasyon

İntravenöz yoldan ≥ 15 mg/m² dozlarının uygulanmasını takiben karfilzomib sistemik dolaşımdan hızla temizlenmiş olup yarılanma ömrü 1. döngünün 1. gününde ≤ 1 saat olmuştur. Sistemik klerens 151 ila 263 l/saat arasında olup bu, hepatik kan akımını aşması, karfilzomibin klerensinin büyük ölçüde ekstrahepatik olarak gerçekleştiğini düşündürmektedir. 24 saat içinde, uygulanan karfilzomib dozunun yaklaşık %25'i idrarda metabolit olarak atılmıştır. Ana bileşiğin idrar ve dışkıyla atılımı önemsiz miktardadır (toplam dozun %0,3'ü).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Spesifik popülasyonlar:

Yaş, cinsiyet ve ırk

Yaş (35 ila 88 yaş), cinsiyet ve ırka bağlı olarak karfilzomibin farmakokinetiğinde klinik açıdan önemli farklar gözlenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyonu normal olan ve hafif (bilirubin $> 1 - 1,5 \times \text{ULN}$ veya AST $> \text{ULN}$) veya orta derece (bilirubin $> 1,5 - 3 \times \text{ULN}$) kronik karaciğer yetmezliği bulunan relaps veya progresif ileri evre maligniteleri olan hastalarda karfilzomibin farmakokinetiği karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarla karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır.

Hafif ve orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda, karfilzomibin AUC değeri karaciğer fonksiyonu normal olan hastalara göre yaklaşık %50 oranında artmıştır. Şiddetli karaciğer yetmezliği (bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$ ve herhangi bir AST) olan hastalarda karfilzomibin farmakokinetiği değerlendirilmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Böbrek fonksiyonu normal olan, hafif, orta derece veya şiddetli böbrek yetmezliği izlenen ve hemodiyaliz gerektiren SEBH bulunan relaps multipl myelom hastalarında karfilzomibin farmakokinetiği araştırılmıştır. Hafif, orta derece ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda

karfilzomib maruziyeti (AUC ve C_{maks}) böbrek fonksiyonu normal olan hastalara benzer bulunmuştur. Hemodiyaliz uygulanan SEBH hastalarında karfilzomibin AUC değeri böbrek fonksiyonu normal olan hastalara göre %33 oranında daha yüksek gözlenmiştir. Başlangıçta böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozunun ayarlanması gerekmektedir.

Sitokrom P450

İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı bir *in vitro* çalışmada, karfilzomib insan CYP3A4/5 sitokromu üzerinde makul bir doğrudan ($K_i = 1,7$ mikromolar) ve zamana-bağımlı ($K_i = 11$ mikromolar) inhibisyon göstermiştir. *In vitro* çalışmalar karfilzomibin kültürdeki taze insan hepatositlerinde insan CYP1A2 ve CYP3A4'ünü indükte etmediğini göstermiştir. Sitokrom P450-aracılıklı mekanizmalar karfilzomibin genel metabolizması üzerinde minör bir rol oynamaktadır. CYP3A probu olarak oral midazolamın kullanıldığı 17 hastanın yer aldığı bir klinik çalışma midazolam farmakokinetiğinin eşlik eden karfilzomib uygulamasından etkilenmediği göstermiştir. KYPROLİS®'in CYP3A4/5 aktivitelerini inhibe etmesi ve/veya CYP3A4/5 substratlarına maruziyeti etkilemesi beklenmemektedir.

P-gp

Karfilzomib bir P-glikoprotein (P-gp) substratıdır. *In vitro*, Caco-2 tek katmanlı sisteminde karfilzomib P-gp substratı olan digoksinin hücre dışına taşınmasını %25 oranında inhibe etmiştir. Bununla birlikte, KYPROLİS®'in intravenöz yoldan uygulandığı ve yaygın biçimde metabolize edildiği göz önüne alındığında, KYPROLİS®'in farmakokinetiğinin P-gp inhibitörlerinden veya indüktörlerinden etkilenmesi olası gözükmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Gebelik

Gebe sıçanlar ve tavşanlara organogenez döneminde intravenöz yoldan uygulanan karfilzomib sıçanlarda 2 mg/kg/gün ve tavşanlarda 0,8 mg/kg/gün dozlarına kadar teratojenik olmamıştır. Karfilzomib test edilen herhangi bir dozda teratojenik olmamıştır. Tavşanlarda, $\geq 0,4$ mg/kg/gün dozunda pre-implantasyon kaybında bir artış ve erken rezorpsiyonlarda ve post-implantasyon kayıplarında artış ve maternal toksik doz olan 0,8 mg/kg/gün dozunda fetal ağırlıkta bir azalma olmuştur. Tavşanlarda 0,4 ve 0,8 mg/kg/gün dozları vücut yüzey alanına dayalı olarak insanlarda önerilen doz olan 27 mg/m² dozunun sırasıyla, ortalama %20 ve %40'ına karşılık gelmektedir.

Karsinogenez, mutagenez, fertilitede bozulma

Karfilzomib ile karsinogenesis çalışmaları yapılmamıştır.

Karfilzomib periferik kan lenfositlerinde *in vitro* kromozomal sapma testinde klastojenik olmuştur. Karfilzomib *in vitro* bakteriyel ters mutasyon (Ames) testinde mutajenik değildir ve *in vivo* fare kemik iliği mikronükleus tayininde klastojenik olmamıştır.

Karfilzomib ile fertilité çalışmaları yapılmamıştır. Üreme dokuları üzerinde 28 günlük yinelenen doz sıçan ve maymun toksisite çalışmalarında veya 6 aylık rat ve 9 aylık maymun kronik toksisite çalışmalarında etkiler saptanmamıştır.

Hayvan toksikolojisi ve/veya farmakolojisi

Tek bolus intravenöz doz olarak 3 mg/kg karfilzomib uygulanan maymunlarda (vücut yüzey alanına göre insanlarda önerilen doz olan 27 mg/m² dozunun ortalama 1,3 katına karşılık gelmektedir) hipotansiyon, kalp hızında artış ve troponin-T serum düzeylerinde artış görülmüştür. Klinik olarak kullanılanlara benzer doz programı ile sıçanlarda karfilzomibin ≥ 2 mg/kg/dozunda ve maymunlarda 2 mg/kg/dozunda yinelenen bolus intravenöz uygulaması, kardiyovasküler (kalp yetmezliği, kardiyak fibroz, perikardiyal sıvı toplanması, kardiyak hemoraji/dejenerasyon), gastrointestinal (nekroz/hemoraji), renal (glomerülonefropati, tübüler nekroz, disfonksiyon) ve pulmoner (hemoraji/inflamasyon) sistemlerdeki toksisitelere bağlı mortalitelerle sonuçlanmıştır. Sıçanlardaki 2 mg/kg/dozu, vücut yüzey alanına göre insanlarda önerilen doz olan 27 mg/m² dozunun ortalama yarısı kadardır. Maymunlardaki 2 mg/kg/dozu, vücut yüzey alanına göre insanlarda önerilen doza yaklaşık olarak eşdeğerdir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sülfobütileter beta-siklodekstrin
Susuz sitrik asit
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları mevcut olmadığından bu beşeri tıbbi ürün başka beşeri tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

KYPROLIS® enjektabl %0,9 sodyum klorürle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf Ömrü

36 ay.

Rekonstitüye çözelti

Steril enjeksiyonluk su ile rekonstitüye edildikten sonra oda sıcaklığında (25°C) saklanmak koşuluyla 4 saat içerisinde veya 2°C-8°C arasında saklanmak koşuluyla 24 saat içerisinde kullanılmalıdır.

İlacın hazırlanmasından uygulanmasına kadar geçen toplam zaman 24 saati aşmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Flakonu orijinal ambalajında ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

50 ml Tip I şeffaf cam flakon, floropolimer lamine elastomerik tıpa ve mor renkli çıkarılabilir plastik kapaklı alüminyum conta ile kapatılmış.

Her bir ambalaj 1 adet tek kullanımlık flakon içerir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

KYPROLİS® flakonları antimikrobiyal koruyucu maddeler içermez ve sadece tek kullanımlıktır. Açılmamış KYPROLİS® flakonları orijinal ambalajında 2°C ila 8°C'de saklandığı takdirde ambalaj üzerinde belirtilen tarihe kadar stabildir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri” ne uygun olarak imha edilmelidir.

Sulandırma ve intravenöz uygulama için hazırlama

Sulandırılmış çözelti 2 mg/ml konsantrasyonunda karfilzomib içermektedir. Hazırlamadan önce hazırlama talimatlarını eksiksiz okuyunuz. Parenteral ürünler kullanılmadan önce renkte değişiklik olup olmadığı ve partikül içerip içermediği, solüsyon ve kabı izin verdiği ölçüde kontrol edilmelidir.

1. Flakonu kullanımdan hemen önce buzdolabından çıkarın.
2. Gereken KYPROLİS® dozunu (mg/m²) ve flakon sayısını hastanın başlangıçtaki vücut yüzey alanını (body surface area (BSA)) kullanarak hesaplayın. BSA 2,2 m²'den fazla olan hastalar, BSA 2,2 m² kabul edilerek bir doz almalıdır. Vücut ağırlığında %20'den az veya bu orana eşit değişiklikler için doz düzeltmeleri yapılması gerekli değildir.
3. 21 gauge veya daha büyük bir iğne (dış çapı 0,8 mm veya daha küçük olan iğne) kullanarak her flakonu aseptik olarak yavaşça **29 ml** steril enjeksiyonluk su enjekte ederek hazırlayın, köpüklenmeyi minimize etmek için çözeltiyi tıpa üzerinden FLAKONUN İÇ DUVARINA doğru yönlendirin.



4. Flakonu yaklaşık 1 dakika kadar veya tam olarak çözünene kadar nazikçe döndürün ve/veya yavaşça ters çevirin. Köpük oluşmasından kaçınmak için flakonu ÇALKALAMAYIN. Köpük oluşursa, flakondaki köpüklenme çökelene (yaklaşık 5 dakika) ve çözelti berrak hale gelene kadar çözeltinin oturmasını bekleyin.
5. Uygulamadan önce partikül madde veya renk değişimine karşı çıplak gözle inceleyin. Hazırlanmış ürün berrak, renksiz bir çözelti olmalı ve herhangi bir renk değişikliği veya partikül madde gözlenirse uygulanmamalıdır.
6. Flakonda kalan kullanılmayan kısım varsa atın. Flakonlardaki kullanılmayan kısımları

BİRLEŐTİRMEYİN. Bir flakondan birden fazla doz UYGULAMAYIN.

7. İsteğe bağlı olarak, KYPROLİS® intravenöz torbası içinde uygulanabilir.
8. Bir intravenöz torba içerisinde uygulanırken 21 gauge veya daha büyük bir iğne (dış çapı 0,8 mm veya daha küçük olan iğne) kullanarak hesaplanmış olan dozu flakondan çekin ve %5 enjeksiyonluk dekstroz çözeltisi içeren 50 ml veya 100 ml'lik intravenöz torbanın içinde seyreltin.

7. RUHSAT SAHİBİ

Amgen İlaç Tic. Ltd. Şti.
İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok.
No: 10 Kule: 2 Kat: 25
4. Levent, Beşiktaş, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

29.09.2016 - 2016/679

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.09.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

gg.aa.yyyy