

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® 10 mg IV infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 10 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 1-3 seri tedavi almış relaps veya refrakter multipl miyelom hastalarının tedavisinde deksametazon ya da lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde kullanımda endikedir.

KYPROLİS® daha önce 1 veya daha fazla seri tedavi almış relaps veya refrakter multipl miyelom hastalarının tedavisinde tek başına kullanımda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Yardımcı madde siklodekstrinin sürekli kullanımının taşıdığı güvenlik riskleri nedeniyle, ürünün 14 günlük tedavi sonrasında, hekim tarafından gerekli değerlendirmenin yapıp, kullanıma devam edip edilmeyeceğinin belirlenmesi gerekmektedir.



Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Uygulamada dikkat edilmesi gereken konular

- **Hidrasyon** - 1. döngüde dozlama öncesinde, özellikle tümör lizis sendromu (TLS) 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). İnfüzyonla ilişkili 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® direkt olarak intravenöz infüzyonla veya isteğe bağlı olarak, **%5 Enjeksiyonluk Dekstroz** içeren 50 ml veya 100 ml'lik bir intravenöz torba içinde uygulanabilir. KYPROLİS®, doz rejimine bağlı olarak 10 veya 30 dakikalık infüzyonla uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2). İntravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. 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 (VYA) kullanılarak hesaplanmalıdır. VYA değeri 2,2 m²'den fazla olan hastalarda VYA 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 değerlendirmesi esas alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
- **Enfeksiyon profilaksisi** - Herpes zoster reaktivasyonu riskini azaltmak için KYPROLİS® ile tedavi edilmekte olan hastalarda antiviral profilaksi değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).
- **Hemodiyaliz uygulanan hastalar** - KYPROLİS® hemodiyaliz prosedüründen sonra uygulanmalıdır.

Önerilen dozlama

Deksametazon ile kombinasyon halinde KYPROLİS®

Tek başına deksametazon ile kombinasyon rejimi için KYPROLİS® aşağıda bulunan Tablo 1 ve 2'de açıklandığı şekilde 30 dakikalık infüzyon şeklinde intravenöz yolla haftada bir veya haftada iki defa uygulanmalıdır.

30 dakikalık infüzyonla haftada bir 20/70 mg/m² rejimi



KYPROLİS® Tablo 1’de gösterildiği gibi, 30 dakikalık infüzyon şeklinde intravenöz yolla, üç hafta süreyle haftada bir defa uygulanır ve bunu takiben 13 günlük bir dinlenme periyodu bırakılır. 28 günlük periyodların her biri bir tedavi döngüsü olarak kabul edilir. 1. Döngünün 1. Gününde KYPROLİS® 20 mg/m²’lik başlangıç dozunda uygulanır. Tolere edilirse, 1. Döngünün 8. Gününde doz 70 mg/m²’ye çıkarılır. Tüm döngülerin 1, 8 ve 15. Günlerinde ve 1. ila 9. Döngülerin 22. Gününde ağızdan veya intravenöz yolla 40 mg deksametazon alınır. Deksametazon, KYPROLİS®’ten 30 dakika ila 4 saat önce uygulanır.

Tablo 1: Deksametazonla kombinasyon halinde haftada bir KYPROLİS® (30 dakikalık infüzyon)

	1. Döngü											
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta		
	1. Gün	2. Gün	3–7. Gün	8. Gün	9. Gün	10–14. Gün	15. Gün	16. Gün	17–21. Gün	22. Gün	23. Gün	24–28. Gün
KYPROLİS® (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Deksametazon (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	2. ila 9. Döngüler											
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta		
	1. Gün	2. Gün	3–7. Gün	8. Gün	9. Gün	10–14. Gün	15. Gün	16. Gün	17–21. Gün	22. Gün	23. Gün	24–28. Gün
KYPROLİS® (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Deksametazon (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	10. Döngü ve Sonrası											
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta		
	1. Gün	2. Gün	3–7. Gün	8. Gün	9. Gün	10–14. Gün	15. Gün	16. Gün	17–21. Gün	22. Gün	23. Gün	24–28. Gün
KYPROLİS® (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Deksametazon (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-

Hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar tedaviye devam edilebilir. Deksametazonla ilgili diğer bilgiler için ürünün Kullanma Talimatına bakınız.

30 dakikalık infüzyonla haftada iki defa 20/56 mg/m² rejimi

KYPROLİS® Tablo 2’de gösterildiği gibi, 30 dakikalık infüzyon şeklinde, intravenöz yolla üç hafta süreyle ardışık iki günde uygulanır ve bunu takiben 12 günlük bir dinlenme periyodu bırakılır. 28 günlük periyodların her biri bir tedavi döngüsü olarak kabul edilir. 1. Döngünün 1. ve 2. Günlerinde KYPROLİS® 20 mg/m²’lik başlangıç dozunda uygulanır. Tolere edilirse, 1. Döngünün 8. Gününde doz 56 mg/m²’ye çıkarılır. 28 günlük döngülerin her birinin 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ve 23. Günlerinde ağızdan veya intravenöz yolla 20 mg deksametazon alınır. Deksametazon, KYPROLİS®’ten 30 dakika ila 4 saat önce uygulanır.



Tablo 2: Deksametazonla kombinasyon halinde haftada iki defa KYPROLİS® (30 dakikalık infüzyon)

	1. Döngü											
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta		
	1. Gün	2. Gün	3-7. Gün	8. Gün	9. Gün	10-14. Gün	15. Gün	16. Gün	17-21. Gün	22. Gün	23. Gün	24-28. Gün
KYPROLİS® (mg/m²)	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		
	1. Gün	2. Gün	3-7. Gün	8. Gün	9. Gün	10-14. Gün	15. Gün	16. Gün	17-21. Gün	22. Gün	23. Gün	24-28. Gün
KYPROLİS® (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametazon (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

Hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar tedaviye devam edilebilir. Deksametazonla ilgili diğer bilgiler için ürünün Kullanma Talimatına bakınız.

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 3'te 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 3: Lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde haftada iki defa 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/m²)	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/m²)	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/m²)	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 antiasit profilaksisi gibi ajanlarla gerekli olabilecek eşzamanlı uygulanan diğer ilaç ile ilgili lenalidomid ve deksametazon Ürün Bilgilerine bakılmalıdır.

KYPROLİS® monoterapisi

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

Haftada iki defa 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 4'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 4). 1. döngüde



sonrasında gereklikçe 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 4: Haftada iki defa 20/27 mg/m² 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.

Haftada iki defa 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 5'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 5). 1. döngüde ve ardından gereklikçe infüzyonla ilişkili 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 5: Haftada iki defa 20/56 mg/m² 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.

Advers reaksiyonlar için dozaj modifikasyonları

KYPROLİS® için öneriler ve dozaj modifikasyonları Tablo 6'da verilmiştir. Doz düzeyi azaltımları Tablo 7'de sunulmaktadır. Lenalidomidin ve deksametazonun dozaj önerileri için Ürün Bilgilerine ayrıca bakılmalıdır.

Tablo 6: KYPROLİS® tedavisi sırasında advers reaksiyonlar^a için dozaj modifikasyonları

Hematolojik toksisite	Önerilen aksiyon
MNS < 0,5 × 10⁹/l (bkz. bölüm 4.4)	- Doz durdurulmalıdır 0,5 × 10⁹/l'den yüksek veya bu düzeye eşit ise; 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
Febril nötrojeni MNS < 0,5 × 10⁹/l ve 38,5°C üzerinde ağızdan ateş veya 2 saat içinde 38,0°C üzerinde iki ardışık ölçüm	- Doz durdurulmalıdır - MNS başlangıç derecesine döner ve ateş düzelirse, aynı doz düzeyinde devam edilmelidir
Trombosit sayısı < 10 × 10⁹/l veya trombositopeni ile birlikte kanama bulgusu (bkz. bölüm 4.4)	- Doz durdurulmalıdır 10 × 10⁹/l'den yüksek veya bu düzeye eşit iyileşme olursa ve/veya kanama kontrol altına alınırsa 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
- 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)	- Doz durdurulmalıdır ve renal fonksiyon izlemeye devam edilmelidir (serum kreatinin veya kreatinin klerensi) - 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
Diğer tüm şiddetli veya yaşamı tehdit eden^b hematolojik olmayan toksisiteler (bkz. bölüm 4.4)	- Düzelene veya başlangıca 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 7.

^b CTCAE 3 ve 4. Derece

Tablo 7: KYPROLİS® tedavisi sırasındaki advers reaksiyonlar için doz düzeyi azaltımları

Rejim	Doz	Birinci doz azaltımı	İkinci doz azaltımı	Üçüncü doz azaltımı
KYPROLİS®, lenalidomid ve deksametazon veya monoterapi (haftada iki defa)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	—
KYPROLİS® ve deksametazon veya monoterapi (haftada iki defa)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}
KYPROLİS® ve deksametazon (haftada bir defa)	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ^{2a}

Not: Doz azaltımları sırasında infüzyon süreleri aynı kalır.

^a Toksisite devam ederse KYPROLİS® tedavisi kesilmelidir.

Karaciğer yetmezliğinde kullanım için dozaj modifikasyonları

Hafif (normalin üst sınırının (ULN) 1 ila 1,5 katı total bilirubin ve herhangi bir AST düzeyi veya total bilirubin $\leq$ ULN ve AST $>$ ULN) veya orta derece (total bilirubin $>$ 1,5 - 3×ULN ve herhangi bir AST düzeyi) 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 önerilen dozaj önerisi

SEBH bulunan ve hemodiyalize 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:

Hemodiyaliz uygulanan SEBH hastalarında karfilzomibin AUC değeri böbrek fonksiyonu normal olan hastalara göre %33 oranında daha yüksek gözlenmiştir. KYPROLİS® konsantrasyonlarının hemodiyaliz klirensi araştırılmamış olduğundan, ilaç hemodiyaliz prosedüründen sonra uygulanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif (normalin üst sınırının (ULN) 1 ila 1,5 katı total bilirubin ve herhangi bir AST düzeyi veya total bilirubin $\leq$ ULN ve AST $>$ ULN) veya orta derece (total bilirubin $>$ 1,5 - $3 \times$ ULN ve herhangi bir AST düzeyi) karaciğer yetmezliği olan hastalarda KYPROLİS® dozu %25 oranında azaltılmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz önerisi yapılamamaktadır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Ciddi advers reaksiyon 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).

Geriatrik popülasyon:

KYPROLİS®'e ilişkin klinik çalışmalarda, 1.691 hastanın %50,4'ü 65 yaş ve üzerindedir ve %15,4'ü 75 yaş ve üzerindedir. 65 yaş ve üzeri hastalarda ciddi advers reaksiyonların insidansının daha genç hastalardaki insidanstan daha yüksek olduğu görülmüştür. 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), 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. Kombinasyon tedavilerine ilişkin randomize, açık etiketli, çok merkezli çalışmalarda kalp yetmezliği olaylarının insidansı %8 olmuştur (bkz. bölüm 4.8).

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 reaksiyonların görülmesi durumunda KYPROLİS® bu olaylar düzelene 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 izlenmelidir. 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 kontrolü ve sıvı yönetimini içeren) yapılmalıdır.

Elektrokardiyografik değişiklikler

Klinik çalışmalarda 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. Bu olgulardan bazıları ölümle sonuçlanmıştır. KYPROLİS® ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %11'inde böbrek yetersizliği (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-Gault denklemi kullanarak hesaplanır) olan hastalarda ölümcül böbrek yetmezliği riski 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).

Yardımcı madde siklodekstrinin sürekli kullanımının taşıdığı güvenlik riskleri nedeniyle, ürünün 14 günlük tedavi sonrasında, hekim tarafından gerekli değerlendirmenin yapılıp, kullanıma devam edip edilmeyeceğinin belirlenmesi gerekmektedir.

Tümör lizis sendromu

KYPROLİS® ile tedavi gören hastalarda ölümcül sonuçlar da görülebilen 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 düşünülmelidir. 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 yaklaşık %1'inde Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)), akut solunum yetmezliği, pnömoni ve interstisyel akciğer rahatsızlığı gibi akut diffüz infiltratif pulmoner hastalıklar görülmüştür. 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 görüntüleme 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'ye karşı Rd'yi değerlendiren randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada hipertansiyon olaylarının insidansı KRd kolunda %17, Rd kolunda ise %9 olmuştur. Kd koluna karşı Vd kolunun karşılaştırıldığı randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada hipertansiyon olaylarının insidansı Kd kolunda %34, Vd kolunda ise %11 olmuştur. Bu olgulardan bazılarının ölümcül olduğu kaydedilmiştir. KYPROLİS® tedavisine başlanmadan önce hipertansiyonun kontrol altına alınması önerilir. KYPROLİS® almakta olan 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 düşünülmelidir (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 altta 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 düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.6).

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

KYPROLİS® alan hastalarda yaşamı tehdit eden reaksiyonlar da dahil, infüzyonla ilişkili reaksiyonları meydana gelmiştir. Belirti ve semptomlar arasında ateş, ürperme, artralji, miyalji, yüzde ateş basması, yüzde ödem, laringeal 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. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlarının insidansını ve şiddetini azaltmak amacıyla KYPROLİS® öncesinde deksametazon uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2). Hastalar riskler ve semptomlar konusunda uyarılmalı ve infüzyonla ilişkili reaksiyon 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 %32'sinde 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, baş ağrısı, 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.

Progresif multifokal lökoensefalopati

KYPROLİS® ile ölümcül olabilen progresif multifokal lökoensefalopati (PML) görülmüştür. KYPROLİS® dışında, bu duruma katkıda bulunabilecek diğer olası faktörler arasında immünoşüpresyona yol açabilecek immünoşüpresif tedavinin önceden veya eşzamanlı kullanımı yer almaktadır. Yeni başlangıçlı nörolojik bulgu veya semptomları olan ya da önceden var olan nörolojik bulgu veya semptomlarında değişiklik görülen tüm hastalarda PML düşünülmelidir. PML şüphesi olduğu takdirde, KYPROLİS® kesilmeli ve nöroloji konsültasyonunu da içeren PML değerlendirmesi başlatılmalıdır.

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

Etki mekanizması (bkz. bölüm 5.1) ve hayvanlarda elde edilmiş bulgular (bkz. bölüm 5.3) ışığında KYPROLİS®, hamile kadınlara uygulandığında fetüse zarar verebilir. Karfilzomib organogenez döneminde gebe tavşanlara VYA esas alınıp 27 mg/m²'lik klinik dozun yaklaşık %40'ı düzeyinde bir dozda intravenöz yolla uygulandığında implantasyon sonrası kayba ve fetüs ağırlığında azalmaya neden olmuştur.

Gebe kadınlar fetüse yönelik potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir. Üreme potansiyeli olan kadınlara KYPROLİS® tedavisi sırasında ve son dozu takip eden 6 ay süresince doğum kontrol yöntemi uygulamaları tavsiye edilmelidir. Üreme potansiyeli olup kadın cinsel partneri olan erkeklere KYPROLİS® ile tedavileri sırasında ve son dozu takip eden 3 ay süresince doğum kontrol yöntemi uygulamaları tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.6 ve 5.3).

Kontrasepsiyon

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadın hastalar, gebeliği önlemek için tedavi sırasında ve tedavinin tamamlanmasının ardından 6 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 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 diyeti uygulanan hastalarda dikkate alınmalıdır.

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.

İn 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. *İn 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.

İn 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.



Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D (bkz. bölüm 4.4)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Üreme potansiyeli olan kadınlara KYPROLİS® tedavisi sırasında ve son dozu takip eden en az 6 ay boyunca etkili doğum kontrolü uygulamaları tavsiye edilmelidir.

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 ve kadın cinsel partneri olan erkeklere, KYPROLİS® tedavisi sırasında ve son dozu takip eden en az 3 ay boyunca etkili doğum kontrolü uygulamaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

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

Gebelik testi, üreme potansiyeli bulunan kadınlara, KYPROLİS® tedavisi başlanmadan uygulanmalıdır.

KYPROLİS® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Etki mekanizmasına ve hayvanlardaki bulgulara dayanarak KYPROLİS® fetüse zarar verebilir. Gebe kadınlarda KYPROLİS® kullanımını içeren ve ilaçla ilişkili advers gelişim sonuçlarına ilişkin risk konusunda bilgi veren herhangi bir çalışma mevcut değildir. KYPROLİS® tavanlarda klinik dozdan daha düşük dozlarda embriyo-fetal ölümlere neden olmuştur. Gebe kadınlara fetüs açısından söz konusu olan potansiyel risk konusunda bilgi verilmelidir.

Endikasyon bulunan popülasyonun majör doğum kusurları ve düşüğe ilişkin tahmini arka plan riski bilinmemektedir. Tüm hamileliklerde doğum kusuru, kayıp veya diğer advers sonuçlara ilişkin bir arka plan risk söz konusudur.

Laktasyon dönemi

KYPROLİS®'in anne sütündeki varlığı, emzirilen çocuğa ve ilacın süt üretimine etkisi hakkında veri bulunmamaktadır. Anne sütüyle birçok ilaç atıldığı ve KYPROLİS® tedavisi sırasında emzirilen bir çocukta ciddi advers reaksiyon potansiyeli bilinmediği için bir önlem olarak, KYPROLİS® ile tedavi sırasında ve tedaviden sonra 2 hafta süreyle emzirme kontrendikedir.



Üreme yeteneği/Fertilite

Etki mekanizması ışığında KYPROLİS[®], erkek veya kadın fertilitesi üzerinde etki gösterebilir (bkz. bölüm 5.1 ve 5.3). KYPROLİS[®]'in insan fertilitesi üzerindeki etkisine ilişkin veri mevcut değildir.

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 karşılaşarlarsa araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

KYPROLİS[®] tedavisi sırasında meydana gelebilecek ciddi advers reaksiyonlar şunları içerir: kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, kardiyak arrest, miyokard iskemisi, interstisyel akciğer hastalığı, pnömonit, akut solunum sıkıntısı sendromu, akut solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, dispne, hipertansif krizler dahil hipertansiyon, akut böbrek hasarı, tümör lizis sendromu, infüzyonla ilişkili reaksiyon, gastrointestinal kanama, intrakraniyal kanama, pulmoner kanama, trombositopeni, karaciğer yetmezliği, PRES, trombotik mikroanjiyopati 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, trombositopeni, bulantı, ishal, pireksi, dispne, solunum yolu enfeksiyonu, öksürük ve nötropeni.

20 mg/m² düzeyindeki ilk karfilzomib dozlarının ardından, doz ASPIRE çalışmasında 27 mg/m²'ye ve ENDEAVOR çalışmasında 56 mg/m²'ye yükseltilmiştir (bkz. bölüm 5.1). ENDEAVOR çalışmasının KYPROLİS[®] ve deksametazon (Kd) kolunda meydana gelen advers reaksiyonlar ile ASPIRE çalışmasının 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 8). Sıklık kategorileri havuzlanmış klinik çalışmalardan oluşan veri kümesinde her advers reaksiyon için rapor edilen kaba insidans oranından belirlenmiştir (n = 2.944). 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 8: Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

MedDRA sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Pnömoni Solunum yolu enfeksiyonu	Sepsis Akciğer enfeksiyonu Grip Herpes zoster* İdrar yolu enfeksiyonu Bronşit Gastroenterit Viral enfeksiyon Nazofarenjit Rinit	Clostridium difficile koliti Sitomegalovirüs enfeksiyonu Hepatit B reaktivasyonu	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			İlaca aşırı duyarlılık	
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Trombositopeni Nötropeni Anemi Lenfopeni Lökeni	Febril nötropeni	HUS	TTP Trombotik mikroanjyopati
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipokalemi Hiperglisemi İştahsızlık	Dehidrasyon Hiperkalemi Hipomagnezemi Hiponatremi Hiperkalsemi Hipokalsemi Hipofosfatemi Hiperürisemi Hipoalbuminemi	Tümör lizis sendromu	
Psikiyatrik hastalıkları	Uykusuzluk	Anksiyete Zihin karışıklığı		
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 Miyokard enfarktüsü Atriyal fibrilasyon Taşikardi Çarpıntı Düşük ejeksiyon fraksiyonu	Kardiyak arrest Kardiyomiyopati Miyokard iskemisi Perikardit Perikard efüzyonu	
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon	Derin ven trombozu Hipotansiyon Kızarma	Hipertansif kriz Hemoraji	Hipertansif acil durum
Solunum, göğüs bozuklukları 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	



MedDRA sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Gastrointestinal hastalıklar	Kusma İshal Kabızlık Karın ağrısı Bulantı	Gastrointestinal kanama Dispepsi Diş ağrısı	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		Anjiödem
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		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Kanda yüksek kreatinin	Akut böbrek hasarı Böbrek yetmezliği Böbrek bozukluğu Düşük kreatinin renal klerensi		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Pireksi Periferik ödem Asteni Yorgunluk Ürperme	Göğüs ağrısı Ağrı İnfüzyon yeri reaksiyonları Grip benzeri hastalık Kırıklık	Çoklu organ disfonksiyon sendromu	
Araştırmalar		Yüksek c-reaktif protein Kanda yüksek ürik asit		
Cerrahi ve tıbbi prosedürler		İnfüzyonla ilişkili reaksiyon		

* Sıklık, hastaların çoğunun profilaksi tedavisinde olduğu klinik çalışmalardan elde edilen verilere dayanılarak hesaplanmaktadır.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve miyokard iskemisi

KYPROLİS® ile ilgili klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %7'sinde kalp yetmezliği (hastaların %5'inde 3. derece ve üstü olgu gelişmiştir), yaklaşık %2'sinde miyokard enfarktüsü (hastaların %1,5'inde 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 %7,5'inde 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 %34'ünde 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. ASPIRE çalışmasında venöz tromboembolik olguların insidansı KRd kolunda %15,6, 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. ENDEAVOR çalışmasında, venöz tromboembolik olguların insidansı Kd kolunda %12,5, bortezomib ve deksametazon (Vd) kolunda ise %3,3 olmuştur. Kd kolundaki hastaların %3,5'inde, Vd kolundaki hastaların ise %1,8'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 %7'sinde 2. derece ve daha üzeri periferik nöropati vakaları bildirilmiş, önceden planlanmış Genel Sağkalım (OS) analizi yapıldığı sırada Vd kolunda ise bu oran %35 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 onay sonrası kullanımda aşağıdaki advers reaksiyonlar tanımlanmıştır. Bu reaksiyonlar büyüklüğü belli olmayan bir popülasyondan gönüllülük ilkesine dayanarak raporlandığından sıklıklarının güvenilir biçimde tahmin etmek veya ilaç maruziyetiyle nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir: hemolitik üremik sendrom (HUS), hepatit B reaktivasyonu, gastrointestinal perforasyon, perikardit ve koryoretinit, pnömonit, enterokolit ve viremi dahil sitomegalovirüs enfeksiyonu.

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 yanlılıkla 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 ÖZELLİKLER

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 süpresyonu ile 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, dozlamının her haftasında, karfilzomibin ilk dozunu takiben ≥ 48 saat süreyle devam etmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Relaps veya refrakter multipl miyelomlu hastaların tedavisi için lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde

ASPIRE

ASPIRE, 1 ila 3 seri tedavi (burada tedavi serisi, 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 ml/dak, ALT/AST $> 3,5 \times$ ULN ve bilirubin $> 2 \times$ 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.

ASPIRE çalışmasında 792 hasta KRd veya Rd koluna 1:1 oranında randomize edilmiştir. Demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri iki grup arasında iyi bir dengededir (bkz. Tablo 9). 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 9: ASPIRE çalışmasında demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri (relaps veya refrakter multipl miyelom için kombinasyon tedavisi)

Özellikler	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)



Özellikler	KRd kombinasyon tedavisi	
	KRd kolu (N = 396)	Rd kolu (N = 396)
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, n (%)	217 (55)	229 (58)
ECOG performans durumu, n (%)		
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)
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 10 ve Şekil 1).

KRd kolunda 246 ölümün ve Rd kolunda 267 ölümün ardından önceden planlanmış bir genel sağkalım (OS) analizi gerçekleştirilmiştir. Medyan takip süresi yaklaşık 67 ay olmuştur. KRd kolundaki hastalarda, Rd kolundaki hastalara kıyasla OS'de istatistiksel açıdan anlamlı bir avantaj gözlenmiştir (bkz. Tablo 10 ve Şekil 2).



Tablo 10: ASPIRE çalışmasında 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 Sağkalım		
Medyan ^c , Ay (%95 CI)	48,3 (42,4; 52,8)	40,4 (33,6; 44,4)
HR (%95 CI) ^d	0,79 (0,67; 0,95)	
P değeri (2 yanlı) ^e	0,0091	
Genel yanıt ^b		
Yanıt alınan hasta sayısı (N)	345	264
ORR (%) (%95 CI) ^f	87 (83; 90)	67 (62; 71)
P-değeri (2 yanlı) ^g	< 0,0001	
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; HR = risk oranı; KRd = KYPROLİS®, lenalidomid ve deksametazon; ORR = genel yanıt oranı; PFS = progresyonsuz sağkalım; PR = kısmi yanıt; Rd = lenalidomid ve deksametazon; sCR = kesin tam yanıt; VGPR = çok iyi kısmi yanıt

^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.

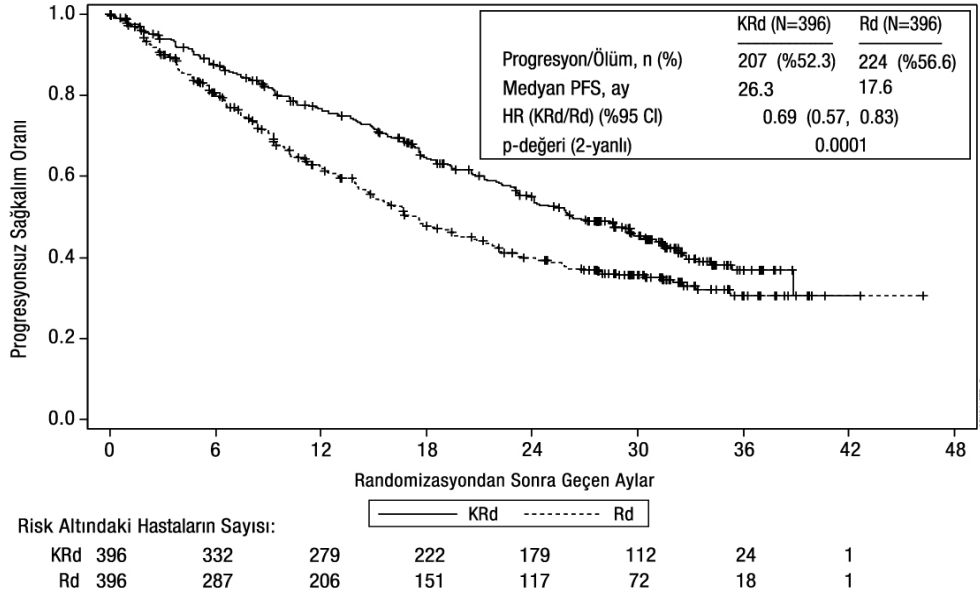
^f Tam güven aralığı.

^g P-değeri Cochran Mantel Haenszel 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.



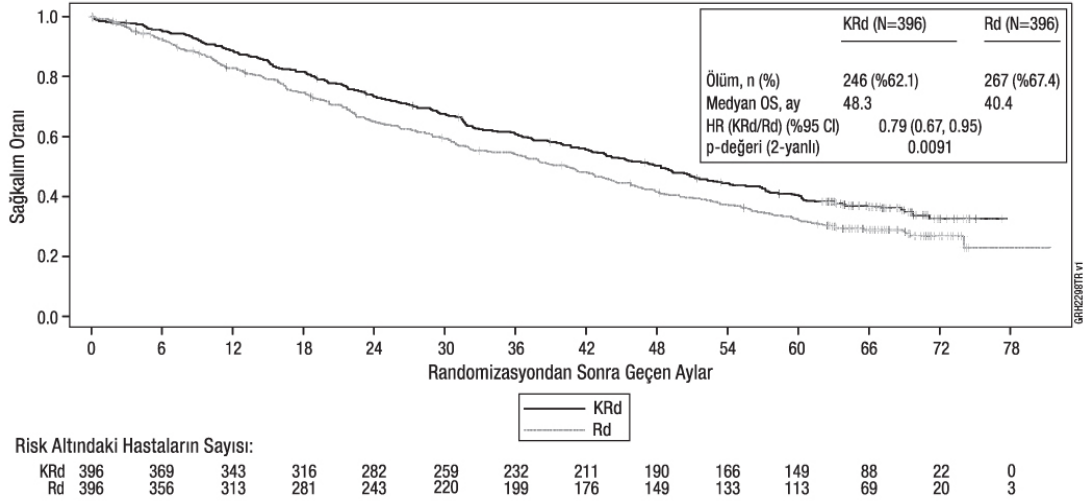
Şekil 1: ASPIRE Çalışmasında Progresyonsuz Sağkalımın Kaplan-Meier Eğrisi



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: ASPIRE Çalışmasında Genel Sağkalımın Kaplan-Meier Eğrisi



CI = güven aralığı; HR = risk oranı; KRd = KYPROLİS®, lenalidomid ve deksametazon; OS = genel sağkalım; Rd = lenalidomid ve deksametazon kolu

Relaps veya refrakter multipl miyelomlu hastaların tedavisi için deksametazon ile kombinasyonu

ENDEAVOR

ENDEAVOR, 1 ila 3 basamak tedavi almış olan relaps veya refrakter multipl miyelom hastalarında KYPROLİS® artı deksametazon (Kd) ile bortezomib artı deksametazonu (V)



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 $\geq 3 \times \text{ULN}$; 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. Deksetazon 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, deksetazon 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 11'de özetlenmektedir.

Tablo 11: ENDEAVOR çalışmasında 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	353 (76)	361 (78)
Siyah	7 (2)	9 (2)
Asyalı	56 (12)	57 (12)
Diğer veya bildirilmemiş	48 (10)	38 (8)
ECOG performans durumu, n (%)		
0	221 (48)	232 (50)
1	210 (45)	203 (44)
2	33 (7)	30 (6)



Özellik	Kd kolu (N = 464)	Vd kolu (N = 465)
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	219 (47)	212 (46)
ISS II	138 (30)	153 (33)
ISS III	107 (23)	100 (22)
Önceki rejim sayısı, n (%)		
1	232 (50)	231 (50)
2	158 (34)	144 (31)
3	74 (16)	88 (19)
4	0 (0)	2 (0,4)
Önceki tedaviler, n (%)		
Bortezomib	250 (54)	252 (54)
Multipl miyelom için nakil	266 (57)	272 (59)
Talidomid	212 (46)	249 (54)
Lenalidomid	177 (38)	178 (38)
Bortezomib + immünomodülatör ajan	159 (34)	168 (36)
Önceki son tedaviye refrakter, n (%) ^a	184 (40)	189 (41)

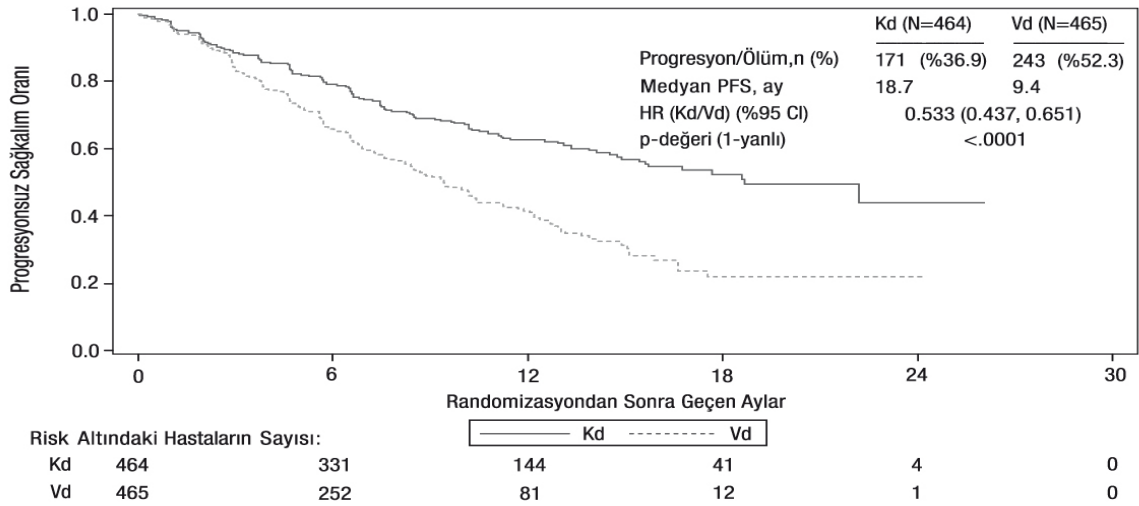
ECOG = Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu; FISH = Fluoresans *in situ* hibridizasyon; ISS = Uluslararası Evreleme Sistemi; Kd = KYPROLİS® artı deksametazon; Vd = bortezomib ve deksametazon

^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 12).



Şekil 3: ENDEAVOR Çalışmasında Progresyonsuz Sağkalımın Kaplan-Meier Eğrisi



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

Diğer sonuçlar OS ve genel yanıt oranını (ORR) içermektedir.

Kd kolunda 189 ölümün ve Vd kolunda 209 ölümün ardından önceden planlanmış bir OS analizi gerçekleştirilmiştir. Medyan takip süresi yaklaşık 37 ay olmuştur. Kd kolundaki hastalarda, Vd kolundaki hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha uzun OS gözlenmiştir (HR = 0,79; %95 CI: 0,65; 0,96; P değeri = 0,01) (bkz. Tablo 12 ve Şekil 4).

ORR, Kd kolundaki hastalarda %77 ve Vd kolundaki hastalarda %63 olmuştur (bkz. Tablo 12).

Tablo 12: ENDEAVOR'da önemli sonuçların özeti (tedavisi amaçlanan popülasyon)^a

	Kd kolu (N = 464)	Vd kolu (N = 465)
PFS ^b		
Olay sayısı (%)	171 (37)	243 (52)
Medyan ^c , ay (%95 CI)	18,7 (15,6; NE)	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 Sağkalım		
Ölüm sayısı (%)	189 (41)	209 (45)
Medyan ^c , Ay (%95 CI)	47,6 (42,5; NE)	40,0 (32,6; 42,3)
Risk Oranı (Kd/Vd) (%95 CI) ^d	0,79 (0,65; 0,96)	
P-değeri (1 yanlı) ^e	0,01	
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; PR = kısmi yanıt; NE = hesaplanabilir değildir; sCR = kesin tam yanıt; Vd = bortezomib ve deksametazon; VGPR = çok iyi 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.

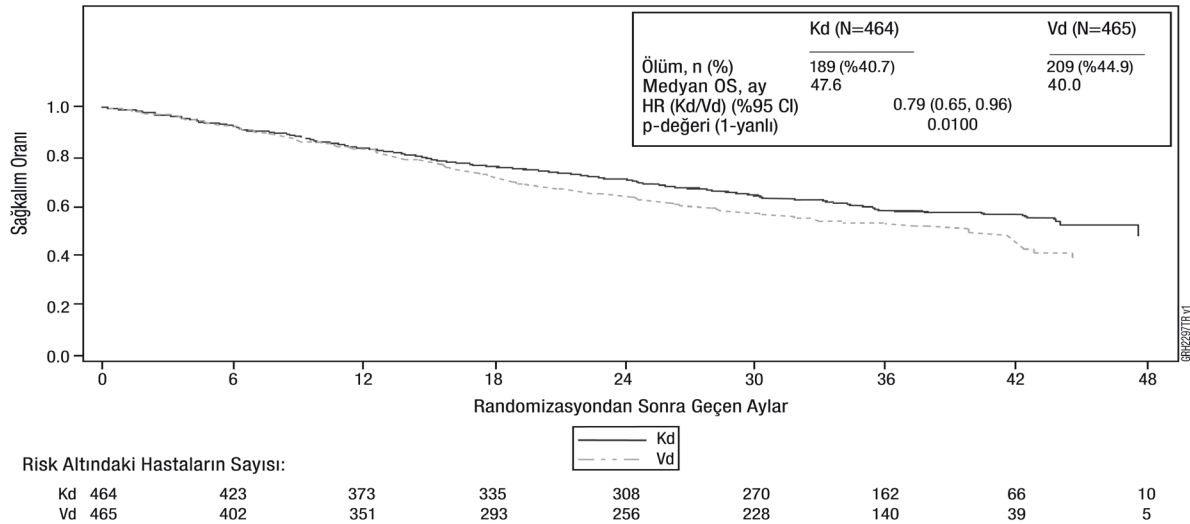
^e P-değeri tabakalandırılmış log-sıra testi kullanılarak türetilmiştir.

^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.

Şekil 4: ENDEAVOR Çalışmasında Kaplan-Meier Genel Sağkalım Grafiği



CI = güven aralığı; HR = risk oranı; Kd = KYPROLİS® + deksametazon; OS = genel sağkalım; Vd = bortezomib ve deksametazon

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. Yanıtı kadar geçen medyan süre her iki kolda 1 ay (aralık: < 1 ila 8 ay) olmuştur.

ARROW

ARROW, daha önce 2 ila 3 basamak tedavi görmüş olan relaps, refrakter multipl miyelom hastalarında haftada bir defa uygulanan KYPROLİS® + deksametazon (Kd) (20/70 mg/m²) ile haftada iki defa uygulanan Kd'nin (20/27 mg/m²) karşılaştırıldığı randomize, açık etiketli, çok merkezli ve üstünlük gösterilmesi hedeflenen bir çalışmadır. Daha önceki basamaklardan en az birine PR'nin altında yanıt vermiş olup; kreatinin klirensi < 30 mL/dak olan; hepatik transaminazları $\geq 3 \times$ ULN olan; sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu < %40 olan veya başka anlamlı kardiyak durumları olan hastalar tedaviye alınmamıştır. Toplam 478 hasta kaydedilmiş ve randomize edilmiştir (20/70 mg/m² kolunda 240; 20/27 mg/m² kolunda 238). Randomizasyon, güncel Evrelendirme Sistemi evresine (evre 1 veya evre 2 ya da 3), bortezomib tedavisine dirençli durumuna (evet veya hayır) ve yaşa (< 65 veya ≥ 65 yaş) göre basamaklandırılmıştır. Çalışmanın 1. Kolunda 1. Döngünün 8. Gününden itibaren 70 mg/m²'ye yükseltilecek 20 mg/m²'lik başlangıç dozunda KYPROLİS® değerlendirilmiştir. 1.



Kolda KYPROLİS® haftada bir defa, 28 günlük döngülerin her birinin 1, 8 ve 15. günlerinde 30 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Çalışmanın 2. Kolunda 1. Döngünün 8. Gününden itibaren 27 mg/m²'ye yükseltile 20 mg/m²'lik başlangıç dozunda KYPROLİS® değerlendirilmiştir. 2. Kolda KYPROLİS® haftada iki defa, 28 günlük döngülerin her birinin 1, 2, 8, 9, 15 ve 16. günlerinde 10 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Her iki rejimde de tüm döngülerin 1, 8, 15. Günlerinde ve yalnızca 1 ila 9. Döngünün 22. Gününde oral yolla 40 mg deksametazon uygulanmıştır. Eşzamanlı tromboprolaksi uygulaması isteğe bağlı bırakılmıştır, bir antiviral ajanla profilaksi önerilmiştir ve bir proton pompası inhibitörü ile profilaksi zorunlu kılınmıştır. Hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite ortaya çıkana kadar tedaviye devam edilmiştir.

Demografik özellikler ve başlangıç özellikleri Tablo 13'te özetlenmektedir.

Tablo 13: ARROW (Relaps Yapan Refrakter Multipl Miyelomda Kombinasyon Tedavisi) Çalışmasındaki Demografik Özellikler ve Başlangıç Özellikleri

Özellikler	Haftada bir defa 20/70 mg/m ² Kd Kolu (N = 240)	Haftada iki defa 20/27 mg/m ² Kd Kolu (N = 238)
Yaş, Yıl		
Medyan (min, maks)	66 (39; 85)	66 (35; 83)
< 65, n (%)	104 (43)	104 (44)
65–74, n (%)	90 (38)	102 (43)
≥ 75, n (%)	46 (19)	32 (13)
Cinsiyet, n (%)		
Kadın	108 (45)	110 (46)
Erkek	132 (55)	128 (54)
İrk, n (%)		
Beyaz	200 (83)	202 (85)
Siyah	3 (1)	2 (1)
Asyalı	30 (13)	15 (6)
Diğer veya Bildirilmemiş	7 (3)	19 (8)
ECOG Performans Durumu, n (%)		
0	118 (49)	118 (50)
1	121 (50)	120 (50)
2	1 (0,4)	0 (0)
Kreatinin Klirensi (mL/dak)		
Medyan (min, maks)	70,80 (28; 212)	73,20 (29; 181)
< 30, n (%)	2 (1)	1 (0,4)
30 – < 50, n (%)	48 (20)	34 (14)
50 – < 80, n (%)	91 (38)	111 (47)
≥ 80, n (%)	99 (41)	91 (38)
FISH, n (%)		
Yüksek risk	34 (14)	47 (20)
Standart risk	47 (20)	53 (22)
Bilinmeyen risk	159 (66)	138 (58)

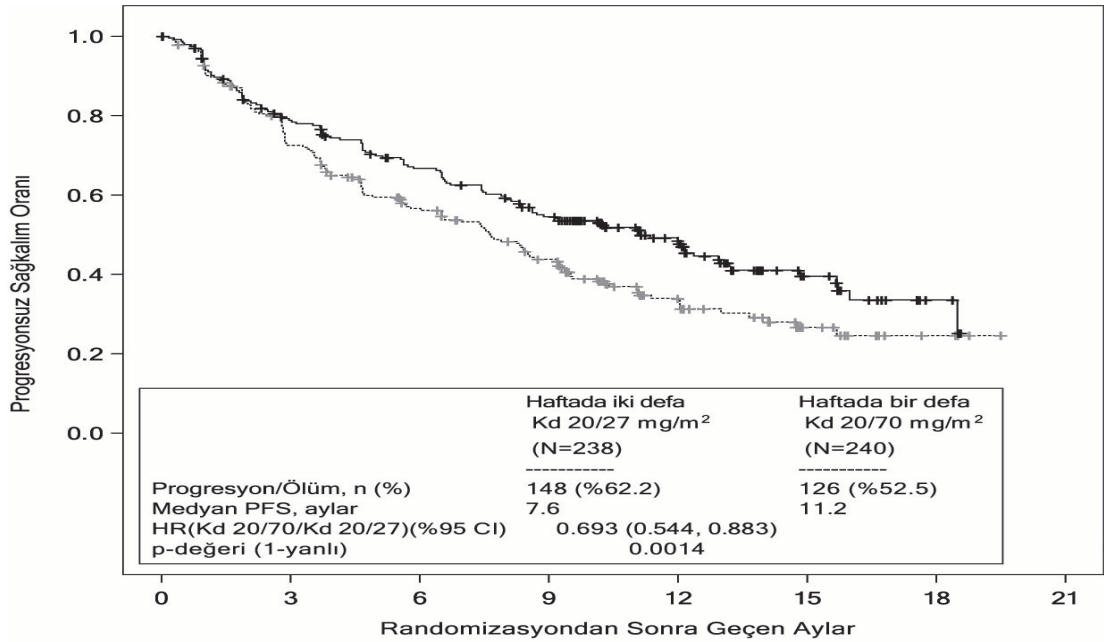


Çalışmanın Başlangıcındaki ISS Evresi, n (%)		
ISS I	94 (39)	99 (42)
ISS II	80 (33)	81 (34)
ISS III	63 (26)	54 (23)
Önceki Rejimlerin Sayısı		
2	116 (48)	125 (53)
3	124 (52)	112 (47)
>3	0 (0)	1 (0,4)
Önceki Tedaviler, n (%)		
Bortezomib	236 (98)	237 (100)
Transplantasyon	146 (61)	157 (66)
Talidomid	119 (50)	119 (50)
Lenalidomid	207 (86)	194 (82)

ECOG = Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu; FISH = Floresans *in situ* hibridizasyon; ISS = Uluslararası Evreleme Sistemi; Kd = KYPROLİS® + deksametazon

KYPROLİS®'in etkililiği IMWG yanıt kriterleri kullanılarak PFS'ye göre değerlendirilmiştir. Çalışmanın haftada bir 20/70 mg/m² Kd kolunda 11,2 aylık bir medyan PFS, haftada iki defa 20/27 mg/m² Kd kolunda ise 7,6 aylık bir medyan PFS gözlenmiştir (bkz. Tablo 14 ve Şekil 5).

Şekil 5: ARROW Çalışmasında Progresyonsuz Sağkalım İlişkin Kaplan-Meier Grafiği



Risk Altındaki Hastaların Sayısı:								
Kd 20/27	238	164	119	86	41	15	4	0
Kd 20/70	240	178	145	114	69	24	5	0

CI = güven aralığı; HR = risk oranı; Kd = KYPROLİS® + deksametazon; PFS = progresyonsuz sağkalım



Diğer sonlanım noktaları ORR'yi içermiştir. Haftada bir defa 20/70 mg/m² Kd kolundaki hastalarda ORR'nin %62,9, haftada iki defa 20/27 mg/m² Kd kolundaki hastalarda ise %40,8 olduğu görülmüştür (bkz. Tablo 14).

Tablo 14: ARROW Çalışmasındaki Kilit Bulguların Özeti (Tedavi Niyetli Popülasyon)

	Haftada bir defa 20/70 mg/m ² Kd Kolu (N = 240)	Haftada iki defa 20/27 mg/m ² Kd Kolu (N = 238)
PFS		
Olay sayısı, n (%)	126 (52,5)	148 (62,2)
Medyan, Ay (%95 CI)	11,2 (8,6; 13,0)	7,6 (5,8; 9,2)
Risk Oranı (Haftada bir defa 20/70 mg/m ² Kd/Haftada iki defa 20/27 mg/m ² Kd) (%95 CI)	0,69 (0,54; 0,88)	
P değeri (1 yanlı)	0,0014	
Genel Yanıt ^a		
Yanıt verenlerin sayısı	151	97
ORR (%) (%95 CI)	62,9 (56,5; 69,0)	40,8 (34,5; 47,3)
P değeri (1 yanlı)	< 0,0001	
Yanıt Kategorisi, n (%)		
sCR	4 (1,7)	0 (0,0)
CR	13 (5,4)	4 (1,7)
VGPR	65 (27,1)	28 (11,8)
PR	69 (28,8)	65 (27,3)

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

^a Genel yanıt, en iyi genel PR, VGPR, CR veya sCR yanıtına ulaşmak şeklinde tanımlanmaktadır

PR veya daha iyi bir yanıt elde edilen gönüllülerde medyan DOR, 20/70 mg/m² Kd kolunda 15 ay (%95 CI: 12,2; hesaplanabilir değildir), 20/27 mg/m² Kd kolunda ise 13,8 ay (%95 CI: 9,5; hesaplanabilir değildir) olmuştur. Yanıt ortaya çıkana kadar geçen medyan süre 20/70 mg/m² Kd kolunda 1,1 ay, 20/27 mg/m² Kd kolunda ise 1,9 ay olmuştur.

KYPROLİS® tek başına deksametazon ile kombinasyon halinde haftada iki defa 20/27 mg/m² şeklindeki uygulama için onaylı değildir.

Relaps veya refrakter multipl miyelomlu hastaların tedavisi için monoterapi

Çalışma PX-171-007

Çalışma PX-171-007, 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 ≥ 3 × ULN, bilirubin ≥ 1,5 × 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 15). PR veya daha iyisini elde eden gönüllülerde medyan DOR 8,0 ay olmuştur (Aralık: 1,4; 32,5).

Tablo 15: PX-171-007'de yanıt kategorileri (20/56 mg/m² monoterapi rejimi)

Özellikler	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)

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

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

^b Araştırmacı değerlendirmesine göre.

^c Kesin güven aralığı.

Çalışma PX-171-003 A1

Çalışma PX-171-003 A1, 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 16'da özetlenmektedir.

Tablo 16: PX-171-003 A1'de demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri (relaps ve refrakter multipl miyelom için 20/27 mg/m² monoterapi rejimi)

Özellikler	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)
Tanıdan 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 = Fluoresans *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 17). Medyan DOR 7,8 aydır (%95 CI: 5,6; 9,2).



Tablo 17: Çalışma PX 171 003 A1’de yanıt kategorileri (20/27 mg/m² monoterapi rejimi)

Özellikler	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; PR = kısmi yanıt; VGPR = çok iyi 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 PX-171-004 Bölüm 2

Çalışma PX-171-004 Bölüm 2, 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/m^2 ve sonraki döngülerde 27 mg/m^2 almıştır. Birinci ve ikinci döngülerde KYPROLİS® dozlarından önce oral veya intravenöz yoldan 4 mg doksameton uygulanmıştır.

$20/27 \text{ mg/m}^2$ rejimiyle toplam 70 hasta tedavi edilmiştir. Başlangıç hasta ve hastalık özellikleri Tablo 18’de özetlenmektedir.

Tablo 18: Çalışma PX 171 004 Bölüm 2’de demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri (relaps veya refrakter multipl miyelom için $20/27 \text{ mg/m}^2$ monoterapi rejimi)

Özellikler	Hasta sayısı (%)
Hasta özellikleri	
Dahil edilen hastalar	70 (100)
Medyan yaş, yıl (aralık)	66 (45; 85)
Yaş grubu, $< 65/\geq 65$ (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)



Özellikler	Hasta sayısı (%)
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 $\leq$ %25 yanıt	10 (14)
Relaps: tedaviden 60 gün sonra progresyon	23 (33)
Progresyon belirtisi yok	2 (3)
Tanıdan sonra geçen yıl, medyan (aralık)	3,6 (0,7; 12,2)
Plazma hücre tutulumu ($< \%50/\geq \%50$ /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 19). Medyan DOR'a ulaşılmadı.

Tablo 19: Çalışma PX-171-004 Bölüm 2’de yanıt kategorileri (20/27 mg/m² monoterapi rejimi)

Özellikler	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; PR = kısmi yanıt; VGPR = çok iyi 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:

30 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanan 20 mg/m^2 ile 70 mg/m^2 arasındaki dozlarda karfilzomib multipl miyelom hastalarında maksimum plazma konsantrasyonlarında (C_{maks}) ve sonsuza giden zaman içinde eğri altında kalan alanda (AUC_{inf}) doza bağımlı artış göstermiştir. Aynı zamanda relaps, refrakter multipl miyelom hastalarında 2 ila 10 dakikalık infüzyon şeklinde 20 mg/m^2 ve 56 mg/m^2 arası karfilzomib ile de C_{maks} ve AUC_{inf} değerlerinde doza bağımlı bir artış gözlenmiştir. 30 dakikalık bir infüzyon, aynı dozda 2 ila 10 dakikalık bir infüzyonla gözlenene benzer bir AUC_{inf} fakat 2 ila 3 kat daha düşük bir C_{maks} ortaya çıkarmıştır. Haftada bir 30 dakikalık infüzyon halinde 70 mg/m^2 veya haftada iki defa 2 ila 10 dakikalık infüzyon halinde 15 ve 20 mg/m^2 karfilzomibin tekrarlanan şekilde uygulanmasını takiben karfilzomib birikimine işaret eden kanıt ortaya çıkmamıştır.

Tablo 20'de farklı doz rejimleri için birinci döngüde hesaplanan ortalama günlük eğri altındaki alan ($AUC_{C1,avg}$), kararlı durumdaki ortalama günlük eğri altındaki alan (AUC_{ss}) ve birinci döngüdeki en yüksek dozda ortaya çıkan C_{maks} ($C_{maks,C1}$) listelenmektedir.

Tablo 20: Farklı Doz Rejimleri için Karfilzomib Maruziyeti Parametreleri

Hesaplanan Parametreler (%CV)	2 ila 10 dakikalık infüzyonla haftada iki defa $20/27 \text{ mg/m}^2$	30 dakikalık infüzyonla haftada iki defa $20/56 \text{ mg/m}^2$	30 dakikalık infüzyonla haftada bir defa $20/70 \text{ mg/m}^2$
$AUC_{C1,avg}$ (ng•sa/mL)	95 (40)	170 (35)	114 (36)
AUC_{ss} (ng•sa/mL)	111 (34)	228 (28)	150 (35)
$C_{maks,C1}$ (ng/mL)	1282 (17)	1166 (29)	1595 (36)

CV: Coefficient of variation

Dağılım:

Ortalama kararlı-durum dağılım hacmi 20 mg/m^2 karfilzomib dozunda 28 L olmuştur. Karfilzomib %97 oranında insan plazma proteinlerine bağlanır ve 0,4 – 4 mikromolar aralığı içindeki konsantrasyonlarda *in vitro* ortalama %97'dir.

Biyotransformasyon:

Karfilzomib peptidaz klivajı ile hızlı şekilde metabolize olur ve epoksit hidrolizi metabolizmanın temel yolağıdır. Sitokrom P450-aracılıklı mekanizmalar genel karfilzomib metabolizmasına minör bir katkıda bulunur.



Eliminasyon:

Karfilzomibin yarı ömrü 1. Döngünün 1. Gününde $\geq 15 \text{ mg/m}^2$ 'lik intravenöz dozları takiben ≤ 1 saattir. 30 dakikalık infüzyon veya 2 ila 10 dakikalık infüzyon şeklinde uygulandığında yarı ömrün benzer olduğu görülmüştür. Sistemik klirens, 151 ile 263 L/saat arasında değişmiştir.

Uygulanan karfilzomib dozunun yaklaşık %25'i 24 saat içinde idrarda metabolit olarak atılmıştır. Ana bileşiğin idrar ve dışkıyla atılımı önemsiz miktardadır (toplam dozun %0,3'ü).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Spesifik popülasyonlar:

Yaş (35–89 yaş), cinsiyet, ırk veya etnisite (%80 Beyaz, %11 Siyah, %6 Asyalı, %3 Latin) ve hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 15–89 mL/dak) karfilzomibin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı etki ortaya çıkarmamıştır.

Karaciğer yetmezliği

Hafif (total bilirubin 1 ila $1,5 \times \text{ULN}$ ve herhangi bir AST veya total bilirubin $\leq \text{ULN}$ ve AST $> \text{ULN}$) ve orta derece (total bilirubin $> 1,5$ ila $3 \times \text{ULN}$ ve herhangi bir AST) karaciğer yetmezliği olan hastalarda, karfilzomibin AUC değeri karaciğer fonksiyonu normal olan hastalara göre yaklaşık %50 oranında artmıştır. Şiddetli karaciğer yetmezliği (total bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$ ve herhangi bir AST) olan hastalarda karfilzomibin farmakokinetiği değerlendirilmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Hemodiyaliz uygulanan SEBH hastalarında karfilzomibin AUC değeri böbrek fonksiyonu normal olan hastalara göre %33 oranında daha yüksek gözlenmiştir. KYPROLİS® konsantrasyonlarının hemodiyaliz klirensi araştırılmamış olduğundan, ilaç hemodiyaliz prosedüründen sonra uygulanmalıdır.

İlaç etkileşim çalışmaları

Klinik çalışmalar

Karfilzomibin hassas CYP3A substratı üzerine etkisi

Midazolamın (hassas bir CYP3A substratı) farmakokinetiği karfilzomib uygulamasından etkilenmemiştir.

In vitro çalışmalar

Karfilzomibin CYP450 enzimi üzerine etkisi

Karfilzomib direkt ve zamana bağımlı CYP3A inhibisyonu sergilemiştir fakat *in vitro* CYP1A2 ve CYP3A4'ü indüklememiştir.

Taşıyıcıların karfilzomib üzerine etkisi

Karfilzomib *in vitro* bir P-glikoprotein (P-gp) substratıdır.

Karfilzomibin taşıyıcılar üzerine etkisi

Karfilzomib *in vitro* P-gp'yi inhibe eder. Bununla birlikte, KYPROLİS®'in intravenöz yoldan uygulandığı ve yaygın biçimde metabolize edildiği göz önüne alındığında, KYPROLİS®



farmakokinetiğinin P-gp inhibitörlerinden veya indüktörlerinden etkilenmesi olası gözükmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik 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 VYA'ya dayalı olarak insanlarda önerilen doz olan 27 mg/m² dozunun sırasıyla, ortalama %20 ve %40'ına karşılık gelmektedir.

Karsinogenez, mutagenez, fertilitide 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

Kardiyovasküler toksisite: Tek bolus intravenöz doz olarak 3 mg/kg karfilzomib uygulanan maymunlarda (VYA'ya 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.

Kronik uygulama: 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 (glomerulonefropati, tübüler nekroz, disfonksiyon) ve pulmoner (hemoraji/inflamasyon) sistemlerdeki toksisitelere bağlı mortalitelerle sonuçlanmıştır. Sıçanlardaki 2 mg/kg/dozu, VYA'ya göre insanlarda önerilen doz olan 27 mg/m² dozunun ortalama yarısı kadardır. Maymunlardaki 2 mg/kg/dozu, VYA'ya göre insanlarda önerilen doza yaklaşık olarak eşdeğerdir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sülfobütiler 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.

KYPROLİS® enjektabl % 0,9 sodyum klorürle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

Rekonstitüe çözelti

Steril enjeksiyonluk su ile rekonstitüe 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

10 ml Tip I şeffaf cam flakon, floropolimer lamine elastomerik tıpa ve açık mavi 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 doz olarak kullanılması amaçlanmıştır. 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 VYA değerini kullanarak hesaplayın. VYA 2,2 m²'den fazla olan hastalar, VYA 2,2 m² kabul



edilerek bir doz alınmalıdır. Vücut ağırlığında %20'den az veya bu orana eşit değişiklikler için doz düzeltmeleri yapılması gerekli değildir.

- Her bir KYPROLİS® flakonunu yalnızca Steril Enjeksiyonluk Su ile aşağıda açıklanan hacmi kullanarak aseptik şekilde sulandırın. 21 gauge veya daha büyük bir iğne (dış çapı 0,8 mm veya daha küçük olan iğne) kullanarak her flakonu yavaşça **5 ml** steril enjeksiyonluk su enjekte ederek hazırlayın, köpüklenmeyi minimize etmek için Steril Enjeksiyonluk Suyu tıpa üzerinden FLAKONUN İÇ DUVARINA doğru yönlendirin.

KYPROLİS® ile kapalı sistem transfer cihazlarının kullanımını destekleyen veri mevcut değildir.



- Flakonu yaklaşık 1 dakika kadar veya tam olarak çözünene kadar nazıkçe 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.
- 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.
- Flakonda kalan kullanılmayan kısım varsa atın. Flakonlardaki kullanılmayan kısımları BİRLEŞTİRMEYİN. Bir flakondan birden fazla doz UYGULAMAYIN.
- KYPROLİS® direkt olarak intravenöz infüzyonla veya isteğe bağlı olarak, **%5 Enjeksiyonluk Dekstroz** içeren 50 ml ila 100 ml'lik bir intravenöz torba içinde uygulanabilir. İntravenöz push veya bolus olarak uygulanmamalıdır.
- 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 **yalnızca %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

2023/121

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.03.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

