

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

KARFİLİB 60 mg I.V. enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 60 mg karfilzomib içerir.

Önerilen şekilde rekonstitüye edildiğinde mL başına 2 mg etkin madde elde edilir.

Yardımcı madde(ler):

Sulandırıldıktan sonra KARFİLİB'in her mL'si, 7,2 mg sodyuma karşılık gelen 0,3 mmol sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz
Beyaz veya beyazımsı liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

KARFİLİB daha önce 1-3 seri tedavi almış yetişkin relaps veya refrakter multipl miyelom hastalarının tedavisinde aşağıdakiler ile kombinasyon halinde kullanımda endikedir.

- Lenalidomid ve deksametazon ya da
- Deksametazon

KARFİLİB daha önce bortezomib ve immunmodülatuar ilaç (IMiD) içeren en az 1-3 sıra kombinasyon tedavisi uygulanmış relaps ve refrakter multipl miyelom hastalarında Daratumumab ve deksametazon ile kombinasyon halinde kullanımda endikedir.

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

KARFİLİB tedavisi anti-kanser tedavilerinde deneyimli bir doktor tarafından izlenmelidir.

Yardımcı madde siklodekstrinin süreli 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. Hem oral sıvılar (1. döngü, 1. günden en az 48 saat önce 30 ml/kg) hem de intravenöz sıvılar (1. döngüde her doz öncesinde 250 mL ila 500 mL uygun intravenöz sıvı) ile hidrasyon düşünülmelidir. KARFİLİB 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** - KARFİLİB ile tedavi süresince serum potasyum düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
- **Premedikasyonlar ve Eşlik Eden İlaçlar** - Monoterapi için deksametazonun önerilen dozu ile veya kombinasyon tedavisinin parçası olarak uygulanan deksametazon ile premedikasyon uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlarının insidansını ve şiddetini azaltmak amacıyla 1. döngü sırasında KARFİLİB'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.
- KARFİLİB'in diğer tedaviler ile birlikte kombinasyon halinde uygulanacağı hastalarda tromboprofilaksi sağlanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).
- Herpes zoster reaktivasyonu riskini azaltmak için antiviral profilaksi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.8).
- **Doz hesaplama** -Vücut yüzey alanı (VYA) değeri 2,2 m²'den az veya bu değere eşit olan hastalar için KARFİLİB dozu (bkz. bölüm 4.2), mutlak VYA kullanılarak hesaplanmalıdır. Vücut ağırlığında %20 oranında veya daha az değişiklikler için doz ayarlaması yapılması gerekli değildir. VYA değeri 2,2 m²'den fazla olan hastalar için VYA 2,2 m² kullanılarak KARFİLİB dozu hesaplanmalıdır.

Önerilen dozlama

Deksametazon ile kombinasyon halinde KARFİLİB

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

KARFİLİB Tablo 1’de gösterildiği gibi, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar deksametazon ile kombinasyon halinde her 28 günlük döngünün 1, 8 ve 15. Günlerinde 30 dakikalık infüzyon şeklinde intravenöz yolla uygulanır. 1. Döngünün 1. Gününde KARFİLİB için önerilen başlangıç dozu 20 mg/m²’dir. Tolere edilirse, 1. Döngünün 8. Gününde doz 70 mg/m²’ye çıkarılır.. Deksametazon, KARFİLİB’ten 30 dakika ila 4 saat önce uygulanır. Ek dozaj bilgileri için deksametazonun Ürün Bilgilerine bakın.

Tablo 1: Deksametazonla kombinasyon halinde haftada bir KARFİLİB 20/70 mg/m² (30 dakikalık infüzyon)

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

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

KARFİLİB Tablo 2’de gösterildiği gibi, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar deksametazon ile kombinasyon halinde her 28 günlük döngünün 1, 2, 8, 9, 15 ve 16. Günlerinde 30 dakikalık infüzyon şeklinde intravenöz yolla uygulanır. 1. Döngünün 1. ve 2. Günlerinde KARFİLİB için önerilen başlangıç dozu 20 mg/m²’dir. 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, KARFİLİB'ten 30 dakika ila 4 saat önce uygulanır. Ek dozaj bilgileri için deksametazonun Ürün Bilgilerine bakın.

Tablo 2: Deksametazonla kombinasyon halinde haftada iki defa KARFİLİB 20/56 mg/m² (30 dakikalık infüzyon)

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

Lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde KARFİLİB

KARFİLİB Tablo 3'te gösterildiği gibi, 12. Döngüye kadar lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde her 28 günlük döngünün 1, 2, 8, 9, 15 ve 16. Günlerinde 10 dakikalık infüzyon şeklinde intravenöz yolla uygulanmalıdır. KARFİLİB 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. KARFİLİB'i 13. döngüden 18. döngüye kadar 1., 2., 15. ve 16. günlerde uygulayınız. 18. döngüden sonra KARFİLİB uygulaması kesilmelidir. Lenalidomid ve deksametazona, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar devam edilmelidir. Ek dozaj bilgileri için lenalidomid ve deksametazonun Ürün Bilgilerine bakın.

Tablo 3: Lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde haftada iki defa KARFİLİB 20/27 mg/m² (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
KARFİLİB (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
KARFİLİB (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
KARFİLİB (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Deksametazon (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	1-21. günlerde 25 mg/gün									-	-

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

Intravenöz Daratumumab ve Deksametazon ile Kombinasyon Halinde KARFİLİB

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

KARFİLİB Tablo 4'te gösterildiği gibi, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar intravenöz daratumumab ve deksametazon ile kombinasyon halinde her 28 günlük döngünün 1, 2, 8, 9, 15 ve 16. Günlerinde 30 dakikalık infüzyon şeklinde intravenöz yolla uygulanır. KARFİLİB için önerilen başlangıç dozu 1. Döngünün 1 ve 2. Günlerinde 20 mg/m²'dir. Tolere edilirse 1. Döngünün 8. Gününde ve sonrasında doz 56 mg/m²'ye çıkarılır. Deksametazon, KARFİLİB dozundan 30 dakika ila 4 saat önce ve intravenöz daratumumab dozundan 1 ila 3 saat önce uygulanır. Ek dozaj bilgileri için intravenöz daratumumab ve deksametazonun Ürün Bilgilerine bakın.

Tablo 4: İntravenöz Daratumumab ve Deksametazon ile Kombinasyon Halinde Haftada İki Defa KARFİLİB 20/56 mg/m² (30 Dakikalık İnfüzyon)

KARFİLİB (mg/m²)	1. Döngü											
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta		
	Gün 1	Gün 2	Günler 3-7	Gün 8	Gün 9	Günler 10-14	Gün 15	Gün 16	Günler 17-21	Gün 22	Gün 23	Günler 24-28
	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametazon (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-

Daratumu-mab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
KARFİLİB (mg/m ²)	2. Döngü											
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta		
	Gün 1	Gün 2	Günler 3-7	Gün 8	Gün 9	Günler 10-14	Gün 15	Gün 16	Günler 17-21	Gün 22	Gün 23	Günler 24-28
	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametazon (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumu-mab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
KARFİLİB (mg/m ²)	3. ila 6. 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	Gün 23	Günler 24-28
	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametazon (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumu-mab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
KARFİLİB (mg/m ²)	7. Döngü ve sonrası											
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta		
	Gün 1	Gün 2	Günler 3-7	Gün 8	Gün 9	Günler 10-14	Gün 15	Gün 16	Günler 17-21	Gün 22	Gün 23	Günler 24-28
	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametazon (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumu-mab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*75 yaş üzeri hastalar için ilk haftadan sonra haftada bir defa oral veya intravenöz yolla deksametazon 20 mg uygulanır.

Haftada bir defa 30 dakikalık infüzyonla 20/70 mg/m² rejimi

KARFİLİB Tablo 5'te gösterildiği gibi, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar intravenöz daratumumab ve deksametazon ile kombinasyon halinde her 28 günlük döngünün 1, 8 ve 15. Günlerinde 30 dakikalık infüzyon şeklinde intravenöz yolla uygulanmalıdır. KARFİLİB için önerilen başlangıç dozu 1. Döngünün 1. Gününde 20 mg/m²'dir. Tolere edilirse, 1. Döngünün 8. Gününde ve sonrasında doz 70 mg/m²'ye çıkarılır. Deksametazon, KARFİLİB dozundan 30 dakika ila 4 saat önce ve intravenöz daratumumab dozundan 1 ila 3 saat önce uygulanır. Ek dozaj bilgileri için intravenöz daratumumab ve deksametazonun Ürün Bilgilerine bakın.

Tablo 5: İntravenöz Daratumumab ve Deksametazon ile Kombinasyon Halinde Haftada Bir Defa KARFİLİB 20/70 mg/m² (30 Dakikalık İnfüzyon)

	1. Döngü											
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta		
	Gün 1	Gün 2	Günler 3–7	Gün 8	Gün 9	Günler 10–14	Gün 15	Gün 16	Günler 17–21	Gün 22	Gün 23	Günler 24–28
KARFİLİB (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Deksametazon (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	2. Döngü											
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta		
	Gün 1	Gün 2	Günler 3–7	Gün 8	Gün 9	Günler 10–14	Gün 15	Gün 16	Günler 17–21	Gün 22	Gün 23	Günler 24–28
KARFİLİB (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Deksametazon (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	3. ila 6. 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	Gün 23	Günler 24–28
KARFİLİB (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Deksametazon (mg)*	20	20	-	40	-	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	7. Döngü ve sonrası											
	1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta		
	Gün 1	Gün 2	Günler 3–7	Gün 8	Gün 9	Günler 10–14	Gün 15	Gün 16	Günler 17–21	Gün 22	Gün 23	Günler 24–28
KARFİLİB (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Deksametazon (mg)*	20	20	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*75 yaş üzeri hastalar için ilk haftadan sonra haftada bir defa oral veya intravenöz yolla deksametazon 20 mg uygulanır.

KARFİLİB monoterapisi

Haftada iki defa 10 dakikalık infüzyonla 20/27 mg/m² rejimi

KARFİLİB intravenöz yoldan 10 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanır (bkz. Bölüm 5.1). 1. döngüden 12. döngüye kadar KARFİLİB Tablo 6’da gösterildiği gibi, her 28 günlük döngünün 1, 2, 8, 9, 15 ve 16. Günlerinde uygulanır. 13. döngüden sonra KARFİLİB her 28 günlük döngünün 1, 2, 15 ve 16. Günlerinde uygulanır. 1. döngüde ve sonrasında gerektikçe infüzyon reaksiyonlarını önlemeye yardımcı olmak için her KARFİLİB 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).

KARFİLİB 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 toksisiteye kadar KARFİLİB'e devam edilir.

Tablo 6: Haftada iki defa 20/27 mg/m² KARFİLİB monoterapisi (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	Günler 22-28
KARFİLİB (mg/m²)^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
	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
KARFİLİB (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
	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
KARFİLİB (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

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

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

KARFİLİB intravenöz yoldan 30 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanır (bkz. Bölüm 5.1). 1. döngüden 12. döngüye kadar KARFİLİB Tablo 7'de gösterildiği gibi, her 28 günlük döngünün 1, 2, 8, 9, 15 ve 16. Günlerinde uygulanır. 13. döngüden sonra KARFİLİB her 28 günlük döngünün 1, 2, 15 ve 16. Günlerinde uygulanır. 1. döngüde ve ardından gerektiğinde infüzyonla ilişkili reaksiyonları en aza indirmek için her KARFİLİB 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).

KARFİLİB 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 toksisiteye kadar KARFİLİB'e devam edilir.

Tablo 7: Haftada iki defa 20/56 mg/m² KARFİLİB monoterapisi (30 dakikalık infüzyon)

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

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

Advers reaksiyonlar için dozaj modifikasyonları

KARFİLİB için öneriler ve dozaj modifikasyonları Tablo 8’de verilmiştir. Doz düzeyi azaltımları Tablo 9’da sunulmaktadır. Lenalidomid, intravenöz daratumumab ve deksametazonun dozaj modifikasyonları için Ürün Bilgilerine ayrıca bakılmalıdır.

Tablo 8: Advers reaksiyonlar^a için dozaj modifikasyonları

Hematolojik toksisite (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8)	Önerilen aksiyon
MNS $0,5 \times 10^9/l$’den az	- Doz kesilmelidir $0,5 \times 10^9/l$’den yüksek veya bu düzeye eşit iyileşme olursa aynı doz düzeyinde devam edilmelidir - Sonraki $0,5 \times 10^9/l$’nin altına düşüşler için yukarıdaki önerilerin aynısı uygulanmalıdır ve yeniden KARFİLİB başlarken 1 doz düzeyi azaltımı düşünülmelidir^a
Febril nötropeni MNS $0,5 \times 10^9/l$’den az ve 38,5°C üzerinde ağızdan ateş veya 2 saat içinde 38,0°C üzerinde iki ardışık ölçüm	- Doz kesilmelidir - MNS başlangıç derecesine döner ve ateş düzelirse, aynı doz düzeyinde devam edilmelidir

Trombosit sayısı $10 \times 10^9/l$'den az veya trombositopeni ile birlikte kanama bulgusu	Doz kesilmelidir $10 \times 10^9/l$'den yüksek veya bu düzeye eşit iyileşme olursa ve/veya kanama kontrol altına alınırsa aynı doz düzeyinde devam edilmelidir - Sonraki $10 \times 10^9/l$'nin altına düşüşler için yukarıdaki önerilerin aynısı uygulanmalıdır ve yeniden KARFİLİB başlarken 1 doz düzeyi azaltımı düşünülmelidir^a
Renal toksisite (bkz. bölüm 4.4)	Önerilen aksiyon
- Serum kreatinin başlangıç düzeyinin 2 katından büyük veya buna eşit; veya - Kreatinin klirensinin 15 mL/dak'dan az veya kreatinin klirensinin başlangıç düzeyinin %50'sinin altına veya bu düzeye inmesi veya hemodiyaliz gerekmesi	- Doz kesilmelidir ve renal fonksiyon izlemeye devam edilmelidir (serum kreatinin veya kreatinin klirensi) - KARFİLİB ile ilişkiliyse, renal fonksiyon başlangıç düzeyinin %25'i dahiline iyileştiğinde devam edilmelidir; 1 doz düzeyi azaltımla başlanılmalıdır^a - KARFİLİB ile ilişkili değilse, hekimin takdirine göre dozlamaya devam edilebilir - KARFİLİB alan hemodiyaliz hastalarında doz, hemodiyaliz prosedüründen sonra uygulanmalıdır
Diğer hematolojik olmayan toksisite (bkz. bölüm 4.8)	Önerilen aksiyon
Diğer tüm şiddetli veya yaşamı tehdit eden^b hematolojik olmayan toksisiteler	- Düzelene veya başlangıca dönene kadar kesilmelidir - Bir sonraki planlanmış tedaviye 1 doz düzeyi azaltımıyla yeniden başlanması düşünülmelidir

MNS = mutlak nötrofil sayısı

^a Doz düzeyi azaltımları için bkz. Tablo 9.

^b CTCAE 3 ve 4. Derece

Tablo 9: Advers reaksiyonlar için doz düzeyi azaltımları

Rejim	Doz	Birinci doz azaltımı	İkinci doz azaltımı	Üçüncü doz azaltımı
KARFİLİB ve deksametazon veya KARFİLİB, daratumumab ve deksametazon (haftada bir defa)	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ^{2a}

KARFİLİB ve deksametazon veya KARFİLİB, daratumumab ve deksametazon veya KARFİLİB monoterapisi (haftada iki defa)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}
KARFİLİB, lenalidomid ve deksametazon veya KARFİLİB monoterapisi (haftada iki defa)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	—

Not: Doz azaltımları sırasında infüzyon süreleri aynı kalır.

^a Toksikite devam ederse KARFİLİB tedavisi kesilmelidir.

Karaciğer yetmezliği 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 $\times$ ULN ve herhangi bir AST düzeyi) karaciğer yetmezliği olan hastalarda KARFİLİB dozu %25 oranında azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Son Evre Böbrek Hastalığı (SEBH) için Önerilen Dozaj

SEBH bulunan ve hemodiyalize giren hastalarda, KARFİLİB 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. Karfilzomib 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 KARFİLİB dozu %25 oranında azaltılmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği (total bilirubin $>$ 3 $\times$ ULN ve herhangi bir AST düzeyi) olan hastalarda KARFİLİB için önerilen doz belirlenmemiştir (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).

Geriyatrik popülasyon:

Karfilzomibe ilişkin klinik çalışmalarda, 2.387 hastanın %51'i 65 yaş ve üzerindedir ve %14'ü 75 yaş ve üzerindedir. 65 yaş altı hastalarda ciddi advers reaksiyonların insidansının %49, 65 ila 74 yaş arasındaki hastalarda %58 ve 75 yaş ve üzeri hastalarda %63 olduğu görülmüştür. CANDOR çalışmasında DKd alan 308 hastanın %47'si 65 yaş ve üzerindeyken %9'u 75 yaş ve üzerindedir. CANDOR çalışmasının DKd kolundaki ölümcül advers reaksiyonlar, 65 yaş altı hastaların %6'sında, 65 ila 74 yaş arasındaki hastaların %14'ünde ve 75 yaş ve üzeri hastaların %14'ünde meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8). Daha yaşlı ve daha genç hastalar arasında etkililik açısından genel olarak bir fark gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda karfilzomibin 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

KARFİLİB diğer tıbbi ürünler ile kombinasyon halinde uygulandığından KARFİLİB ile tedaviye başlamadan önce söz konusu diğer tıbbi ürünlere ait kısa ürün bilgileri incelenmelidir. KARFİLİB ile kombinasyon halinde lenalidomid kullanılabileceği için lenalidomid gebelik testi ve önleme gerekliliklerine özellikle dikkat edilmesi gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.6).

Kardiyak toksisiteler

Karfilzomib 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. Karfilzomib ile yapılan klinik çalışmalarda, bu olaylar karfilzomib tedavisinin uygulanması boyunca meydana gelmiştir. Karfilzomib 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 ve aritmilerin insidansı (büyük bir kısmı atriyal fibrilasyon ve sinüs taşikardisi olan) %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 KARFİLİB bu olaylar düzelene kadar durdurulmalıdır ve yarar/risk değerlendirmesinin sonucuna göre KARFİLİB'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 hastalar 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 daha genç 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. Bu hastalarda kardiyak komplikasyonların gelişme riski daha yüksektir. Bu hastalar için KARFİLİB ile tedaviye başlamadan önce kapsamlı bir tıbbi değerlendirme (kan basıncı kontrolü ve sıvı yönetimini içeren) tamamlanmalı ve bu hastalar yakından takip edilmelidir.

Elektrokardiyografik değişiklikler

Klinik çalışmalarda QT intervalinde uzama saptanan olgular bildirilmiştir. Karfilzomibin QT intervali üzerindeki etkisi gözardı edilmemelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Akut böbrek yetmezliği

Karfilzomib kullanan hastalarda akut böbrek yetmezliği olguları meydana gelmiştir. Bu olgulardan bazıları ölümle sonuçlanmıştır. Karfilzomib kullanan hastaların yaklaşık %9’unda böbrek yetersizliği (böbrek yetmezliğini de içeren) meydana gelmiştir. Karfilzomib monoterapisi uygulanan ileri evre relaps ve refrakter multipl miyelomlu hastalarda akut böbrek yetmezliğinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Başlangıç tahmini kreatinin klirensi düşük (Cockcroft-Gault denklemi kullanarak hesaplanır) olan hastalarda ölümcül böbrek yetmezliği riski daha yüksektir. Renal fonksiyon, serum kreatininin ve/veya tahmini kreatinin klirensinin ölçümüyle düzenli olarak izlenmelidir. Doz uygun şekilde azaltılmalı veya kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Tümör lizis sendromu

Karfilzomib ile tedavi gören hastalarda ölümcül sonuçlar da görülebilen TLS olguları bildirilmiştir. Yüksek tümör yükü olan multipl miyelomlu hastalarda TLS riskinin daha fazla olduğu dikkate alınmalıdır. 1. döngüde ve gerektiğinde takip eden döngülerde, KARFİLİB verilmeden önce intravenöz sıvılar uygulanmalıdır. TLS riski altında olan hastalarda ürik asit azaltıcı ilaçlar düşünülmelidir. Tedavi sırasında hastalar TLS kanıtları yönünden izlenmeli ve bunların bulunması durumunda TLS düzelene kadar KARFİLİB’e ara vermek de dahil hızlıca tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Pulmoner toksisite

Karfilzomib alan hastaların yaklaşık %2’sinde Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)) ve akut solunum yetmezliği meydana gelmiştir. Ayrıca, karfilzomib kullanan hastaların yaklaşık %2’sinde pnömoni ve interstisyel akciğer rahatsızlığı gibi akut diffüz infiltratif pulmoner hastalıklar da görülmüştür. Bu olgulardan

bazıları ölümlle sonuçlanmıştır. İlaça bağı pulmoner toksisite durumunda KARFİLİB kesilmelidir.

Pulmoner hipertansiyon

Karfilzomib kullanan hastaların yaklaşık %2'sinde pulmoner arteriyel hipertansiyon rapor edilmiştir; %1'inden azında 3. derece veya üzerindedir. Hastalar kardiyak görüntüleme ve/veya gereken diğler testlerle değlerlendirilmelidir. Pulmoner hipertansiyon durumunda olay düzelene veya başlangıç durumuna dönene kadar KARFİLİB durdurulmalı ve yarar/risk değlerlendirmesi esas alınarak KARFİLİB'in yeniden başlanıp başlanmamasına karar verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Dispne

Karfilzomib ile tedavi edilen hastaların %25'inde dispne rapor edilmiştir; %4'ünde 3. derece veya üzerindedir. Kalp yetmezliği ve pulmoner sendromlar gibi kardiyopulmoner hastalıkları dışlamak için dispne değlerlendirmesi yapılmalıdır. 3 veya 4. derece dispne olduğunda düzelene veya başlangıç durumuna dönene kadar KARFİLİB tedavisi durdurulmalıdır. Yarar/risk değlerlendirmesi esas alınarak KARFİLİB'in yeniden başlanıp başlanmamasına karar verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Hipertansiyon

Karfilzomib tedavisi ile hipertansif kriz ve acil hipertansif tablo dahil olmak üzere hipertansiyon gözlenmiştir. ASPIRE çalışmasında hipertansiyon olaylarının insidansı KRd kolunda %17, Rd kolunda ise %9 olmuştur. ENDEAVOR çalışmasında hipertansiyon olaylarının insidansı Kd kolunda %34, Vd kolunda ise %11 olmuştur. CANDOR çalışmasında hipertansiyon olaylarının insidansı DKd kolunda %31, Kd kolunda ise %28 olmuştur. Bu olgulardan bazılarının ölümcül olduğu kaydedilmiştir. Karfilzomibe başlamadan önce kan basıncı optimize edilmelidir. KARFİLİB almakta olan tüm hastalarda kan basıncı düzenli olarak izlenmelidir. Hipertansiyonun yeterince kontrol edilemediği durumlarda KARFİLİB kesilmeli ve değlerlendirme yapılmalıdır. Yarar/risk değlerlendirmesi esas alınarak KARFİLİB'e yeniden başlayıp başlanamak düşünölmelidir.

Venöz tromboz

Karfilzomib ile venöz tromboembolik olaylar (derin ven trombozunu ve pulmoner emboliyi içerecek şekilde) gözlenmiştir. Her iki kolda tromboprofilaksi kullanılan ASPIRE çalışmasında ilk 12 döngüde venöz tromboembolik olayların insidansı KRd kolunda %13, Rd kolunda ise %6 olmuştur. ENDEAVOR çalışmasında venöz tromboembolik olayların insidansı 1 ila 6 aylarda Kd kolunda %9, Vd kolunda ise %2 olmuştur. Karfilzomib monoterapisi ile venöz tromboembolik olayların insidansı %2 olmuştur.

Karfilzomib'in lenalidomid ve deksametazon; deksametazon veya intravenöz daratumumab ve deksametazon ile kombinasyon halinde uygulanacağı hastalar için tromboprofilaksi uygulanmalıdır. Tromboprofilaksi rejimi, hastanın altta yatan riskleri esas alınarak seçilmelidir.

Oral kontraseptifler veya tromboz riskiyle ilişkili hormonal gebelikten korunma yöntemi kullanan hastalar için kombinasyon halinde KARFİLİB uygulandığında, tedavi sırasında gebelikten korunmak için hormonal olmayan bir yöntem düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Karfilzomib alan hastalarda yaşamı tehdit eden reaksiyonlar da dahil, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar 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, karfilzomib uygulamasından hemen sonra veya 24 saat içinde meydana gelebilir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların insidansını ve şiddetini azaltmak amacıyla KARFİLİB öncesinde deksametazon uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Hemoraji

Karfilzomib ile tedavi edilen hastalarda ölümcül veya ciddi hemoraji vakaları rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8). 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 kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Trombositopeni

Karfilzomib, en düşük trombosit değerinin her bir 28 günlük döngünün 8. ve 15. günleri arasında gözlemlendiği ve trombosit sayısının genellikle bir sonraki döngünün başından önce başlangıç değerine döndüğü trombositopeniye neden olmaktadır (bkz. Bölüm 4.8). Karfilzomib ile yapılan klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %32'sinde trombositopeni rapor edilmiştir. Hemoraji meydana gelebilir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). KARFİLİB ile tedavi sırasında trombosit sayımları sık sık izlenmelidir. Doz uygun şekilde azaltılmalı veya kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Hepatik toksisite ve hepatik yetmezlik

Karfilzomib ile tedavi sırasında ölümcül olgular dahil olmak üzere, hepatik yetmezlik olguları bildirilmiştir (%2). KARFİLİB serum transaminazlarının yükselmesine neden olabilir (bkz. bölüm 4.8). Başlangıç değerleri dikkate alınmadan, karaciğer enzimleri düzenli olarak izlenmelidir. Doz uygun şekilde azaltılmalı veya kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Trombotik mikroanjiyopati

Karfilzomib ile tedavi gören hastalarda trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendrom (TTP/HUS) da dahil olmak üzere trombotik mikroanjiyopati olguları bildirilmiştir. Bu olgulardan bazılarının ölümcül olduğu kaydedilmiştir. TTP/HUS belirtileri ve semptomları izlenmelidir. Tanıdan şüpheleniliyorsa KARFİLİB kullanımı sonlandırılmalı ve değerlendirme yapılmalıdır. TTP/HUS tanısı dışlandığında KARFİLİB kullanımına tekrar başlanabilir.

Önceden TTP/HUS gelişmiş olan hastalarda karfilzomib tedavisinin yeniden başlatılmasının güvenliliği bilinmemektedir.

Posterior geri dönüşlü ensefalopati sendromu

Karfilzomib 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 KARFİLİB kesilmeli ve değerlendirilmelidir. Daha önce PRES gelişen hastalarda karfilzomib tedavisine yeniden başlanmanın güvenliliği bilinmemektedir.

Progresif multifokal lökoensefalopati

Karfilzomib ile ölümcül olabilen progresif multifokal lökoensefalopati (PML) bildirilmiştir. Karfilzomib 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, KARFİLİB 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 karfilzomib (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 çalışma olan CLARION çalışmasında 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 KARFİLİB melfalan ve prednizon ile kombine kullanımda endike değildir.

Embriyo-fetal toksisite

Etki mekanizması ve hayvanlarda elde edilmiş bulgular ışığında karfilzomib, 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 KARFİLİB tedavisi sırasında ve son dozu takip eden 6 ay süresince doğum kontrol yöntemi uygulamaları tavsiye edilmelidir. Üreme potansiyeline sahip kadın partneri olan erkeklere KARFİLİB 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 (7,2 mg) sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

In vitro çalışmalar karfilzomibin kültürlenmiş insan hepatositlerinde insan CYP3A4'ü indüklediğini göstermiştir. CYP3A4 probu olarak oral midazolamın kullanıldığı bir klinik çalışma, midazolamın farmakokinetiğinin eş zamanlı karfilzomib uygulamasından etkilenmediğini ortaya koyarak karfilzomibin CYP3A4/5 substratlarının metabolizmasını inhibe etmesinin beklenmediğini ve insan gönüllülerde CYP3A4 indükleyicisi olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, karfilzomibin terapötik konsantrasyonlarda CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ve 2B6'nın indükleyicisi olup olmadığı bilinmemektedir. Karfilzomib, bu enzimlerin substratları olan oral kontraseptifler gibi tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Gebeliği önlemeye yönelik etkili önlemler alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.6), hasta oral kontraseptifler kullanıyorsa alternatif bir etkili doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

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

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

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

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 KARFİLİB 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, KARFİLİB 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, KARFİLİB tedavisi başlanmadan uygulanmalıdır.

KARFİLİB gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Etki mekanizmasına ve hayvanlardaki bulgulara dayanarak karfilzomib fetüse zarar verebilir. İlaçla ilişkili riskleri değerlendirmek üzere gebe kadınlarda karfilzomib kullanımına ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır. Karfilzomib 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.

Lenalidomid, yapısal açıdan talidomid ile bağlantılıdır. Talidomid, ciddi ve hayatı tehdit edici doğum kusurlarına sebep olduğu bilinen bir insan teratojenik aktif maddedir. Lenalidomid gebelik sırasında alınırsa lenalidomidin insanlarda teratojenik etki göstermesi beklenir. Hastanın çocuk doğurma potansiyelinin bulunmadığına dair güvenilir kanıt olmadığı takdirde tüm hastalar lenalidomid için Gebeliği Önleme Programının şartlarına uymalıdır. Lütfen güncel lenalidomid kısa ürün bilgisine bakınız.

Laktasyon dönemi

Karfilzomibin anne sütündeki varlığı, emzirilen çocuğa ve ilacın süt üretimine etkisi hakkında veri bulunmamaktadır. Emzirilen bir çocukta ciddi advers reaksiyon potansiyelinden dolayı bir önlem olarak, KARFİLİB ile tedavi sırasında ve tedaviden sonra 2 hafta süreyle emzirme kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Etki mekanizması ışığında karfilzomib, erkek veya kadın fertilitesi üzerinde etki gösterebilir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.3). Karfilzomibin insan fertilitesi üzerindeki etkisine ilişkin veri mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Karfilzomibin araç ve makine kullanımı üzerine minör etkisi vardır.

Klinik çalışmalarda yorgunluk, baş dönmesini de içeren sersemlik hali, baygınlık, bulanık görme, uyku hali ve/veya tansiyon düşmesi gözlenmiştir. KARFİLİB tedavisi gören hastalar bu semptomlardan biri ile karşılaşılırsa araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

KARFİLİB 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. Karfilzomib ile yapılan klinik çalışmalarda kardiyak toksisite ve dispne tipik olarak karfilzomib 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 karfilzomib ve deksametazon (Kd) kolunda meydana gelen advers reaksiyonlar ile ASPIRE çalışmasının karfilzomib, 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).

Karfilzomib'in daratumumab ve deksametazon (KdD) ile kombinasyon halinde uygulanmasının, deksametazon ile kombinasyon halindeki karfilzomib (Kd) ile karşılaştırıldığı CANDOR çalışmasında (bkz. bölüm 5.1), herhangi bir çalışma tedavisinin son dozundan sonraki 30 gün içinde gerçekleşen advers olaylara bağlı ölümler, KdD kolundaki hastaların %10'unda ve Kd kolundaki hastaların ise %5'inde meydana gelmiştir. İki koldaki (KdD'ye karşı Kd) hastalarda gerçekleşen ölüm olaylarının en yaygın nedeni, enfeksiyonlar (%5'e karşı %3) olmuştur. Tedavi ile ortaya çıkan ölümcül advers olay riski, 65 yaş ve üzeri hastalarda daha yüksek olmuştur. KdD kolundaki hastaların %56'sında ve Kd kolundaki hastaların %46'sında ciddi advers olaylar bildirilmiştir. Kd koluna kıyasla KdD kolunda bildirilen en yaygın ciddi advers olaylar; anemi (%2'ye karşı %1), ishal (%2'ye karşı %0), pireksi (%4'e karşı %2), pnömoni (%12'ye karşı %9), influenza (%4'e karşı %1), sepsis (%4'e karşı %1) ve bronşit (%2'ye karşı %0) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers reaksiyonlar aşağıdaki sistem organ sınıfı ve sıklık kategorisine göre sunulmaktadır (bkz. Tablo 10). Sıklık kategorileri havuzlanmış klinik çalışmalardan oluşan veri kümesinde her advers reaksiyon için rapor edilen kaba insidans oranından belirlenmiştir (n = 3.878). 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 10: 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	<i>Clostridium difficile</i> koliti Sitomegalovirüs enfeksiyonu Hepatit B reaktivasyonu	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			İlaca aşırı duyarlılık	
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Trombositopeni Nötropeni Anemi Lenfopeni Lökopeni	Febril nötropeni	HUS TTP	Trombotik mikroanjiyopati
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipokalemi İştahta azalma	Dehidrasyon Hiperkalemi Hipomagnezemi Hiponatremi Hiperkalsemi Hipokalsemi Hipofosfatemi Hiperürisemi Hipoalbüminemi Hiperglisemi	Tümör lizis sendromu	
Psikiyatrik hastalıklar	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 Ventriküler taşikardi	
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	
Gastrointestinal hastalıklar	Kusma İshal Kabızlık Karın ağrısı Bulantı	Gastrointestinal kanama Dispepsi Diş ağrısı	Gastrointestinal perforasyon Akut pankreatit	
Hepatobiliyer hastalıklar		Yüksek alanin aminotransferaz Yüksek aspartat aminotransferaz Yüksek gama glutamiltransferaz Hiperbilirubinemi	Karaciğer yetmezliği Kolestaz	

Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü Pruritus Eritem Hiperhidroz		Anjioödem
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 klirensi		
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		
Yaralanma, zehirlenme ve prosedür ile ilgili komplikasyonlar		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

Karfilzomib ile ilgili klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %5'inde kalp yetmezliği (hastaların yaklaşık %3'ünde 3. derece ve üstü olgu gelişmiştir), yaklaşık %1'inde miyokard enfarktüsü (hastaların yaklaşık %1'inde 3. derece ve üstü olgu gelişmiştir) ve %1'inde ve daha azında miyokard iskemisi (hastaların %1'inden daha azında 3. derece ve üstü olgu gelişmiştir) bildirilmiştir. Bu olgular tipik olarak karfilzomib tedavisinin erken döneminde (< 5 döngü)

meydana gelmiştir. Karfilzomib tedavisi sırasında kardiyak bozuklukların klinik tedavisi için bkz. Bölüm 4.4.

CANDOR çalışmasında, başlangıçta vasküler bozuklukları veya başlangıçta hipertansiyonu olan hastalardan oluşan alt gruptaki kardiyak bozuklukların (tüm ve herhangi bir derece olgu) genel insidansı, sırasıyla %29,9'a karşı %19,8 (KdD'ye karşı Kd) ve %30,6'ya karşı %18,1 olmuştur. Ölümcül kardiyak olgular için insidans, sırasıyla %1,9'a karşı %0,0 (KdD'ye karşı Kd) ve %1,5'e karşı %0,0 olmuştur. Başlangıçta vasküler bozuklukları veya başlangıçta hipertansiyonu olan hastalardan oluşan alt grupta KdD ve Kd kolları arasında bildirilen farkta tek bir kardiyak olgu tipi dikkate alınmamıştır.

Dispne

Karfilzomib 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. Karfilzomib tedavisi sırasında dispnenin klinik tedavisi için bkz. Bölüm 4.4.

Hipertansif krizler dahil hipertansiyon

Karfilzomib uygulamasından sonra hipertansif krizler (hipertansif aciliyet veya acil hipertansif tablo) görülmüştür. Bu olgulardan bazılarının ölümcül olduğu kaydedilmiştir. Klinik çalışmalarda hipertansiyon advers reaksiyonları hastaların yaklaşık %21'inde görülmüş, yaklaşık %8'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. Karfilzomib tedavisi sırasında hipertansiyonun klinik tedavisi için bkz. Bölüm 4.4.

Trombositopeni

Karfilzomib ile ilgili klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %33'ünde trombositopeni bildirilmiş ve yaklaşık %20'sinde 3. derece ve üstü olgu gelişmiştir. CANDOR çalışmasında, 3. derece ve üstü trombositopeni insidansı KdD kolunda %24,4 ve Kd kolunda ise %16,3 olmuştur. Karfilzomib, 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. Karfilzomib tedavisi sırasında trombositopeninin klinik tedavisi için bkz. Bölüm 4.4.

Venöz tromboembolik olgular

Karfilzomib 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 karfilzomib 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. CANDOR çalışmasında, venöz tromboembolik olguların insidansı KdD kolunda %6,2 ve Kd kolunda ise %11,1 olmuştur. KdD kolundaki hastaların %1,9’unda, Kd kolundaki hastaların ise %6,5’inde 3. derece ve üstü venöz tromboembolik olgu bildirilmiştir.

Karaciğer yetmezliği

Karfilzomib ile ilgili klinik çalışmalarda hastaların %1’inden azında ölümcül olgular da dahil olmak üzere karaciğer yetmezliği olguları bildirilmiştir. Karfilzomib tedavisi sırasında hepatik toksisitenin klinik tedavisi için bkz. Bölüm 4.4.

Periferik nöropati

Deksametazon ile kombinasyon halinde 30 dakikalık infüzyon yoluyla karfilzomib 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. CANDOR çalışmasında, KdD kolunda relaps multipl miyelom hastalarının %10,1’inde, Kd kolunda ise %3,9’unda 2. derece ve üstü periferik nöropati vakaları bildirilmiştir.

İnfüzyon reaksiyonu

CANDOR çalışmasında karfilzomib, daratumumab ile birlikte uygulandığında infüzyon enfeksiyonu riski daha yüksek olmuştur.

Solunum yolu enfeksiyonları

CANDOR çalışmasında, her bir tedavi grubunda (KdD kolunda %27,6 ve Kd kolunda %15,0) ciddi advers reaksiyon olarak bildirilen solunum yolu enfeksiyonları meydana gelmiştir. CANDOR çalışmasında, her bir tedavi grubunda (KdD kolunda %15,3 ve Kd kolunda %9,8) ciddi advers reaksiyon olarak bildirilen pnömoni meydana gelmiştir. KdD ve Kd kollarında sırasıyla %1,3 ve %0 olgunun ölümcül olduğu kaydedilmiştir.

Sekonder primer maligniteler

CANDOR çalışmasında, her bir tedavi grubunda (KdD kolunda %1,9 ve Kd kolunda %1,3) sekonder primer maligniteler bildirilmiştir.

Fırsatçı enfeksiyonlar

CANDOR çalışmasında, her bir tedavi grubunda (KdD kolunda %9,4 ve Kd kolunda %3,9) fırsatçı enfeksiyonlar bildirilmiştir. KdD kolundaki hastaların %1’inde ve daha fazlasında meydana gelen fırsatçı enfeksiyonlar arasında herpes zoster, oral kandidiyazis, oral herpes ve herpes simpleks yer almıştır.

Hepatit B reaktivasyonu

CANDOR çalışmasında hepatit B reaktivasyonu insidansı KdD kolunda %0,6, Kd kolunda ise %0 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) karfilzomibin klinik çalışmalarında görülme sıklığı, 75 yaş altındaki hastalarla kıyaslandığında 75 yaş ve üstü hastalar için daha yüksektir.

CANDOR çalışmasında haftada iki defa KdD 20/56 mg/m² alan 308 hastanın %47'si, 65 yaş ve üzerindedir. Çalışmanın KdD kolunda, 65 yaşından küçük hastaların %6'sında ve 65 yaş ve üzeri hastaların %14'ünde tedavi ile ortaya çıkan ölümcül advers olay meydana gelmiştir. Kd kolunda, 65 yaşından küçük hastaların %8'inde ve 65 yaş ve üzeri hastaların %3'ünde bu olaylar meydana gelmiştir.

Pazarlama sonrası deneyim

Karfilzomib ile onay sonrası kullanımda aşağıdaki advers reaksiyonlar tanımlanmıştır. Bu reaksiyonlar büyüklüğü belli olmayan bir popülasyondan gönüllülük ilkesine dayanarak raporlandığından sıklıklarını güvenilir biçimde tahmin etmek veya ilaç maruziyetiyle nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir: hemolitik üremik sendrom (HUS), hepatit B reaktivasyonu, gastrointestinal perforasyon, perikardit ve koryoretinit, pnömonit, enterokolit, viremi, intestinal obstrüksiyon ve akut pankreatit 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

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

Karfilzomib doz aşımı için bilinen spesifik antidot yoktur. Doz aşımı durumunda, hastalar izlenmeli ve uygun görüldüğü şekilde destekleyici bakım sağlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar /Proteazom inhibitörü

ATC kodu: L01XG02

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

Daha yüksek 56 mg/m^2 dozunda CT-L alt birimlerinde 15 ila 20 mg/m^2 dozuna kıyasla daha yüksek inhibisyon ($\geq \%90$) görülmesinin yanı sıra diğer proteazom alt birimlerinde (LMP7, MECL1 ve LMP2) de daha yüksek inhibisyon saptanmıştır. 56 mg/m^2 dozunda LMP7, MECL1 ve LMP2 alt birimlerinde 15 ila 20 mg/m^2 dozuna kıyasla inhibisyonda sırasıyla $\%8$, $\%23$ ve $\%34$ artış gözlemlenmiştir. Karfilzomib ile benzer proteazom inhibisyonu, test edildiği 2 doz seviyesinde (20 ve 36 mg/m^2) 2 ila 10 dakikalık ve 30 dakikalık infüzyonlar ile elde edilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Relaps veya refrakter multipl miyelom 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 karfilzomibin lenalidomid ve deksametazon (KRd) ile kombinasyonunu tek başına lenalidomid ve deksametazon (Rd) ile karşılaştırarak değerlendiren

randomize, açık etiketli, çok merkezli çalışmadır. Aşağıdaki hastalar çalışmaya alınmamıştır: en son rejimde bortezomibe refrakter, en son rejimde lenalidomid ve deksametazona refrakter, önceki hiçbir rejime yanıt vermemiş olan, kreatinin klirensi < 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 karfilzomib başlangıç dozu olarak 20 mg/m^2 düzeyinde değerlendirilmiş, bu düzey 1. döngünün 8. gününde ve sonrasında 27 mg/m^2 'ye yükseltilmiştir. Karfilzomib 1. döngüden 12. döngüye kadar her 28 günlük döngünün 1, 2, 8, 9, 15 ve 16. günlerinde 10 dakikalık infüzyon olarak uygulanmıştır. Karfilzomib, 13. döngüden 18. döngüye kadar her 28 günlük döngünün 1, 2, 15 ve 16. günlerinde dozlanmıştır. Deksaametazon 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. Karfilzomib, 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 tromboprolaksi 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 11). 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 11: ASPIRE çalışmasında demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri

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)
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)
Kreatinin Klerensi, 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); ISS = Uluslararası Evreleme Sistemi; KRd = karfilzomib, 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, Rd kolunda ise 17,6 ay olmuştur (bkz. Tablo 12 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 12 ve Şekil 2).

Tablo 12: ASPIRE çalışmasında etkililik sonuçları^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 = karfilzomib, 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.

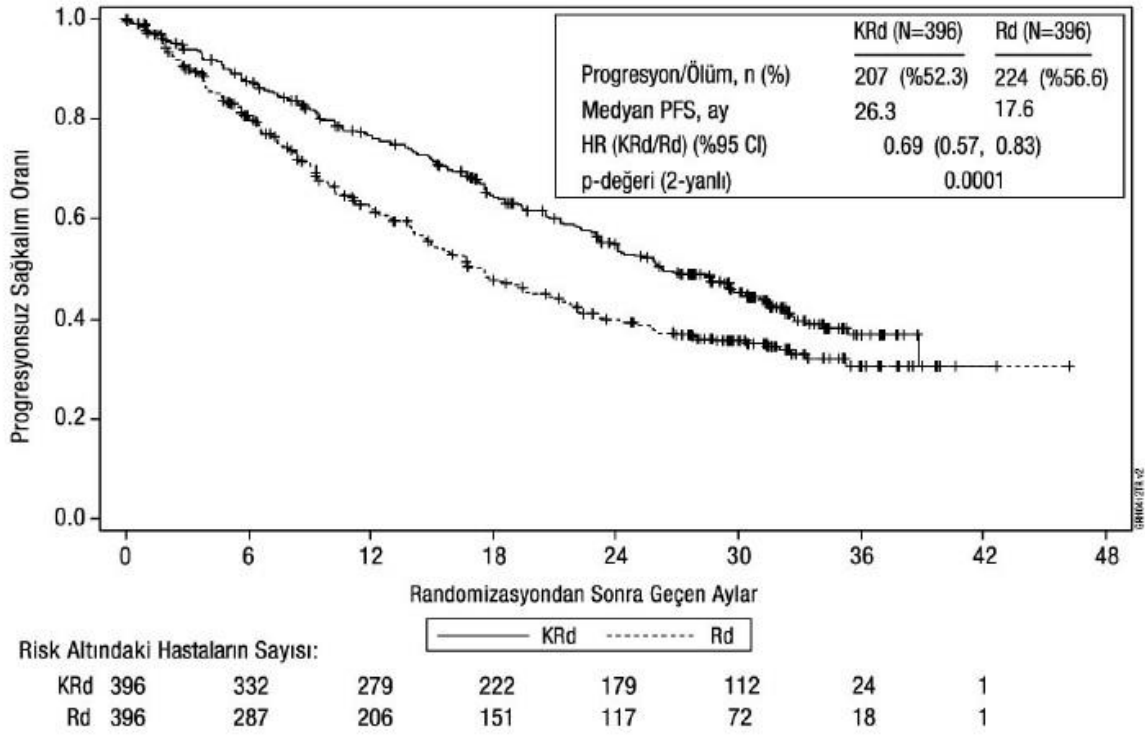
^e P-değeri tabakalandırılmış log-sıra testi kullanılarak türetilmiştir.

^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.

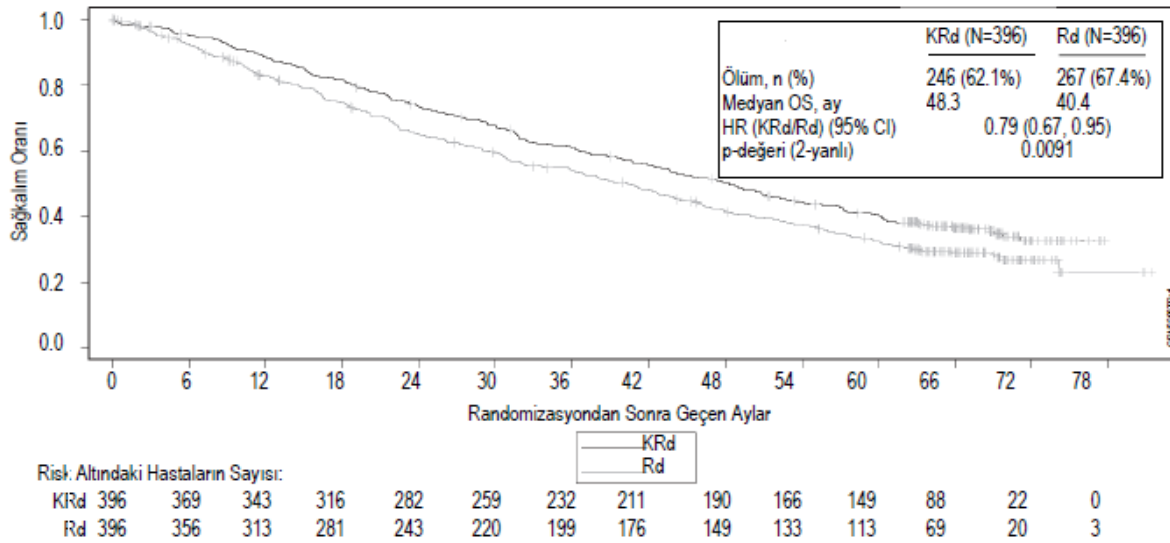
Şekil 1: ASPIRE Çalışmasında Progresyonsuz Sağkalımın Kaplan-Meier Eğrisi



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 = karfilzomib, 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 = karfilzomib, lenalidomid ve deksametazon; OS = genel sağkalım; Rd = lenalidomid ve deksametazon kolu

Relaps veya refrakter multipl miyelom için deksametazon ile kombinasyon

Deksametazon ile kombinasyon halindeki karfilzomib'in etkililiği, iki açık etiketli, randomize çalışmada (ENDEAVOR ve ARROW) değerlendirilmiştir.

ENDEAVOR

ENDEAVOR, 1 ila 3 basamak tedavi almış olan relaps veya refrakter multipl miyelom hastalarında karfilzomib ve deksametazona (Kd) karşı bortezomib ve deksametazonu (Vd) karşılaştırarak değerlendiren randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmadır. 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 klirensi < 15 ml/dak; hepatik transaminazları $\geq 3 \times$ ULN; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $< \%40$ veya başka önemli bir kalp sorunu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Bu çalışmada karfilzomib başlangıç dozu olarak 20 mg/m^2 ile başlayıp, 1. döngünün 8. gününde ve sonrasında 56 mg/m^2 'ye yükseltilmesi değerlendirilmiştir. Karfilzomib her 28 günlük döngünün 1, 2, 8, 9, 15 ve 16. gününde 30 dakikalık infüzyon olarak haftada iki kez uygulanmıştır. Deksametazon 20 mg her döngünün 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ve 23. günlerinde oral veya intravenöz yoldan uygulanmıştır. Vd kolunda bortezomib 21 günlük döngünün 1, 4, 8 ve 11. günlerinde $1,3 \text{ mg/m}^2$ dozda intravenöz veya subkutan yoldan dozlanmış, deksametazon 20 mg her döngünün 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ve 12. günlerinde oral veya intravenöz yoldan uygulanmıştır. Eşzamanlı olarak tromboprofilaksi uygulanması isteğe bağlı olmuş, ve bir antiviral ajan ve proton pompa inhibitörü ile profilaksi ise gerekli görülmüştür. Vd kolundaki 465 hastanın 381'i subkutan yoldan bortezomib almıştır. Hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar tedaviye devam edilmiştir.

Demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri Tablo 13'te özetlenmektedir.

Tablo 13: ENDEAVOR çalışmasında demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri

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)

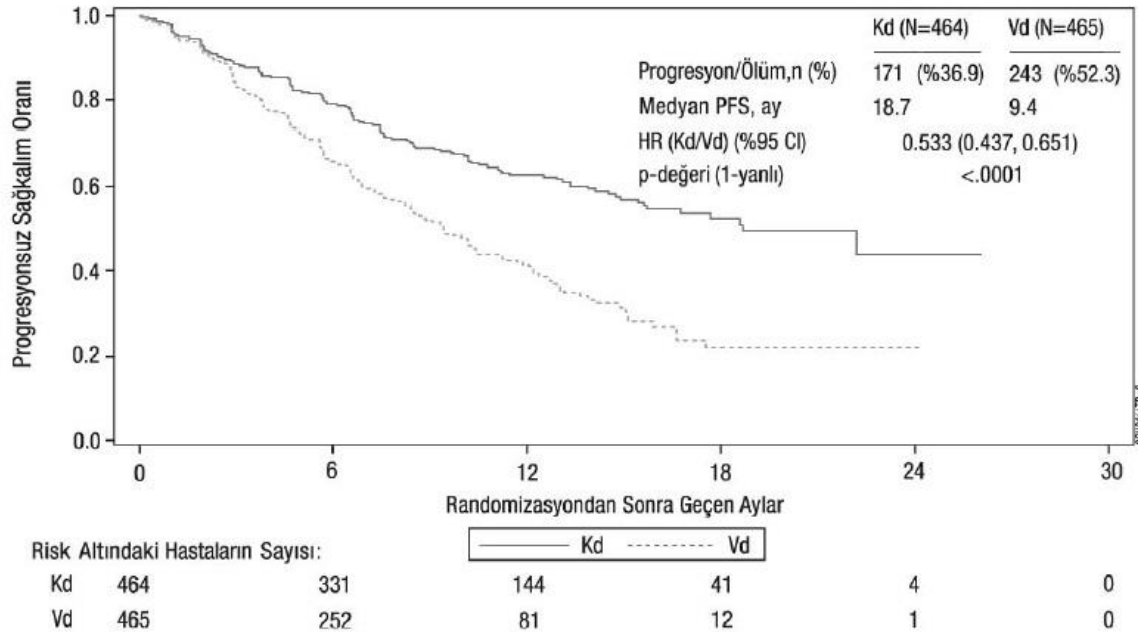
Siyah	7 (2)	9 (2)
Asyalı	56 (12)	57 (12)
Diğer veya bildirilmemiş	48 (10)	38 (8)
ECOG performans durumu, n (%)		
0	221 (48)	232 (50)
1	210 (45)	203 (44)
2	33 (7)	30 (6)
Kreatinin klirensi (ml/dak)		
Medyan (min, maks)	73 (14; 185)	72 (12; 208)
< 30, n (%)	28 (6)	28 (6)
30 – < 50, n (%)	57 (12)	71 (15)
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 = Floresans *in situ* hibridizasyon; ISS = Uluslararası Evreleme Sistemi; Kd = karfilzomib ve 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.

Karfilzomib 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 = karfilzomib ve deksametazon; PFS = progresyonsuz sağkalım; Vd = bortezomib ve deksametazon

Diğer sonlanım noktaları 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). Sonuçlar Tablo 14 ve Şekil 4'te sunulmaktadır.

Tablo 14: 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)
HR (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)
HR (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; HR= risk oranı; Kd = karfilzomib 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.

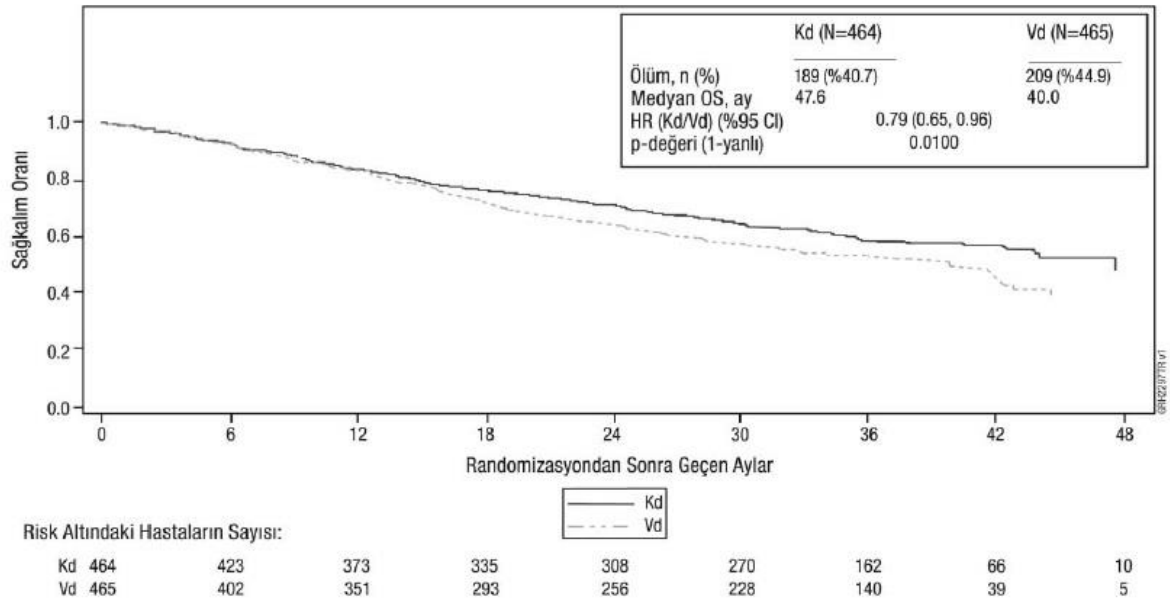
^e P-değeri tabakalandırılmış log-sıra testi kullanılarak türetilmiştir.

^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 = karfilzomib ve 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. Yanıta 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 karfilzomib ve 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 yükseltilen 20 mg/m²'lik başlangıç dozunda karfilzomib değerlendirilmiştir. 1. Kolda karfilzomib 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 yükseltilen 20 mg/m²'lik başlangıç dozunda karfilzomib değerlendirilmiştir. 2. Kolda karfilzomib 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 15'te özetlenmektedir.

Tablo 15: ARROW Çalışmasındaki Demografik Özellikler ve Başlangıç Özellikleri

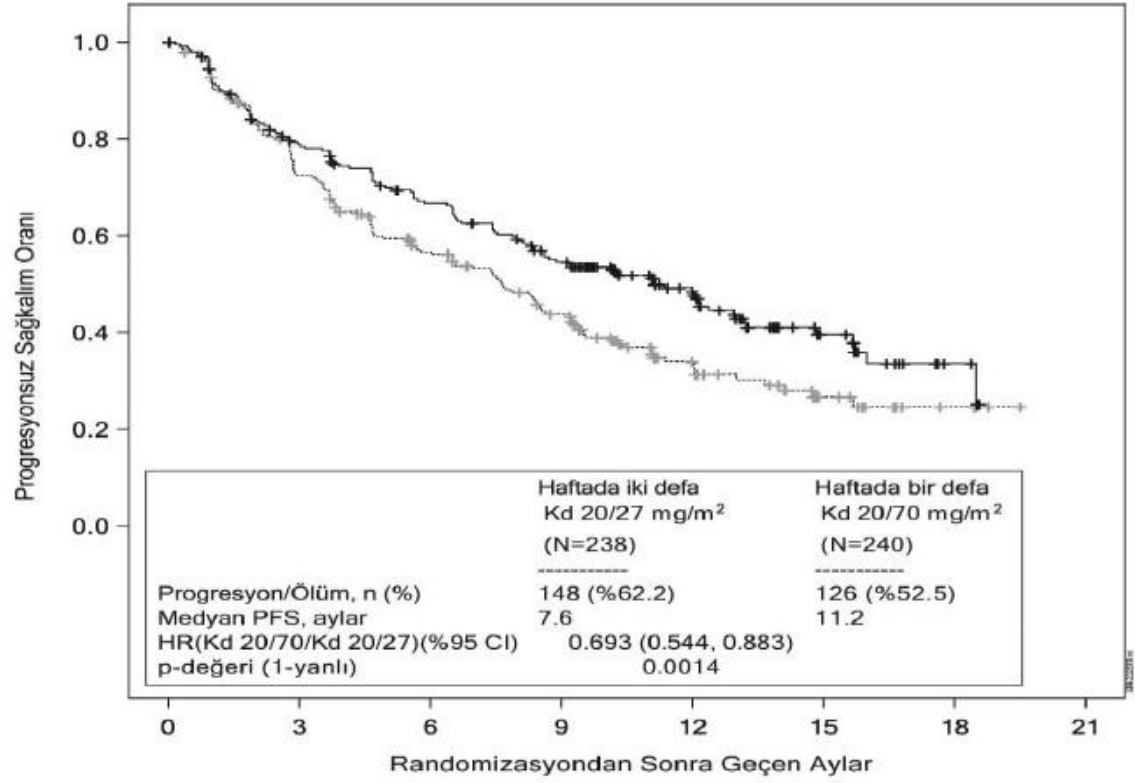
Özellikler	Haftada bir defa 20/70 mg/m ² Kd Kolu (N = 240)	Haftada iki defa 20/27 mg/m ² Kd Kolu (N = 238)
Yaş, Yıl		
Medyan (min, maks)	66 (39; 85)	66 (35; 83)
< 65, n (%)	104 (43)	104 (44)
65–74, n (%)	90 (38)	102 (43)
≥ 75 , n (%)	46 (19)	32 (13)
Cinsiyet, n (%)		
Kadın	108 (45)	110 (46)
Erkek	132 (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 = karfilzomib ve deksametazon

Karfilzomibin etkililiği IMWG yanıt kriterleri kullanılarak PFS'ye göre değerlendirilmiştir. Etkililik sonuçları Tablo 16 ve Şekil 5'te sunulmaktadır.

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



Risk Altındaki Hastaların Sayısı:			Kd 20/27		Kd 20/70			
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 = Karfilzomib ve deksametazon; PFS = progresyonsuz sağkalım

Tablo 16: 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)
HR (%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; HR = risk oranı; Kd = karfilzomib/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.

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

Relaps veya Refrakter Multipl Miyelom için İntravenöz Daratumumab ve Deksametazon ile Kombinasyon Halinde

Karfilzomib'in daratumumab ve deksametazon (DKd) ile kombinasyon halindeki etkililiği, iki açık etiketli klinik çalışmada (CANDOR ve EQUULEUS) değerlendirilmiştir.

CANDOR

CANDOR, daha önce 1 ila 3 basamak tedavi almış olan relaps veya refrakter multipl miyelom hastalarında haftada iki defa uygulanan karfilzomib 20/56 mg/m²'nin intravenöz daratumumab ve deksametazon (DKd) ile kombinasyonuna kıyasla haftada iki defa uygulanan karfilzomib 20/56 mg/m² ve deksametazonu (Kd) değerlendiren randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmadır. Aşağıdaki hastalar çalışmaya alınmamıştır: son 2 yıl içinde bilinen orta ila şiddetli derecede inatçı astımı olan, FEV1'i öngörülen normalin %50'sinden az olan ve bilinen kronik obstrüktif akciğer hastalığı (COPD) bulunan veya aktif konjestif kalp yetmezliği olan hastalar. Randomizasyon taramasında ISS (evre 1 veya 2'ye karşılık evre 3), önceki proteazom inhibitörü maruziyeti (var veya yok), önceki tedavi basamağı sayısı (1'e karşılık 2 veya daha fazla) ya da önceki küme farklılaşma antijeni 38 (CD38) antikor tedavisine (var veya yok) göre sınıflandırma yapılmıştır.

Karfilzomib 1. Döngünün 1 ve 2. Günlerinde 20 mg/m²'lik; 1. Döngünün 8, 9, 15 ve 16. Günlerinde ve ardından her 28 günlük döngünün 1, 2, 8, 9, 15 ve 16. Günlerinde 56 mg/m²'lik dozlar halinde intravenöz yoldan 30 dakika uygulanmıştır. 1, 2, 8, 9, 15 ve 16. Günlerde oral veya intravenöz yoldan deksametazon 20 mg ve ardından her 28 günlük döngünün 22. Gününde oral veya intravenöz yoldan 40 mg uygulanmıştır. DKd kolunda, 1. Döngünün 1 ve 2. Günlerinde intravenöz yoldan 8 mg/kg daratumumab uygulanmıştır. Ardından 1. Döngünün 8, 15 ve 22. Günlerinde; 2. Döngünün 1, 8, 15 ve 22. Günlerinde; 3 ila 6. Döngülerin 1 ve 15. Günlerinde ve kalan döngüler için veya hastalık progresyonuna kadar 1. Günde intravenöz yoldan 16 mg/kg daratumumab uygulanmıştır. 20 mg'a düşürülmüş deksametazon dozunu alan 75 yaş üzeri hastalar için 20 mg'lık dozun tamamı, daratumumabın uygulandığı günlerde daratumumab pre-infüzyon ilacı olarak verilmiştir. Her iki çalışma kolunda karfilzomib uygulandığında ise deksametazon dozajı günlere bölünmüştür. Hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar her iki kolda tedaviye devam edilmiştir.

Toplam 466 hasta randomize edilmiştir (312 hasta DKd koluna ve 154 hasta Kd koluna). Demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri Tablo 17’de özetlenmektedir.

Tablo 17: CANDOR Çalışmasında Demografik Bilgiler ve Başlangıç Özellikleri

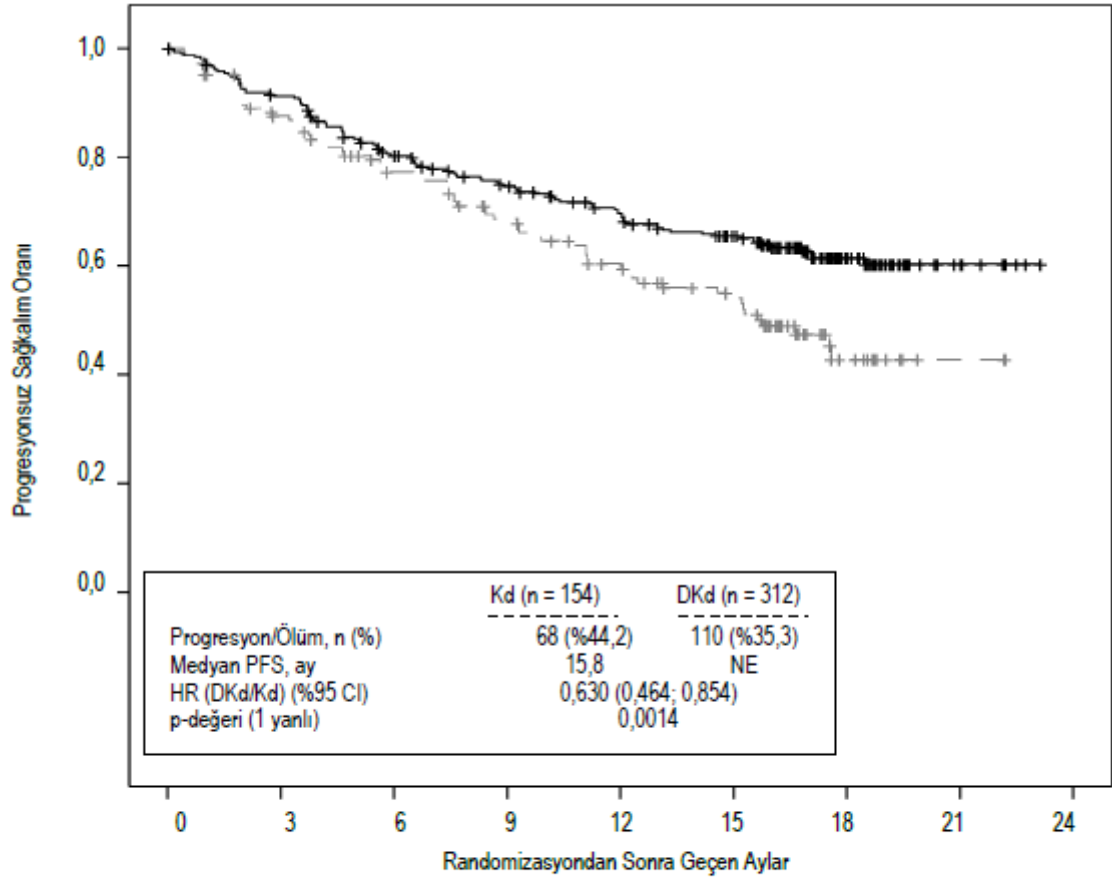
Özellikler	DKd (N = 312)	Kd (N = 154)
Randomizasyonda yaş (yıl)		
Medyan (min, maks)	64 (29; 84)	65 (29; 84)
Yaş grubu – n (%)		
18 – 64 yaş	163 (52)	77 (50)
65 – 74 yaş	121 (39)	55 (36)
75 yaş ve üzeri	28 (9)	22 (14)
Cinsiyet – n (%)		
Erkek	177 (57)	91 (59)
Kadın	135 (43)	63 (41)
İrk – n (%)		
Asyalı	46 (15)	20 (13)
Siyah veya Afro-Amerikan	7 (2,2)	2 (1,3)
Beyaz	243 (78)	123 (80)
Diğer	16 (5)	9 (6)
Coğrafi bölge – n (%)		
Kuzey Amerika	21 (7)	12 (8)
Avrupa	207 (66)	103 (67)
Asya Pasifik	84 (27)	39 (25)
ECOG performans durumu – n (%)		
0 veya 1	295 (95)	147 (95)
2	15 (4,8)	7 (4,5)
Eksik	2 (0,6)	0 (0,0)
FISH ile belirlendiği şekilde risk grubu – n (%)		
Yüksek risk	48 (15)	26 (17)
Standart risk	104 (33)	52 (34)
Bilinmiyor	160 (51)	76 (49)
Taramada I x RS uyarınca ISS evresi – n (%)		
I veya II	252 (81)	127 (82)
III	60 (19)	27 (17)
Önceki rejim sayısı – n (%)		
1	144 (46)	70 (45)
2	99 (32)	46 (30)
3	69 (22)	37 (24)
Önceki Tedaviler		
Lenalidomid	123 (39)	74 (48)
Lenalidomide refrakter	99 (32)	55 (36)
Bortezomib	287 (92)	134 (87)
Önceki CD38 antikor tedavisi – n (%)	1 (0,3)	0 (0,0)
Önceki kök hücre nakli (ASCT) – n (%)	195 (62)	75 (49)

ECOG = Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu; FISH = Floresans in situ hibridizasyon; ISS = Uluslararası Evreleme Sistemi; DKd = karfilzomib, daratumumab ve deksametazon

*Daha önce 3’ten daha fazla rejim almış olan hastaların sayısı, DKd kolunda 0 ve Kd kolunda 1 olmuştur.

Etkililik, IMWG yanıt kriterleri kullanılarak IRC'nin PFS değerlendirmesine göre değerlendirilmiştir. Etkililik sonuçları Tablo 18 ve Şekil 6'da sunulmaktadır. DKd kolunda medyan yanıt süresine ulaşılmamıştır ve medyan yanıt süresi Kd kolunda 16,6 ay (13,9; NE) olmuştur. Yanıta kadar geçen medyan (min, maks) süre, DKd kolu için 1,0 (1; 14) ay ve Kd kolu için 1,0 (1; 10) ay olmuştur.

Şekil 6: CANDOR Çalışmasında Progresyonsuz Sağkalıma İlişkin Kaplan-Meier Grafiği



		-----		Kd		-----		DKd	
Risk Altındaki Hastaların Sayısı:									
Kd	154	122	100	85	70	55	13	2	0
DKd	312	279	236	211	189	165	57	14	0

DKd = karfilzomib, daratumumab ve deksametazon; Kd = karfilzomib ve deksametazon

Tablo 18: CANDOR Çalışmasında Önemli Sonuçların Özeti (Tedavi Amaçlı Popülasyon)

	DKd (N = 312)	Kd (N = 154)
PFS		
Olay sayısı (%)	110 (%35)	68 (%44)
Medyan, Ay (%95 CI)	NE (NE, NE)	15,8 (12,1; NE)
HR (%95 CI)	0,63 (0,46; 0,85)	
P-değeri (1 yanlı) ^a	0,0014	
Genel Yanıt		
Yanıt Verenlerin Sayısı	263	115
ORR (%) (%95 CI)	%84 (%80; %88)	%75 (%67; %81)
P-değeri (1 yanlı) ^b	0,0040	
CR	89 (%28)	16 (%10)
VGPR	127 (%41)	59 (%38)
PR	47 (%15)	40 (%26)
12. ayda MRD [-] CR oranı, n (%) ^c (%95 CI)	39 (%12) (%9; %17)	2 (%1,3) (%0,2; %4,6)
P-değeri (1 yanlı) ^b	< 0,0001	
MRD [-] CR ^d	43 (%14)	5 (%3,2)

CI = güven aralığı; CR = tam yanıt; HR = risk oranı; DKd = karfilzomib, daratumumab ve deksametazon; Kd = karfilzomib ve deksametazon; ORR = genel yanıt oranı; PFS = progresyonsuz sağkalım; PR = kısmi yanıt; MRD [-] CR = minimal rezidüel hastalık negatif-tam yanıt; NE = hesaplanabilir değildir; VGPR = çok iyi kısmi yanıt

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

^b P-değeri tabakalandırılmış Cochran Mantel-Haenszel Ki-Kare testi kullanılarak türetilmiştir.

^c MRD [-] CR (10⁻⁵ düzeyinde), 12. ay referans noktasında (8. aydan 13. aya kadar olan pencere) yeni nesil dizileme testi (ClonoSEQ) ile değerlendirildiği şekilde IMWG-URC ve MRD[-] durumuna göre CR'nin elde edilmesi olarak tanımlanır.

^d MRD [-] CR (10⁻⁵ düzeyinde), çalışma esnasındaki herhangi bir zaman noktasında yeni nesil dizileme testi (ClonoSEQ) ile değerlendirildiği şekilde IMWG-URC ve MRD[-] durumuna göre CR'nin elde edilmesi olarak tanımlanır.

EQUULEUS

EQUULEUS, daha önce 1 ila 3 basamak tedavi almış olan relaps veya refrakter multipl miyelom hastalarında karfilzomib'in intravenöz daratumumab ve deksametazon ile kombinasyonunu değerlendiren açık etiketli, çok kohortlu bir çalışmadır. Aşağıdaki hastalar çalışmaya alınmamıştır: son 2 yıl içinde bilinen orta ila şiddetli inatçı astımı olan, FEV1'i öngörülen normalin %50'sinden az olan ve bilinen kronik obstrüktif akciğer hastalığı (COPD) bulunan veya aktif konjestif kalp yetmezliği (New York Kalp Derneği Sınıf III-IV olarak tanımlanır) olan hastalar.

Karfilzomib haftada bir defa 1. Döngünün 1. Gününde 20 mg/m²'lik doz halinde intravenöz yoldan 30 dakika uygulanmış ve doz 1. Döngünün 8 ve 15. Günlerinde ve her 28 günlük döngünün 1, 8 ve 15. Günlerinde 70 mg/m²'ye çıkarılmıştır. On hastaya 1. Döngünün 1. Gününde intravenöz yoldan 16 mg/kg daratumumab ve kalan hastalara 1. Döngünün 1 ve 2. Günlerinde intravenöz yoldan 8 mg/kg daratumumab uygulanmıştır. Ardından 1. Döngünün 8, 15 ve 22. Günlerinde; 2. Döngünün 1, 8, 15 ve 22. Günlerinde; 3 ila 6. Döngülerin 1 ve 15.

Günlerinde ve daha sonra her 28 günlük döngünün kalan döngüleri için 1. Günde intravenöz yoldan 16 mg/kg daratumumab uygulanmıştır. 1 ve 2. Döngüde 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ve 23. Günlerde oral veya intravenöz yoldan deksametazon 20 mg; 3 ila 6. döngülerde 1, 2, 15 ve 16. Günlerde oral veya intravenöz yoldan deksametazon 20 mg ve 8 ve 22. Günlerde 40 mg ve 7. döngü ve sonrasında 1 ve 2. Günlerde oral veya intravenöz yoldan deksametazon 20 mg ve 8, 15 ve 22. Günlerde 40 mg uygulanmıştır. 75 yaş üzeri hastalar için deksametazon 20 mg, ilk haftadan sonra haftada bir defa oral veya intravenöz yoldan uygulanmıştır. Hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite ortaya çıkana kadar tedaviye devam edilmiştir. EQUULEUS çalışmasına 85 hasta dahil edilmiştir. Demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri Tablo 19’da özetlenmektedir.

Tablo 19: EQUULEUS Çalışmasının DKd 20/70 mg/m² Rejimindeki Demografik Bilgiler ve Başlangıç Özellikleri (Relaps veya Refrakter Multipl Miyelom için Kombinasyon Tedavisi)

Özellikler	Hasta Sayısı (%)
Yaş (yıl)	
Medyan (min, maks)	66 (38; 85)
Yaş grubu – n (%)	
< 65 yaş	36 (42)
65 - < 75 yaş	41 (48)
≥ 75 yaş	8 (9)
Cinsiyet – n (%)	
Erkek	46 (54)
Kadın	39 (46)
İrk – n (%)	
Asyalı	3 (3,5)
Siyah veya Afro-Amerikan	3 (3,5)
Beyaz	68 (80)
ECOG Skoru, n (%)	
0	32 (38)
1	46 (54)
2	7 (8)
FISH, n (%)	
N	67
Standart Risk	54 (81)
Yüksek Risk	13 (19)
Önceki Rejim Sayısı	
1	20 (23)
2	40 (47)
3	23 (27)
> 3	2 (2,4)
Önceki Tedaviler	
Bortezomib	85 (100)
Lenalidomid	81 (95)
Önceki kök hücre nakli (ASCT)	62 (73)
Lenalidomide refrakter	50 (59)
Hem PI hem de IMiD’ye refrakter	25 (29)

ECOG = Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu; FISH = Floresans in situ hibridizasyon Etkililik sonuçları için IMWG kriterleri kullanılarak genel yanıt oranı esas alınmıştır; PI = proteazom inhibitörü; IMiD = immünomodülatör ajan.

Etkililik sonuçları için IMWG kriterleri kullanılarak genel yanıt oranı esas alınmıştır. Etkililik sonuçları Tablo 20’de sunulmaktadır. Yanıta kadar geçen medyan süre 0,95 ay (aralık: 0,9; 14,3) olmuştur. Medyan yanıt süresi 28 ay (%95 CI: 20,5; tahmin edilemez) olmuştur.

Tablo 20: EQUULEUS Çalışmasında Önemli Sonuçların Özeti (Tedavi Amaçlı Popülasyon)

	Çalışma Hastaları n (%)
Genel Yanıt	
Yanıt Verenlerin Sayısı	69
ORR (%) (%95 CI)	%81 (71; 89)
Yanıt kategorisi, n (%)	
sCR	18 (%21)
CR	12 (%14)
VGPR	28 (%33)
PR	11 (%13)

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

Relaps veya refrakter multipl miyelom için monoterapi

Çalışma PX-171-007 (NCT00531284)

Çalışma PX-171-007, 2 veya daha fazla tedavi basamağından sonra relaps veya refrakter multipl miyelom hastalarında 30 dakikalık infüzyon olarak karfilzomib monoterapisinin güvenliliğini değerlendiren çok merkezli, açık etiketli, doz yükseltme, tek kollu bir araştırmadır. Kreatinin klirensi < 20 ml/dak; ALT $\geq 3 \times$ ULN, bilirubin $\geq 1,5 \times$ ULN; New York Kalp Derneği Sınıf III veya IV konjestif kalp yetmezliği veya başka bir önemli kalp sorunu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Toplam 24 multipl miyelom 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 atlanabilmektedir. 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 21). PR veya daha iyisini elde eden gönüllülerde medyan DOR 8,0 ay olmuştur (Aralık: 1,4; 32,5).

Tablo 21: Çalışma 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 (NCT00511238)

Çalışma PX-171-003 A1, en fazla 10 dakikalık infüzyonla uygulanan karfilzomib 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 $\leq$ %25 yanıt veren veya en son tedavi sırasında ya da izleyen 60 gün içinde hastalığı progresyon gösterenlerdir. Önceki tüm tedavilere refrakter olan, total bilirubin $\geq 2 \times$ ULN; kreatinin klirensi < 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.

Karfilzomib 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 karfilzomib dozlarından önce oral veya intravenöz yoldan 4 mg deksametazon uygulanmıştır.

Toplam 266 hasta dahil edilmiştir. Başlangıç hasta ve hastalık özellikleri Tablo 22'de özetlenmektedir.

Tablo 22: PX-171-003 A1'de demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri (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 klirensi < 30 ml/dak	6 (2)

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

^a Aralık: 1, 20.

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

Etkililik, IMWG kriterleri kullanan IRC değerlendirmesiyle ORR değerlerine göre değerlendirilmiştir. Etkililik sonuçları Tablo 23'te sunulmaktadır. Medyan DOR 7,8 aydır (%95 CI: 5,6; 9,2).

Tablo 23: 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 (NCT00530816)

Çalışma PX-171-004 Bölüm 2, en fazla 10 dakikalık infüzyonla uygulanan karfilzomib 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 klirensi < 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.

Karfilzomib 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 karfilzomib dozlarından önce oral veya intravenöz yoldan 4 mg deksametazon uygulanmıştır.

$20/27 \text{ mg/m}^2$ rejimiyle toplam 70 hasta tedavi edilmiştir. Başlangıç hasta ve hastalık özellikleri Tablo 24'te özetlenmektedir.

Tablo 24: Çalışma PX-171-004 Bölüm 2'de demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri ($20/27 \text{ mg/m}^2$ 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)
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 klirensi < 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. Etkililik sonuçları Tablo 25'te sunulmaktadır. Medyan DOR'a ulaşılmadı.

Tablo 25: 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/m² ile 70 mg/m² arasındaki dozlarda karfilzomib multipl miyelom hastalarında maksimum plazma konsantrasyonlarında (C_{maks}) ve sonsuza giden zaman içinde eğri altında kalan alanda (AUC_{0-İNF}) doza bağımlı artış göstermiştir. Aynı zamanda relaps, refrakter multipl miyelom hastalarında 2 ila 10 dakikalık infüzyon şeklinde 20 mg/m² ve 56 mg/m² arası karfilzomib ile de C_{maks} ve AUC_{0-İNF} değerlerinde doza bağımlı bir artış gözlenmiştir. 30 dakikalık bir infüzyon, aynı dozda 2 ila 10 dakikalık bir infüzyonla gözlenene benzer bir AUC_{0-İNF} fakat 2 ila 3 kat daha düşük bir C_{maks} ortaya çıkarmıştır. Haftada bir 30 dakikalık infüzyon halinde 70 mg/m² veya haftada iki defa 2 ila 10 dakikalık infüzyon halinde 15 ve 20 mg/m² karfilzomibin tekrarlanan şekilde uygulanmasını takiben karfilzomib birikimine işaret eden kanıt ortaya çıkmamıştır.

Tablo 26’da 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 26: Farklı Doz Rejimleri için Karfilzomib Maruziyeti Parametreleri

Hesaplanan Parametreler (%CV)	2 ila 10 dakikalık infüzyonla haftada iki defa 20/27 mg/m ²	30 dakikalık infüzyonla haftada iki defa 20/56 mg/m ²	30 dakikalık infüzyonla haftada bir defa 20/70 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/m² 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 yolıdır. Sitokrom P450-aracılıklı mekanizmalar genel karfilzomib metabolizmasına minör bir katkıda bulunur.

Eliminasyon:

Karfilzomibin yarı ömrü 1. Döngünün 1. Gününde ≥ 15 mg/m²’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. Karfilzomib 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, karfilzomibin intravenöz yoldan uygulandığı ve yaygın biçimde metabolize edildiği göz önüne alındığında, karfilzomibin farmakokinetiğinin P-gp inhibitörlerinden veya indüktörlerinden etkilenmesi olası gözükmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Gebelik

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

Karsinogenez, mutagenез, fertilitede bozulma

Karfilzomib ile karsinojenisite 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 fertilitе 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 (glomerülonefropati, 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

Sülfobütil eter beta-siklodekstrin sodyum tuzu (Sülfobütilbetadeks sodyum)

Sitrik asit susuz

Sodyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

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

KARFİLİB enjektablı %0,9 sodyum klorürle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

Rekonstitüye edildikten ve seyreltildikten sonra oda sıcaklığında (25°C'nin altında) saklanmak koşuluyla 4 saat içerisinde veya 2°C-8°C arasında saklanmak koşuluyla 24 saat içerisinde kullanılmalıdır.

Kullanıma hazırlanmasından uygulamaya kadar geçen toplam zaman 24 saati aşmamalıdır.

KARFİLİB infüzyon karışımına çözeltinin kimyasal veya fiziksel stabilitesi üzerine etkisi tespit edilmeden, hiçbir ilaç veya kimyasal madde ilavesi yapılmamalıdır.

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

Ürünümüzün primer ambalaj malzemesi olarak; gri renkli, bromobutil liyofilizasyon tıpası ile kapatılmış ve kahverengi flip-off ile sızdırmazlığı sağlanmış, 50R, şeffaf, renksiz, Tip I cam flakon kullanılmaktadır.

Bir karton kutuda bir adet flakon ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

KARFİLİB flakonları antimikrobiyal koruyucu maddeler içermez ve sadece tek doz olarak kullanılması amaçlanmıştır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri” ne uygun olarak imha edilmelidir.

Hazırlama ve uygulama

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 KARFİLİB dozunu (mg/m^2) ve flakon sayısını hastanın başlangıçtaki VYA değerini kullanarak hesaplayın.
3. Her bir KARFİLİB 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 29 mL steril enjeksiyonluk su enjekte ederek hazırlayın, köpüklenmeyi minimize etmek için Steril Enjeksiyonluk Suyu tıpa üzerinden FLAKONUN İÇ DUVARINA doğru yönlendirin.

KARFİLİB ile kapalı sistem transfer cihazlarının kullanımını destekleyen veri mevcut değildir.



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

7. KARFİLİB direkt olarak intravenöz infüzyonla veya %5 Enjeksiyonluk Dekstroz içeren 50 ml ila 100 ml'lik bir intravenöz torba içinde uygulayın. İntravenöz push veya bolus olarak uygulanmamalıdır.
8. Bir intravenöz torba içerisinde uygulanırken 21 gauge veya daha büyük bir iğne (dış çapı 0,8 mm veya daha küçük olan iğne) kullanarak hesaplanmış olan dozu flakondan çekin ve **yalnızca %5 enjeksiyonluk dekstroz çözeltisi içeren 50 mL veya 100 mL'lik intravenöz torbanın içinde** seyreltin (hesaplanan toplam doz ve infüzyon süresine göre).
9. KARFİLİB uygulamasının hemen öncesinde ve sonrasında normal salin çözeltisi veya %5 Enjeksiyonluk Dekstroz ile intravenöz uygulama yolunu yıkayın.
10. KARFİLİB'i başka tıbbi ürünlerle karıştırmayın veya infüzyon şeklinde başka tıbbi ürünlerle birlikte uygulamayın.

7. RUHSAT SAHİBİ

Saba İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24
E-posta: saba@sabailac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2023/310

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.08.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ