

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kyprolis® 10 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
 Kyprolis® 30 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
 Kyprolis® 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Kyprolis 10 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 10 mg Carfilzomib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 37 mg Natrium.

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Cyclodextrin (Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2–6,9)).

Kyprolis 30 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 30 mg Carfilzomib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 109 mg Natrium.

Jede Durchstechflasche enthält 1.500 mg Cyclodextrin (Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2–6,9)).

Kyprolis 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 60 mg Carfilzomib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 216 mg Natrium.

Jede Durchstechflasche enthält 3.000 mg Cyclodextrin (Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2–6,9)).

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 2 mg Carfilzomib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.
 Weißes bis gebrochen weißes, lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kyprolis ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason alleine zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Kyprolis sollte unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der in der Durchführung von Tumorthérapien erfahren ist.

Dosierung

Die Dosis wird anhand der zu Therapiebeginn bestehenden Körperoberfläche (KOF) des Patienten berechnet. Patienten mit einer KOF größer als 2,2 m² sollten eine Dosis entsprechend einer KOF von 2,2 m² erhalten. Bei Gewichtsänderungen von bis zu 20% sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Kyprolis in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

In Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird Kyprolis als 10-minütige intravenöse Infusion an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche über 3 Wochen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16), gefolgt von einer 12-tägigen Pause (Tage 17 bis 28), wie in Tabelle 1 angegeben, angewendet. Jede Periode von 28 Tagen entspricht einem Behandlungszyklus.

Kyprolis wird mit einer Anfangsdosis von 20 mg/m² (maximale Dosis von 44 mg) in Zyklus 1 an den Tagen 1 und 2 angewendet. Sofern dies toleriert wird, sollte die Dosis an Tag 8 von Zyklus 1 auf 27 mg/m² (maximale Dosis von 60 mg) erhöht werden. Ab Zyklus 13 entfallen die Kyprolis-Dosen an den Tagen 8 und 9.

Die Behandlung kann bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von unzumutbaren Toxizitäten fortgeführt werden.

Eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung mit Kyprolis in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sollte auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen, da die Daten zur Verträglichkeit und Toxizität von Carfilzomib über mehr als 18 Zyklen hinaus limitiert sind (siehe Abschnitt 5.1).

In Kombination mit Kyprolis werden Lenalidomid oral mit 25 mg an den Tagen 1–21 und Dexamethason oral oder intravenös mit 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 der 28-tägigen Zyklen angewendet. Entsprechend den Empfehlungen in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Lenalidomid sollte eine geeignete Dosisreduktion der Anfangsdosis von Lenalidomid in Betracht gezogen werden, wie z.B. bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu Therapiebeginn. Dexamethason sollte zwischen 30 Minuten und 4 Stunden vor Kyprolis angewendet werden.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Kyprolis in Kombination mit Dexamethason

In Kombination mit Dexamethason wird Kyprolis als 30-minütige intravenöse Infusion an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche über 3 Wochen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16), gefolgt von einer 12-tägigen Pause (Tage 17 bis 28), wie in Tabelle 2 angegeben, angewendet. Jede Periode von 28 Tagen entspricht einem Behandlungszyklus.

Kyprolis wird mit einer Anfangsdosis von 20 mg/m² (maximale Dosis von 44 mg) in Zyklus 1 an den Tagen 1 und 2 angewendet. Sofern dies toleriert wird, sollte die Dosis an Tag 8 von Zyklus 1 auf 56 mg/m² (maximale Dosis von 123 mg) erhöht werden.

Die Behandlung kann bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von unzumutbaren Toxizitäten fortgeführt werden.

Bei der Kombination von Kyprolis mit Dexamethason alleine wird Dexamethason oral oder intravenös mit einer Dosis von 20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 der 28-tägigen Zyklen angewendet. Dexamethason sollte zwischen 30 Minuten und 4 Stunden vor Kyprolis angewendet werden.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

Begleitende Arzneimittel

Eine antivirale Prophylaxe sollte bei Patienten, die mit Kyprolis behandelt werden, erwogen werden, um das Risiko einer Herpeszoster-Reaktivierung zu senken (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Thromboseprophylaxe wird bei Patienten empfohlen, die mit Kyprolis in Kombination mit Dexamethason oder mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden, und sollte auf einer Beurteilung der zugrunde liegenden Risiken und des klinischen Status des Patienten beruhen. Bezüglich weiterer begleitender Arzneimittel, die erforderlich sein können, wie z.B. die Anwendung einer Prophylaxe mit einem Antazidum, sind die aktuellen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformationen) von Lenalidomid und Dexamethason zu berücksichtigen.

Hydratation, Überwachung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes

Vor Anwendung der Dosis in Zyklus 1 ist, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom oder für eine renale Toxizität, eine ausreichende Hydratation notwendig. Alle Patienten müssen auf Anzeichen einer Volumenüberbelastung überwacht werden, und der Flüssigkeitsbedarf sollte individuell an den Bedarf des Patienten angepasst werden. Wenn es klinisch indiziert ist, muss das Gesamtlüssigkeitsvolumen bei Patienten, die bei Therapiebeginn an einer Herzinsuffizienz leiden oder für die ein Risiko für eine Herzinsuffizienz besteht, möglicherweise angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die empfohlene Hydratation schließt sowohl orale Flüssigkeiten (30 ml/kg/Tag für 48 Stunden vor Tag 1 des Zyklus 1) als auch intravenöse Flüssigkeiten (250 ml bis 500 ml einer geeigneten intravenösen Flüssigkeit vor jeder Dosis in Zyklus 1) ein. Je nach Bedarf sollten zusätzlich 250 ml bis 500 ml einer intravenösen Flüssigkeit nach der An-

Tabelle 1: Kyprolis in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^a

	Zyklus 1										
	Woche 1			Woche 2			Woche 3			Woche 4	
	Tag 1	Tag 2	Tage 3–7	Tag 8	Tag 9	Tage 10–14	Tag 15	Tag 16	Tage 17–21	Tag 22	Tage 23–28
Kyprolis (mg/m ²)	20	20	–	27	27	–	27	27	–	–	–
Dexamethason (mg)	40	–	–	40	–	–	40	–	–	40	–
Lenalidomid	25 mg täglich									–	–
	Zyklen 2–12										
	Woche 1			Woche 2			Woche 3			Woche 4	
	Tag 1	Tag 2	Tage 3–7	Tag 8	Tag 9	Tage 10–14	Tag 15	Tag 16	Tage 17–21	Tag 22	Tage 23–28
Kyprolis (mg/m ²)	27	27	–	27	27	–	27	27	–	–	–
Dexamethason (mg)	40	–	–	40	–	–	40	–	–	40	–
Lenalidomid	25 mg täglich									–	–
	Ab Zyklus 13										
	Woche 1			Woche 2			Woche 3			Woche 4	
	Tag 1	Tag 2	Tage 3–7	Tag 8	Tag 9	Tage 10–14	Tag 15	Tag 16	Tage 17–21	Tag 22	Tage 23–28
Kyprolis (mg/m ²)	27	27	–	–	–	–	27	27	–	–	–
Dexamethason (mg)	40	–	–	40	–	–	40	–	–	40	–
Lenalidomid	25 mg täglich									–	–

^a Die Infusionsdauer beträgt 10 Minuten und bleibt während des Behandlungsregimes unverändert.

Tabelle 2: Kyprolis in Kombination mit Dexamethason alleine^a

	Zyklus 1											
	Woche 1			Woche 2			Woche 3			Woche 4		
	Tag 1	Tag 2	Tage 3–7	Tag 8	Tag 9	Tage 10–14	Tag 15	Tag 16	Tage 17–21	Tag 22	Tag 23	Tage 24–28
Kyprolis (mg/m ²)	20	20	–	56	56	–	56	56	–	–	–	–
Dexamethason (mg)	20	20	–	20	20	–	20	20	–	20	20	–
	Zyklus 2 und alle nachfolgenden Zyklen											
	Woche 1			Woche 2			Woche 3			Woche 4		
	Tag 1	Tag 2	Tage 3–7	Tag 8	Tag 9	Tage 10–14	Tag 15	Tag 16	Tage 17–21	Tag 22	Tag 23	Tage 24–28
Kyprolis (mg/m ²)	56	56	–	56	56	–	56	56	–	–	–	–
Dexamethason (mg)	20	20	–	20	20	–	20	20	–	20	20	–

^a Die Infusionsdauer beträgt 30 Minuten und bleibt während des Behandlungsregimes unverändert.

wendung von Kyprolis in Zyklus 1 infundiert werden. In den nachfolgenden Zyklen sollte je nach Bedarf mit der oralen und/oder intravenösen Hydratation fortgefahren werden.

Die Serum-Kaliumspiegel sollten monatlich oder häufiger während der Behandlung mit Kyprolis kontrolliert werden, wie klinisch indiziert und abhängig von den vor Therapiebeginn gemessenen Kaliumwerten, der eingesetzten begleitenden Therapie (z. B. Arzneimittel, die dafür bekannt sind, das Risiko einer Hypokaliämie zu erhöhen) und damit zusammenhängenden Begleiterkrankungen.

Empfohlene Dosisanpassungen

Die Dosierung sollte der Kyprolis-Toxizität entsprechend angepasst werden. Empfohlene Maßnahmen und Dosisanpassungen sind in Tabelle 3 auf Seite 3 dargestellt. Die Dosisreduktionen sind in Tabelle 4 auf Seite 3 dargestellt.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wurden in Kombinationsstudien mit Kyprolis und Dexamethason eingeschlossen, aber von Kombinationsstudien mit Kyprolis und Lenalidomid ausgeschlossen. Daher stehen zu Kyprolis in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCL < 50 ml/min) nur begrenzt Daten zur Verfügung. Eine angemessene Dosisreduktion der Anfangsdosis von Lenalidomid sollte bei Patienten mit einer zu Therapiebeginn bestehenden Nierenfunktionsstörung entsprechend den Empfehlungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Lenalidomid erwogen werden.

Auf Grundlage der verfügbaren pharmakokinetischen Daten wird für Patienten mit zu Therapiebeginn bestehender milder, mäßi-

ger oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder bei chronisch dialysepflichtigen Patienten keine Anpassung der Anfangsdosis von Kyprolis empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Allerdings war in klinischen Studien der Phase 3 die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen in Form von akuter Niereninsuffizienz bei Patienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn höher als bei Patienten mit höherer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn.

Die Nierenfunktion sollte zu Therapiebeginn beurteilt und mindestens monatlich oder entsprechend anerkannten klinischen Praxisleitlinien überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn (CrCL < 30 ml/min). Angemessene Dosisanpassungen sollten den Toxizitäten entsprechend vorgenommen werden (siehe Tabelle 3). Es liegen nur begrenzt Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit einer Kreatinin-Clear-

Tabelle 3: Dosisanpassungen während der Behandlung mit Kyprolis

Hämatologische Toxizität	Empfohlene Maßnahme
<ul style="list-style-type: none"> Absolute Neutrophilenzahl < 0,5 × 10⁹/l (siehe Abschnitt 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis stoppen. <ul style="list-style-type: none"> Bei Erholung auf ≥ 0,5 × 10⁹/l mit der gleichen Dosisstufe fortfahren. Bei nachfolgendem Abfall auf < 0,5 × 10⁹/l derselben Empfehlung folgen wie oben und bei Neubeginn der Kyprolis-Therapie eine Dosisreduktion um 1 Stufe erwägen.^a
<ul style="list-style-type: none"> Febrile Neutropenie Absolute Neutrophilenzahl < 0,5 × 10⁹/l und eine oral gemessene Temperatur von > 38,5 °C oder zwei aufeinanderfolgende Messungen mit > 38,0 °C über 2 Stunden 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis stoppen. Bei Erholung der absoluten Neutrophilenzahl auf den Wert zu Therapiebeginn und Rückgang des Fiebers mit der gleichen Dosisstufe fortfahren.
<ul style="list-style-type: none"> Thrombozytenzahl < 10 × 10⁹/l oder Anzeichen für Blutungen bei Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis stoppen. <ul style="list-style-type: none"> Bei Erholung auf ≥ 10 × 10⁹/l und/oder wenn Blutung unter Kontrolle, mit der gleichen Dosisstufe fortfahren. Bei nachfolgendem Abfall auf < 10 × 10⁹/l derselben Empfehlung folgen wie oben und bei Neubeginn der Kyprolis-Therapie eine Dosisreduktion um 1 Stufe erwägen.^a
Nicht-hämatologische Toxizität (renal)	Empfohlene Maßnahme
<ul style="list-style-type: none"> Serum-Kreatinin gleich oder mehr als 2 × so hoch wie zu Therapiebeginn; oder Kreatinin-Clearance < 15 ml/min (oder Kreatinin-Clearance sinkt auf ≤ 50 % gegenüber Therapiebeginn) oder Notwendigkeit einer Dialyse (siehe Abschnitt 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis stoppen und weiterhin Nierenfunktion überwachen (Serum-Kreatinin oder Kreatinin-Clearance). <ul style="list-style-type: none"> Kyprolis sollte wieder angewendet werden, sobald sich die Nierenfunktion in einem Bereich um 25 % gegenüber dem Ausgangswert erholt hat. Überprüfen, ob eine um 1 Stufe verringerte Dosis wieder angewendet werden soll.^a Für dialysepflichtige Patienten, die Kyprolis erhalten, muss die Dosis nach der Dialyse angewendet werden.
Andere nicht-hämatologische Toxizität	Empfohlene Maßnahme
<ul style="list-style-type: none"> Alle anderen nicht-hämatologischen Grad 3- oder 4-Toxizitäten (siehe Abschnitt 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis bis zur Erholung oder bis zum Rückgang auf den Wert zu Therapiebeginn stoppen. Erwägen, die nächste geplante Behandlung mit einer um 1 Stufe reduzierten Dosis wieder aufzunehmen.^a

^a Dosisreduktionen siehe Tabelle 4

Tabelle 4: Dosisreduktionen für Kyprolis

Regime	Kyprolis-Dosis	Erste Kyprolis-Dosisreduktion	Zweite Kyprolis-Dosisreduktion	Dritte Kyprolis-Dosisreduktion
Kyprolis, Lenalidomid und Dexamethason	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^a	—
Kyprolis und Dexamethason	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

Hinweis: Die Kyprolis-Infusionsdauer bleibt während der Dosisreduktion(en) unverändert.

^a Sollten sich die Symptome nicht zurückbilden, ist die Kyprolis-Therapie abzubrechen.

ance zu Therapiebeginn von < 30 ml/min vor.

Da die Clearance der Kyprolis-Konzentrationen durch die Dialyse nicht untersucht wurde, sollte das Arzneimittel nach der Dialysesitzung angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung waren von der Teilnahme an Studien mit Kyprolis in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason

oder mit Dexamethason alleine ausgeschlossen.

Die Pharmakokinetik von Kyprolis wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Auf Grundlage von verfügbaren pharmakokinetischen Daten wird bei Patienten mit milder oder mäßiger Leberfunktionsstörung keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen. Allerdings wurde eine höhere Inzidenz von Auffälligkeiten in der Leberfunktion, von unerwünschten Ereignissen ≥ Grad 3 und von schwerwie-

genden unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit zu Therapiebeginn milder oder mäßiger Leberfunktionsstörung berichtet als bei Patienten mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Unabhängig von den zu Therapiebeginn vorliegenden Werten sollten Leberenzyme und Bilirubin zu Beginn der Behandlung beurteilt und während der Behandlung mit Carfilizomib monatlich überwacht sowie angemessene Dosisanpassungen den Toxizitäten entsprechend vorgenommen werden (siehe Tabelle 3). Auf Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung ist angesichts der sehr begrenzt vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu dieser Population besonders zu achten.

Ältere Patienten

Die Häufigkeit von bestimmten unerwünschten Ereignissen (einschließlich Herzinsuffizienz) bei Patienten in klinischen Studien war insgesamt höher bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren als bei Patienten im Alter von < 75 Jahren (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kyprolis bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Kyprolis wird als intravenöse Infusion angewendet. Die 20/27 mg/m²-Dosis wird über 10 Minuten angewendet. Die 20/56 mg/m²-Dosis muss über 30 Minuten angewendet werden.

Kyprolis darf nicht als intravenöse Injektion oder Bolus angewendet werden.

Die Infusionsleitung für die intravenöse Anwendung muss unmittelbar vor und nach der Kyprolis-Anwendung mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung zur Injektion gespült werden.

Kyprolis nicht mit anderen Arzneimitteln mischen bzw. nicht als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln anwenden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Stillende Frauen (siehe Abschnitt 4.6).

Da Kyprolis in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, sind deren Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformationen) bezüglich zusätzlicher Gegenanzeigen zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Kyprolis in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, sind die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformationen) dieser anderen Arzneimittel vor Beginn der Therapie mit Kyprolis zu Rate zu ziehen. Da Lenalidomid in Kombination mit Kyprolis angewendet werden kann, ist eine besondere Beachtung der Schwangerschaftstestung und der Verhütungsmaßnahmen unter Lenalidomid erforderlich (siehe Abschnitt 4.6).

Herzerkrankungen

Nach der Anwendung von Kyprolis sind eine neu aufgetretene oder sich verschlechternde Herzinsuffizienz (z. B. kongestive Herzinsuffizienz, Lungenödem, verringerte Ejektionsfraktion), eine myokardiale Ischämie und ein Infarkt aufgetreten. Herzstillstand mit Todesfolge trat innerhalb eines Tages nach Anwendung von Kyprolis auf, und es wurde über Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt mit Todesfolge berichtet. Zu möglichen dosisabhängigen Wirkungen siehe Abschnitt 4.8.

Während eine ausreichende Hydratation vor der Dosierung in Zyklus 1 erforderlich ist, sollten alle Patienten, insbesondere Patienten mit einem Risiko für eine Herzinsuffizienz, auf Hinweise einer Volumenüberbelastung überwacht werden. Das Gesamtlösungsvolumen kann bei Patienten mit zu Therapiebeginn bestehender Herzinsuffizienz oder einem Risiko für eine Herzinsuffizienz, wie klinisch angezeigt, angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei kardialen Ereignissen der Grade 3 oder 4 ist Kyprolis bis zur Erholung zu stoppen, und es ist auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung zu prüfen, ob die Anwendung von Kyprolis mit einer Dosisreduktion um 1 Stufe wieder aufgenommen werden soll (siehe Abschnitt 4.2).

Das Risiko einer Herzinsuffizienz ist bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) erhöht. Das Risiko einer Herzinsuffizienz ist auch bei asiatischen Patienten erhöht.

Vor Beginn der Behandlung wird eine sorgfältige Beurteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren empfohlen.

Patienten mit einer Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klassen III und IV, vor Kurzem erlittenem Myokardinfarkt und medikamentös nicht kontrollierbaren Reizleitungsstörungen waren für eine Teilnahme an klinischen Studien nicht geeignet. Diese Patienten könnten einem höheren Risiko für kardiale Komplikationen ausgesetzt sein. Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III oder IV, kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten 4 Monate) und bei Patienten mit unkontrollierter Angina oder Arrhythmien sollte vor dem Beginn einer Behandlung mit Kyprolis eine ausführliche kardiologische Untersuchung erfolgen. Diese Untersuchung sollte unter besonderer Berücksichtigung der Blutdruckeinstellung und des Flüssigkeitshaushalts den Status des Patienten optimieren. Anschließend sollten die Patienten mit Vorsicht behandelt und engmaschig nachbeobachtet werden.

Veränderungen in der Elektrokardiographie

Es sind Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls in klinischen Studien berichtet worden. Eine Auswirkung von Kyprolis auf das QT-Intervall kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Lungentoxizität

Akutes Atemnotsyndrom (ARDS), akutes Lungenversagen und akute diffuse infiltrierende Lungenerkrankungen wie Pneumonitis und interstitielle Lungenerkrankung tra-

ten bei Patienten auf, die Kyprolis erhielten. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang. Es muss eine Bewertung erfolgen, und die Anwendung von Kyprolis ist bis zum Rückgang der Ereignisse zu unterbrechen. Auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung ist abzuwägen, ob Kyprolis wieder angewendet werden soll (siehe Abschnitt 4.2).

Pulmonale Hypertonie

Es wurde bei Patienten, die mit Kyprolis behandelt wurden, über pulmonale Hypertonie berichtet. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang. Eine angemessene Bewertung ist erforderlich. Kyprolis ist bei pulmonaler Hypertonie bis zum Abklingen oder bis zum Erreichen des Zustandes vor Therapiebeginn zu stoppen. Auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung ist abzuwägen, ob Kyprolis wieder angewendet werden soll (siehe Abschnitt 4.2).

Dyspnoe

Über Dyspnoe wurde häufig bei Patienten berichtet, die mit Kyprolis behandelt wurden. Eine Dyspnoe ist zu untersuchen, um kardiopulmonale Erkrankungen, einschließlich Herzinsuffizienz und pulmonaler Syndrome, auszuschließen. Die Anwendung von Kyprolis ist bei Dyspnoe mit Grad 3 und 4 bis zum Abklingen oder bis zum Erreichen des Zustandes vor Therapiebeginn zu unterbrechen. Auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung ist abzuwägen, ob Kyprolis wieder angewendet werden soll (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Hypertonie

Hypertonie, einschließlich hypertensiver Krisen und hypertensiver Nottfälle, wurde unter Kyprolis beobachtet. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang. Es wird empfohlen, eine Hypertonie vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung zu regulieren. Alle Patienten sollten während der Behandlung mit Kyprolis routinemäßig bezüglich Hypertonie untersucht und entsprechend behandelt werden. Falls die Hypertonie nicht kontrollierbar ist, sollte die Kyprolis-Dosis reduziert werden. Im Falle hypertensiver Krisen ist Kyprolis bis zum Abklingen oder bis zum Erreichen des Zustandes vor Therapiebeginn zu stoppen. Auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung ist abzuwägen, ob Kyprolis wieder angewendet werden soll (siehe Abschnitt 4.2).

Akutes Nierenversagen

Über Fälle von akutem Nierenversagen wurde bei Patienten berichtet, die Kyprolis erhalten haben. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang. Akutes Nierenversagen wurde häufiger bei Patienten mit fortgeschrittenem rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom berichtet, die Kyprolis als Monotherapie erhalten haben. In klinischen Studien der Phase 3 war die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in Form einer akuten Niereninsuffizienz höher bei Patienten mit einer niedrigeren Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn als bei Patienten mit einer höheren Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn. Die Kreatinin-Clearance war bei der Mehrheit der Patienten im weiteren Verlauf stabil. Die Nierenfunktion sollte mindestens monatlich oder

entsprechend anerkannten klinischen Praxisleitlinien, insbesondere bei Patienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn, überwacht werden. Je nach Erfordernis ist die Dosis zu reduzieren oder zu stoppen (siehe Abschnitt 4.2).

Tumorlyse-Syndrom

Bei Patienten, die Kyprolis erhielten, wurde über Fälle von Tumorlyse-Syndrom (TLS), einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang, berichtet. Bei Patienten mit einer hohen Tumormasse sollte ein höheres Risiko für TLS berücksichtigt werden. Es ist sicherzustellen, dass Patienten vor der Anwendung von Kyprolis in Zyklus 1 und, soweit erforderlich, in nachfolgenden Zyklen gut hydratisiert sind (siehe Abschnitt 4.2). Es sollten Arzneimittel zur Senkung der Harnsäure bei Patienten mit hohem Risiko für TLS in Betracht gezogen werden. Eine Überwachung auf Hinweise eines TLS während der Behandlung, einschließlich der regelmäßigen Bestimmung der Serumelektrolyte, sowie eine sofortige Behandlung sollten erfolgen. Die Anwendung von Kyprolis ist zu unterbrechen, bis das TLS abgeklungen ist (siehe Abschnitt 4.2).

Infusionsreaktionen

Infusionsreaktionen, einschließlich lebensbedrohlicher Reaktionen, wurden bei Patienten berichtet, die Kyprolis erhielten. Symptome können Fieber, Schüttelfrost, Arthralgie, Myalgie, Gesichtsrötung, Gesichtsschwellung, Erbrechen, Schwäche, Kurzatmigkeit, Hypotonie, Ohnmacht, Engegefühl im Brustkorb oder Angina einschließen. Diese Reaktionen können unmittelbar oder bis zu 24 Stunden nach der Anwendung von Kyprolis auftreten. Dexamethason sollte vor Kyprolis angewendet werden, um die Inzidenz und den Schweregrad der Reaktionen zu vermindern (siehe Abschnitt 4.2).

Hämorrhagie und Thrombozytopenie

Bei Patienten, die mit Kyprolis behandelt wurden, wurde über Fälle von Hämorrhagie (z. B. gastrointestinale, pulmonale und intrakranielle Hämorrhagie) berichtet, die oft mit einer Thrombozytopenie einhergingen. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang (siehe Abschnitt 4.8).

Kyprolis verursacht eine Thrombozytopenie mit einem Thrombozyten nadir an Tag 8 oder Tag 15 in jedem 28-Tage-Zyklus, die sich bis zum Beginn des nächsten Zyklus auf den zu Therapiebeginn bestehenden Thrombozytenwert erholt (siehe Abschnitt 4.8). Die Thrombozytenwerte sollten während der Behandlung mit Kyprolis häufig überwacht werden. Je nach Erfordernis ist die Dosis zu reduzieren oder zu stoppen (siehe Abschnitt 4.2).

Venöse thromboembolische Ereignisse

Bei Patienten, die Kyprolis erhielten, wurde über Fälle von venösen thromboembolischen Ereignissen, einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie mit tödlichem Ausgang, berichtet.

Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Thromboembolie – einschließlich einer vorangegangenen Thrombose – sollten engmaschig überwacht werden. Es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um zu versuchen, alle beeinflussbaren Risikofaktoren

zu minimieren (z. B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie). Vorsicht ist geboten bei der begleitenden Anwendung von anderen Arzneimitteln, die das Thromboserisiko erhöhen können (z. B. Erythropoetine oder Hormonersatztherapie). Patienten und Ärzte sollten dazu angehalten werden, auf Anzeichen und Symptome für eine Thromboembolie zu achten. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, sich in medizinische Behandlung zu begeben, sobald sie Symptome wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Hämoptyse, Anschwellen von oder Schmerzen in Armen oder Beinen entwickeln. Eine Thromboseprophylaxe sollte auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erwo-gen werden.

Lebertoxizität

Über Leberversagen, einschließlich tödlich verlaufender Fälle, wurde berichtet. Kyprolis kann eine Erhöhung der Serum-Transaminasen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Je nach Erfordernis ist die Dosis zu reduzieren oder zu stoppen (siehe Abschnitt 4.2). Leberenzyme und Bilirubin sollten unabhängig von den Ausgangswerten zu Beginn der Behandlung und monatlich während der Behandlung mit Carfilzomib kontrolliert werden.

Thrombotische Mikroangiopathie

Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura und hämolytisch-urä-mischen Syndroms (TTP/HUS), wurden bei Patienten berichtet, die mit Kyprolis behandelt wurden. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang. Anzeichen und Symptome von TTP/HUS sollten überwacht werden. Bei Verdacht auf diese Diagnose ist Kyprolis zu stoppen, und die Patienten sind auf mögliche TTP/HUS zu untersuchen. Wenn die Diagnose von TTP/HUS ausgeschlossen ist, kann wieder mit der Anwendung von Kyprolis begonnen werden. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Kyprolis-Therapie bei Patienten, die zuvor an TTP/HUS erkrankt waren, ist nicht bekannt.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

Fälle von posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES) wurden bei Patienten berichtet, die Kyprolis erhielten. PRES, früher als reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS) bezeichnet, ist eine seltene neurologische Erkrankung, die mit Krampfanfällen, Kopfschmerzen, Lethargie, Verwirrtheit, Blindheit, Bewusstseinsstörungen und anderen visuellen und neurologischen Beeinträchtigungen zusammen mit Hypertonie einhergehen kann und deren Diagnose durch neuro-radiologische Bildgebung bestätigt wird. Wenn Verdacht auf PRES besteht, ist die Behandlung mit Kyprolis abzubrechen. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Kyprolis-Therapie bei Patienten, die früher PRES hatten, ist nicht bekannt.

Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV)

Bei Patienten, die Carfilzomib erhielten, wurden Fälle einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) berichtet.

Vor Beginn der Behandlung mit Carfilzomib sollten alle Patienten auf HBV untersucht

werden. Bei Patienten mit positiver HBV-Serologie ist eine Prophylaxe mit Virostatika in Erwägung zu ziehen. Sie sollten während und nach Ende der Behandlung auf klinische und labordiagnostische Anzeichen einer HBV-Reaktivierung überwacht werden. Bei Bedarf sollten Experten für die Behandlung einer HBV-Infektion konsultiert werden. Die Unbedenklichkeit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Carfilzomib nach Erreichen einer angemessenen Kontrolle der HBV-Reaktivierung ist nicht bekannt. Daher sollte die Wiederaufnahme der Therapie mit Experten für die Behandlung von HBV diskutiert werden.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) wurden bei mit Carfilzomib behandelten Patienten berichtet, die eine vorherige oder gleichzeitige immun-suppressive Therapie hatten.

Patienten, die Carfilzomib erhalten, sollten auf neue oder sich verschlechternde neurologische, kognitive oder verhaltensbedingte Anzeichen und Symptome überwacht werden, die im Zusammenhang mit der Differentialdiagnose von ZNS-Erkrankungen auf eine PML hinweisen können.

Wenn eine PML vermutet wird, muss die weitere Anwendung ausgesetzt werden, bis die PML von einem Spezialisten unter Verwendung geeigneter diagnostischer Tests ausgeschlossen wurde. Wenn eine PML bestätigt wird, muss Carfilzomib abgesetzt werden.

Kontrazeption

Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter (und/oder deren Partner) müssen während und für einen Monat nach der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männliche Patienten müssen während und für 3 Monate nach der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, falls deren Partnerin schwanger oder im gebärfähigen Alter ist und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet (siehe Abschnitt 4.6). Carfilzomib kann die Wirkung von oralen Verhütungsmitteln vermindern (siehe Abschnitt 4.5).

Natriumgehalt

Kyprolis 10 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 37 mg Natrium pro 10 mg Durchstechflasche, entsprechend 1,9% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Kyprolis 30 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 109 mg Natrium pro 30 mg Durchstechflasche, entsprechend 5,5% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Kyprolis 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 216 mg Natrium pro 60 mg Durchstechflasche, entsprechend 11% der von der WHO für einen Erwachse-

nen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Cyclodextringehalt

Kyprolis 10 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 500 mg Cyclodextrin (Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2–6,9)) pro 10 mg Durchstechflasche, entsprechend 88 mg/kg bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg.

Kyprolis 30 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 1.500 mg Cyclodextrin (Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2–6,9)) pro 30 mg Durchstechflasche, entsprechend 88 mg/kg bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg.

Kyprolis 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 3.000 mg Cyclodextrin (Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2–6,9)) pro 60 mg Durchstechflasche, entsprechend 88 mg/kg bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Carfilzomib wird primär über Peptidasen- und Epoxid-Hydrolase-Aktivitäten metabolisiert. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass das pharmakokinetische Profil von Carfilzomib durch die begleitende Anwendung von Cytochrom P450-Inhibitoren und -Induktoren beeinflusst wird.

In-vitro-Studien in Kulturen humaner Hepatozyten weisen nicht auf eine Induktion von humanem CYP3A4 durch Carfilzomib hin. Eine klinische Studie, bei der orales Midazolam als CYP3A-Tester zusammen mit einer Carfilzomib-Dosis von 27 mg/m² (Infusion von 2–10 Minuten) eingesetzt wurde, zeigte, dass die Pharmakokinetik von Midazolam durch eine begleitende Carfilzomib-Anwendung nicht beeinflusst wurde. Dies deutet darauf hin, dass durch Carfilzomib eine Inhibition des Metabolismus von CYP3A4/5-Substraten nicht zu erwarten ist und Carfilzomib kein CYP3A4-Induktor beim Menschen ist. Es wurde keine klinische Studie mit einer Dosis von 56 mg/m² durchgeführt. Allerdings ist nicht bekannt, ob Carfilzomib in therapeutischen Konzentrationen ein Induktor von CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 und 2B6 ist. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Carfilzomib in Kombination mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Enzyme sind, wie z. B. orale Kontrazeptiva. Wirkungsvolle Maßnahmen zur Vermeidung einer Schwangerschaft sollten ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.6 und auch die aktuelle Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Fachinformation] von Lenalidomid). Bei Patienten, die orale Kontrazeptiva einnehmen, sollte eine alternative zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

Carfilzomib inhibiert nicht *in vitro* CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 und 2D6, und es wird

deshalb nicht erwartet, dass als Resultat einer Inhibition die Exposition von Arzneimitteln, die Substrate dieser Enzyme sind, beeinflusst wird.

Carfilzomib ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp), aber nicht des BCRP. Allerdings ist es aufgrund der Tatsache, dass Kyprolis intravenös angewendet und stark metabolisiert wird, unwahrscheinlich, dass das pharmakokinetische Profil von Carfilzomib durch P-gp/BCRP-Inhibitoren oder -Induktoren beeinflusst wird. Carfilzomib inhibiert *in vitro* bei Konzentrationen (3 µM), die niedriger sind als bei therapeutischen Dosen erwartet, den Effluxtransport von Digoxin, einem P-gp-Substrat, um 25%. Vorsicht ist bei der Anwendung von Carfilzomib in Kombination mit anderen P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Kolchizin) geboten.

Carfilzomib inhibiert *in vitro* OATP1B1 mit einer $IC_{50} = 2,01 \mu M$, wohingegen nicht bekannt ist, ob Carfilzomib andere Transporter wie OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 und BSEP bei systemischem Spiegel inhibiert oder nicht. Carfilzomib inhibiert humanes UGT2B7 nicht, aber hemmt humanes UGT1A1 mit einer IC_{50} von 5,5 µM. Dennoch ist das Risiko von klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Substraten von OATP1B1 und UGT1A1 in Anbetracht der raschen Elimination von Carfilzomib, insbesondere der raschen Abnahme der systemischen Konzentration 5 Minuten nach Ende der Infusion, wahrscheinlich gering.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Mit Kyprolis behandelte weibliche Patienten im gebärfähigen Alter (und/oder deren Partner) müssen während und für einen Monat nach der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva während der Carfilzomib-Behandlung vermindert ist (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus sollten Frauen aufgrund eines mit Carfilzomib in Zusammenhang stehenden erhöhten Risikos für venöse thromboembolische Ereignisse während der Behandlung mit Carfilzomib auf die Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva, die mit einem Thromboserisiko in Zusammenhang stehen, verzichten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn eine Patientin aktuell orale Kontrazeptiva oder eine hormonelle Verhütungsmethode anwendet, die mit einem Thromboserisiko in Zusammenhang stehen, sollte die Patientin zu einer alternativen zuverlässigen Verhütungsmethode wechseln.

Männliche Patienten müssen während und für 3 Monate nach der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, falls deren Partnerin schwanger oder im gebärfähigen Alter ist und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Carfilzomib bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Aufgrund des Wirkmechanismus und der Befunde bei Tieren ist davon auszugehen, dass Kyprolis dem Fötus Schaden zufügt, wenn es bei einer Schwangeren angewendet wird. Kyprolis darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko für den Fötus. Wenn Kyprolis während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, sollte die Patientin über die mögliche Gefahr für den Fötus unterrichtet werden.

Lenalidomid ist strukturell verwandt mit Thalidomid. Thalidomid ist ein bekannter humaner teratogener Wirkstoff, der schwere, lebensbedrohende Geburtsfehler verursacht. Wenn Lenalidomid während einer Schwangerschaft eingenommen wird, ist eine teratogene Wirkung von Lenalidomid beim Menschen zu erwarten. Die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms für Lenalidomid müssen für alle Patienten erfüllt sein, es sei denn, es gibt zuverlässige Hinweise darauf, dass die Patientin nicht gebärfähig ist. Die aktuelle Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Lenalidomid ist zu beachten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Carfilzomib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Basierend auf seinen pharmakologischen Eigenschaften kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Somit ist das Stillen während und für mindestens 2 Tage nach der Behandlung mit Kyprolis als Vorsichtsmaßnahme kontraindiziert.

Fertilität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Fertilität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kyprolis hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Fatigue, Schwindel, Ohnmacht, verschwommenes Sehen, Schläfrigkeit und/oder ein Abfall des Blutdrucks wurden in klinischen Studien beobachtet. Patienten, die mit Kyprolis behandelt werden, sollten für den Fall, dass sie eines dieser Symptome entwickeln, angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Herzstillstand, myokardiale Ischämie, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, akutes Atemnotsyndrom, akutes Lungenversagen, pulmonale Hypertonie, Dyspnoe, Hypertonie einschließlich hypertensiver Kri-

sen, akute Nierenschädigung, Tumorlyse-Syndrom, infusionsbedingte Reaktionen, gastrointestinale Hämorrhagie, intrakranielle Hämorrhagie, pulmonale Hämorrhagie, Thrombozytopenie, Leberversagen, Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus, PRES, thrombotische Mikroangiopathie und TTP/HUS ein. In klinischen Studien mit Kyprolis traten kardiale Toxizitäten und Dyspnoe typischerweise früh im Verlauf der Kyprolis-Therapie auf (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten Nebenwirkungen (auftretend bei > 20 % der Patienten) waren Anämie, Fatigue, Thrombozytopenie, Übelkeit, Diarrhö, Pyrexie, Dyspnoe, Infektion der Atemwege, Husten und Neutropenie.

Nach Carfilzomib-Anfangsdosen von 20 mg/m² wurde die Dosis auf 27 mg/m² in Studie PX-171-009 und auf 56 mg/m² in Studie 2011-003 erhöht (siehe Abschnitt 5.1). Ein studienübergreifender Vergleich der Nebenwirkungen, die im Arm mit Kyprolis und Dexamethason (Kd) von Studie 2011-003 im Vergleich zum Arm mit Kyprolis, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) von Studie PX-171-009 auftraten, weist darauf hin, dass für die folgenden Nebenwirkungen ein möglicher Zusammenhang mit der Dosis vorliegt: Herzinsuffizienz (Kd 8,2%, KRd 6,4%), Dyspnoe (Kd 30,9%, KRd 22,7%), Hypertonie (Kd 25,9%, KRd 15,8%) und pulmonale Hypertonie (Kd 1,3%, KRd 0,8%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden untenstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt (siehe Tabelle 5). Häufigkeiten werden anhand der reinen Inzidenzrate aus einem zusammengefassten Datensatz aus klinischen Studien (n = 2.944) bestimmt, die für jede Nebenwirkung berichtet wurde. Innerhalb jeder Systemorganklasse und Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 7

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und myokardiale Ischämie

In klinischen Studien mit Kyprolis wurde über Herzinsuffizienz bei ca. 7 % der Patienten (5 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad ≥ 3), über Myokardinfarkt bei ca. 2 % der Patienten (1,5 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad ≥ 3) und über myokardiale Ischämie bei ca. 1 % der Patienten (< 1 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad ≥ 3) berichtet. Diese Ereignisse traten typischerweise im frühen Verlauf der Kyprolis-Therapie (< 5 Zyklen) auf. Für die klinische Versorgung kardiologischer Erkrankungen während der Kyprolis-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4.

Dyspnoe

Dyspnoe wurde bei ungefähr 30 % der Patienten in klinischen Studien mit Kyprolis berichtet. Die Mehrheit der Nebenwirkungen in Form von Dyspnoe war nicht schwerwiegend (< 5 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad ≥ 3), klang ab, resultierte selten in einem Abbruch der Behandlung und begann im frühen Verlauf der Studie (< 3 Zyklen). Für die klinische Versorgung

Tabelle 5: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie Infektion der Atemwege	Sepsis Infektion der Lunge Grippe Herpes zoster* Infektion der Harnwege Bronchitis Gastroenteritis Virusinfektion Nasopharyngitis Rhinitis	Clostridium-difficile-Kolitis Zytomegalie-Virusinfektion Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus	
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittelüberempfindlichkeit	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie Neutropenie Anämie Lymphopenie Leukopenie	Febrile Neutropenie	HUS	TTP Thrombotische Mikroangiopathie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie Hyperglykämie Verminderter Appetit	Dehydratation Hyperkaliämie Hypomagnesiämie Hyponatriämie Hyperkalzämie Hypokalzämie Hypophosphatämie Hyperurikämie Hypoalbuminämie	Tumorlyse-Syndrom	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Angstzustände Verwirrtheit		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Periphere Neuropathie Kopfschmerzen	Parästhesie Hypoästhesie	Intrakranielle Hämorrhagie Schlaganfall	PRES
Augenerkrankungen		Katarakt Verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus		
Herzkrankungen		Herzinsuffizienz Myokardinfarkt Vorhofflimmern Tachykardie Verringerte Ejektionsfraktion Herzklopfen	Herzstillstand Kardiomyopathie Myokardiale Ischämie Perikarditis Perikarderguss	
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Tiefe Venenthrombose Hypotonie Hautrötung	Hypertensive Krisen Hämorrhagie	Hypertensive Notfälle
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe Husten	Lungenembolie Lungenödem Epistaxis Oropharyngeale Schmerzen Dysphonie Keuchen Pulmonale Hypertonie	ARDS Akutes Lungenversagen Pulmonale Hämorrhagie Interstielle Lungenerkrankung Pneumonitis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Diarrhö Konstipation Abdominale Schmerzen Übelkeit	Gastrointestinale Hämorrhagie Dyspepsie Zahnschmerzen	Gastrointestinale Perforation	
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Alanin-Aminotransferase Erhöhte Aspartat-Aminotransferase Erhöhte Gammaglutamyl-Transferase Hyperbilirubinämie	Leberversagen Cholestase	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag Pruritus Erythem Hyperhidrose		Angioödem

Fortsetzung Tabelle 5 auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 5

Tabelle 5: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen Arthralgie Schmerzen in den Extremitäten Muskelkrämpfe	Muskuloskeletale Schmerzen Muskuloskeletale Schmerzen in der Brust Knochenschmerzen Myalgie Muskelschwäche		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Erhöhtes Kreatinin im Blut	Akute Nierenschädigung Nierenversagen Nierenfunktionsstörung Verminderte renale Kreatinin-Clearance		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie Periphere Ödeme Asthenie Fatigue Schüttelfrost	Brustschmerzen Schmerzen Reaktionen an der Infusionsstelle Grippeähnliche Erkrankung Malaise	Multiorgan-Dysfunktionssyndrom	
Untersuchungen		Erhöhtes C-reaktives Protein Erhöhte Harnsäure im Blut		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Infusionsbedingte Reaktionen		

* Die Häufigkeit wurde basierend auf Daten aus klinischen Studien berechnet, in denen die meisten Patienten eine Prophylaxe erhielten.

der Dyspnoe während der Kyprolis-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4.

Hypertonie einschließlich hypertensiver Krisen

Hypertensive Krisen (hypertensive Dringlichkeit oder hypertensive Notfälle) traten nach der Anwendung von Kyprolis auf. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang. In klinischen Studien traten unerwünschte Ereignisse in Form von Hypertonie bei ungefähr 20 % der Patienten auf. Bei 7,5 % der Patienten traten Ereignisse in Form von Hypertonie vom Grad ≥ 3 auf, während hypertensive Krisen bei < 0,5 % der Patienten auftraten. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in Form von Hypertonie war bei jenen mit oder ohne Vorgeschichte einer Hypertonie ähnlich. Für die klinische Versorgung einer Hypertonie während der Kyprolis-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4.

Thrombozytopenie

Thrombozytopenie wurde bei etwa 34 % der Patienten in klinischen Studien mit Kyprolis berichtet. Bei ungefähr 20 % der Patienten traten Ereignisse vom Grad ≥ 3 auf. Kyprolis verursacht Thrombozytopenie durch Inhibition der Knospung der Thrombozyten aus Megakaryozyten. Dies resultiert in einer klassischen zyklischen Thrombozytopenie mit einem Thrombozyten nadir an Tag 8 oder Tag 15 in jedem 28-Tage-Zyklus und ist üblicherweise mit einer Erholung auf den Ausgangswert bis zum Beginn des nächsten Zyklus assoziiert. Für die klinische Versorgung der Thrombozytopenie während der Kyprolis-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4.

Venöse thromboembolische Ereignisse

Bei Patienten, die Kyprolis erhielten, wurde über Fälle venöser thromboembolischer Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie mit tödlichem Aus-

gang, berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Gesamtinzidenz venöser thromboembolischer Ereignisse war in den Armen mit Kyprolis zweier Phase 3-Studien höher. Die Inzidenz venöser thromboembolischer Ereignisse in Studie PX-171-009 lag bei 15,6 % im KRd-Arm und bei 9,0 % im Rd-Arm. Es wurde bei 5,6 % der Patienten im KRd-Arm und bei 3,9 % der Patienten im Rd-Arm über venöse thromboembolische Ereignisse vom Grad ≥ 3 berichtet. Die Inzidenz venöser thromboembolischer Ereignisse in Studie 2011-003 lag bei 12,5 % im Kd-Arm und bei 3,3 % im Arm mit Bortezomib und Dexamethason (Vd). Es wurde bei 3,5 % der Patienten im Kd-Arm und bei 1,8 % der Patienten im Vd-Arm über venöse thromboembolische Ereignisse vom Grad ≥ 3 berichtet.

Leberversagen

Fälle von Leberversagen einschließlich Fälle mit Todesfolge wurden bei < 1 % der Patienten in klinischen Studien mit Kyprolis berichtet. Für die klinische Versorgung der Lebertoxizität während der Kyprolis-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4.

Periphere Neuropathie

In einer randomisierten, offenen, multizentrischen Studie bei Patienten, die Kyprolis 20/56 mg/m² als 30-minütige Infusion und in Kombination mit Dexamethason (Kd, n = 464) verglichen mit Bortezomib und Dexamethason (Vd, n = 465) erhielten, wurde zum Zeitpunkt der im Voraus geplanten OS-Analyse bei 7 % der Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom im Kd-Arm im Vergleich zu 35 % im Vd-Arm über Fälle von peripherer Neuropathie vom Grad 2 oder höher berichtet.

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 75 Jahre)

Insgesamt war die Inzidenz bestimmter unerwünschter Ereignisse (einschließlich Herz-

rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz [siehe Abschnitt 4.4], Dyspnoe, Leukopenie und Thrombozytopenie) bei Patienten in klinischen Studien mit Kyprolis bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren höher als bei Patienten im Alter von < 75 Jahren.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen nur unzureichende Informationen vor, um Rückschlüsse auf die Sicherheit von Dosierungen zu ziehen, die höher sind als die, die in klinischen Studien evaluiert wurden. Akutes Einsetzen von Schüttelfrost, Hypotonie, Niereninsuffizienz, Thrombozytopenie und Lymphopenie wurde bei einer versehentlich angewendeten Dosis von 200 mg Kyprolis berichtet.

Ein spezifisches Gegenmittel bei Überdosierung von Carfilzomib ist nicht bekannt. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient überwacht werden, insbesondere hinsichtlich der Nebenwirkungen von Kyprolis, die in Abschnitt 4.8 aufgeführt sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX45

Wirkmechanismus

Carfilzomib ist ein Tetrapeptid-Epoxyketon-Proteasom-Inhibitor, der selektiv und irreversibel an die N-terminal Threonin-enhaltenen aktiven Zentren des 20S-Proteasoms, des proteolytischen Kernpartikels innerhalb des 26S-Proteasoms, bindet. Es zeigt geringe bis keine Aktivität gegenüber anderen Protease-Klassen. Carfilzomib wies in präklinischen Modellen antiproliferative und proapoptische Aktivitäten in hämatologischen Tumoren auf. Bei Tieren inhibierte Carfilzomib die Proteasom-Aktivität im Blut und im Gewebe und verzögerte das Tumorstadium in Modellen mit multiplem Myelom. *In vitro* zeigte Carfilzomib minimale Neurotoxizität und eine minimale Reaktion gegenüber nicht-proteasomalen Proteasen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die intravenöse Carfilzomib-Anwendung führte zu einer Suppression der Chymotrypsin-ähnlichen (CT-L) Aktivität des Proteasoms, als diese 1 Stunde nach der ersten Dosis im Blut bestimmt wurde. Dosierungen von $\geq 15 \text{ mg/m}^2$ induzierten konsistent eine Inhibition ($\geq 80\%$) der CT-L-Aktivität des Proteasoms. Zusätzlich resultierte die Anwendung von Carfilzomib bei 20 mg/m^2 in der Inhibition der Untereinheiten des *latent membrane protein 2* (LMP2) und des *multicatalytic endopeptidase complex-like 1* (MECL1) des Immunoproteasoms im Bereich von 26% bis 32% bzw. 41% bis 49%. In jeder Behandlungswoche wurde die Proteasom-Inhibition für ≥ 48 Stunden nach der ersten Carfilzomib-Dosis aufrechterhalten. Eine kombinierte Anwendung mit Lenalidomid und Dexamethason beeinflusste die Proteasom-Inhibition nicht.

Bei der höheren Dosis von 56 mg/m^2 lag im Vergleich zu jenen von 15 bis 20 mg/m^2 nicht nur eine stärkere Inhibition der CT-L-Untereinheiten ($\geq 90\%$) vor, sondern auch eine stärkere Inhibition von anderen Untereinheiten des Proteasoms (LMP7, MECL1 und LMP2). Es erfolgte bei der Dosis von 56 mg/m^2 im Vergleich zu jenen von 15 bis 20 mg/m^2 eine Zunahme der Inhibition von LMP7-, MECL1- bzw. LMP2-Untereinheiten um ca. 8%, 23% bzw. 34%. Eine ähnliche Inhibition des Proteasoms durch Carfilzomib wurde durch 2- bis 10-minütige und 30-minütige Infusionen bei den zwei Dosisstufen (20 und 36 mg/m^2), in denen sie getestet wurde, erreicht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kyprolis in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit rezidiertem multiplen Myelom – Studie PX-171-009 (ASPIRE)

In einer 1 : 1 randomisierten, offenen, multi-zentrischen Studie mit 792 Patienten mit rezidiertem multiplen Myelom, in welcher die Kombination von Kyprolis mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenali-

domid und Dexamethason alleine evaluiert wurde, wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Kyprolis untersucht.

Diese Studie untersuchte Kyprolis mit einer Anfangsdosis von 20 mg/m^2 , welche an Tag 8 von Zyklus 1 auf 27 mg/m^2 erhöht und zweimal wöchentlich in 3 von 4 Wochen als 10-minütige Infusion angewendet wurde. Die Kyprolis-Behandlung erfolgte für ein Maximum von 18 Zyklen, es sei denn, sie wurde wegen Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität früher abgebrochen. Die Anwendung von Lenalidomid und Dexamethason konnte bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer unzumutbaren Toxizität fortgesetzt werden.

Patienten, bei denen Folgendes vorlag, wurden von der Studie ausgeschlossen: Rate der Kreatinin-Clearance $< 50 \text{ ml/min}$, Herzinsuffizienz der Klassen III bis IV der NYHA oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 4 Monate, Krankheitsprogress während der Behandlung mit einem Bortezomib-haltigen Regime oder Progress innerhalb der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn mit Lenalidomid und Dexamethason oder Progress zu jedem Zeitpunkt der Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason, wenn es sich dabei um die aktuellste Therapielinie des Patienten handelte. Die Studieneinschlusskriterien erlaubten den Einschluss einer kleinen Untergruppe von Patienten mit gegenüber Bortezomib ($n = 118$) oder Lenalidomid ($n = 57$) refraktärem Myelom in die Studie. Eingeschlossene Patienten wurden als refraktär gegenüber einer Therapie definiert, wenn sie eines der folgenden 3 Kriterien erfüllten: kein Ansprechen ($< \text{minimale Remission}$) bei jedem

Regime, Progress während jedes Regimes oder Progress innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung jedes Regimes. Diese Studie untersuchte nicht das Nutzen-Risiko-Verhältnis in der breiteren refraktären Population.

Der Krankheitsstatus und andere Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Armen ausgewogen. Dies schloss Alter (64 Jahre, Altersspanne 31–91 Jahre), Geschlecht (56% männlich), ECOG-Performance-Status (48% mit Performance-Status 1), genetische Mutationen mit hohem Risiko, bestehend aus den genetischen Subtypen $t(4;14)$, $t(14;16)$ oder Deletion 17p in $\geq 60\%$ der Plasmazellen (13%), genetische Mutationen mit unbekanntem Risiko, bei denen Patienten eingeschlossen waren, deren Ergebnisse nicht erhoben oder nicht analysiert waren (47%), und eine Erkrankung im ISS-Stadium III zu Studienbeginn (20%) ein. Die Patienten hatten 1 bis 3 vorangegangene Therapieformen (Median von 2), einschließlich vorangegangener Therapien mit Bortezomib (66%), Thalidomid (44%) und Lenalidomid (20%), erhalten.

Die Ergebnisse der Studie PX-171-009 sind in Tabelle 6 sowie in Abbildung 1 auf Seite 10 und Abbildung 2 auf Seite 11 zusammengefasst.

Patienten im Arm mit Kyprolis, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) zeigten ein verbessertes progressionsfreies Überleben (PFS) verglichen mit denen im Arm mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd; HR = 0,69 mit einseitigem p-Wert $< 0,0001$). Unter Verwendung der einheitlichen objektiven Ansprechkriterien der Internationalen

Tabelle 6: Zusammenfassung der Wirksamkeitsanalyse bei rezidiertem multiplen Myelom in der Studie PX-171-009

	KRd-Kombinationstherapie	
	KRd-Arm ^a (N = 396)	Rd-Arm ^a (N = 396)
PFS Monate Median (95% KI)	26,3 (23,3; 30,5)	17,6 (15,0; 20,6)
HR (95% KI); 1-seitiger p-Wert ^b	0,69 (0,57; 0,83); $< 0,0001$	
OS Monate Median (95% KI)	48,3 (42,4; 52,8)	40,4 (33,6; 44,4)
HR (95% KI); 1-seitiger p-Wert ^b	0,79 (0,67; 0,95); 0,0045	
ORR, n (%)	345 (87,1)	264 (66,7)
sCR	56 (14,1)	17 (4,3)
CR	70 (17,7)	20 (5,1)
VGPR	151 (38,1)	123 (31,1)
PR	68 (17,2)	104 (26,3)
95% KI der ORR	83,4; 90,3	61,8; 71,3
1-seitiger p-Wert	$< 0,0001$	

KRd = Kyprolis, Lenalidomid und Dexamethason; Rd = Lenalidomid und Dexamethason; PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); ORR = Gesamtansprechratenrate (*overall response rate*); sCR = stringente komplette Remission (*stringent complete response*); CR = komplette Remission (*complete response*); VGPR = sehr gute partielle Remission (*very good partial response*); PR = partielle Remission (*partial response*); IMWG = Internationale Myelom-Studiengruppe (*international myeloma working group*); EBMT = „European society for blood and marrow transplantation“

^a Wie durch ein unabhängiges Expertengremium (*Independent Review Committee*) unter Verwendung von einheitlichen, objektiven IMWG/EBMT-Kriterien zum Ansprechen festgelegt.
^b Statistisch signifikant

Myelom-Studiengruppe (IMWG)/„European blood and marrow transplantation“ (EBMT) und festgelegt durch ein unabhängiges Expertengremium (Independent Review Committee; IRC) stellt dies eine Verbesserung des PFS um 45 % oder eine Senkung des Risikos für Ereignisse um 31 % dar.

Der Nutzen hinsichtlich PFS durch KRd wurde konsistent in allen Subgruppen beobachtet. Dies schließt Patienten ein im Alter von ≥ 75 Jahren (n = 96), Patienten mit genetischen Mutationen mit hohem Risiko (n = 100) bzw. unbekanntem Risiko (n = 375) und Patienten mit einer zu Studienbeginn bestehenden Kreatinin-Clearance von 30 bis < 50 ml/min (n = 56).

Siehe Abbildung 1

Eine im Voraus geplante Analyse des Gesamtüberlebens (OS) wurde nach 246 Todesfällen im KRd-Arm und 267 Todesfällen im Rd-Arm durchgeführt. Die mediane Nachbeobachtung lag bei ca. 67 Monaten. Ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des OS wurde bei Patienten im KRd-Arm im Vergleich zu Patienten im Rd-Arm beobachtet. Patienten im KRd-Arm hatten ein um 21 % reduziertes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu jenen im Rd-Arm (HR = 0,79; 95 % KI: 0,67; 0,95; p-Wert = 0,0045). Das mediane OS verbesserte sich um 7,9 Monate bei Patienten im KRd-Arm im Vergleich zu jenen im Rd-Arm (siehe Tabelle 6 und Abbildung 2 auf Seite 11).

Patienten, die mit KRd behandelt wurden, berichteten über einen verbesserten allgemeinen Gesundheitszustand, wobei die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes/der Lebensqualität (Quality of Life = QoL) im Vergleich zu Rd über 18 Behandlungszyklen höher war (auf Multiplizität nicht-adjustierter einseitiger p-Wert = 0,0001), gemessen mit EORTC QLQ-C30, einem für das multiple Myelom validierten Instrument.

Kyprolis in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom – Studie 2011-003 (ENDEAVOR)

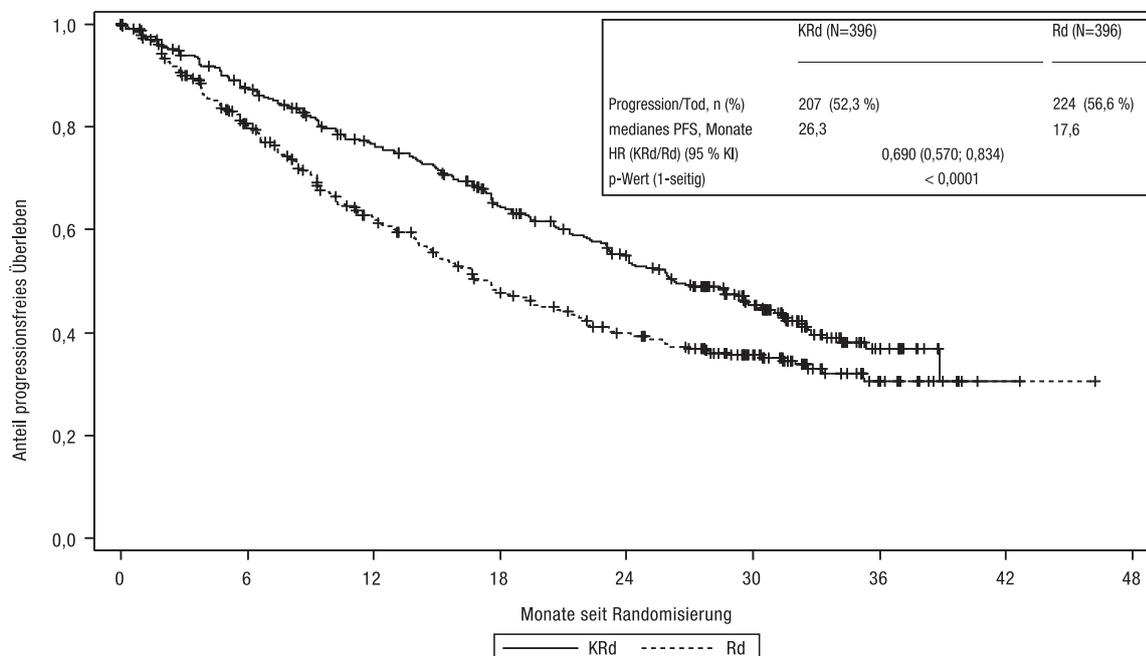
In einer randomisierten, offenen, multizentrischen Studie der Phase 3 mit Kyprolis und Dexamethason (Kd) wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Kyprolis im Vergleich zu Bortezomib und Dexamethason (Vd) untersucht. Insgesamt wurden 929 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die 1 bis 3 vorangegangene Therapieformen erhalten haben, eingeschlossen und randomisiert (464 in den Kd-Arm, 465 in den Vd-Arm).

Diese Studie untersuchte Kyprolis mit einer Anfangsdosis von 20 mg/m², welche an Tag 8 von Zyklus 1 auf 56 mg/m² erhöht und zweimal wöchentlich in 3 von 4 Wochen als 30-minütige Infusion bis zur Progression oder bis zu einer unzumutbaren Toxizität angewendet wurde.

Patienten, die in den Vd-Arm randomisiert wurden, konnten Bortezomib entweder intravenös (n = 108) oder subkutan (n = 357) erhalten. Patienten, bei denen Folgendes vorlag, wurden von der Studie ausgeschlossen: Rate der Kreatinin-Clearance < 15 ml/min, Herzinsuffizienz der Klassen III bis IV der NYHA, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 4 Monate oder mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) < 40 %. Die Einschlusskriterien der Studie erlaubten den Einschluss von Patienten, die zuvor mit Carfilzomib (n = 3) oder Bortezomib (n = 502) behandelt worden waren, solange die Patienten mindestens ein partielles Ansprechen (PR) gegenüber einer vorherigen Therapie mit Proteasom-Inhibitoren erreicht hatten, die Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor nicht aufgrund von Toxizitäten beenden mussten und nach der letzten Dosis für ein Intervall von mindestens 6 Monaten nicht mit einem Proteasom-Inhibitor behandelt worden waren.

Die Demographie und die Charakteristika der Ausgangswerte in der Studie 2011-003 waren zwischen den zwei Armen ausgewogen. Das schloss vorangegangene Behandlungen mit Bortezomib (54 %), vorangegangene Behandlungen mit Lenalidomid (38 %), gegenüber Lenalidomid refraktär (25 %), Alter (65 Jahre, Altersspanne 30–89 Jahre), Geschlecht (51 % männlich), ECOG-Performance-Status (45 % mit Performance-Status 1), genetische Mutationen mit hohem

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens bei rezidiviertem multiplen Myelom^a



Anzahl Patienten „at risk“:

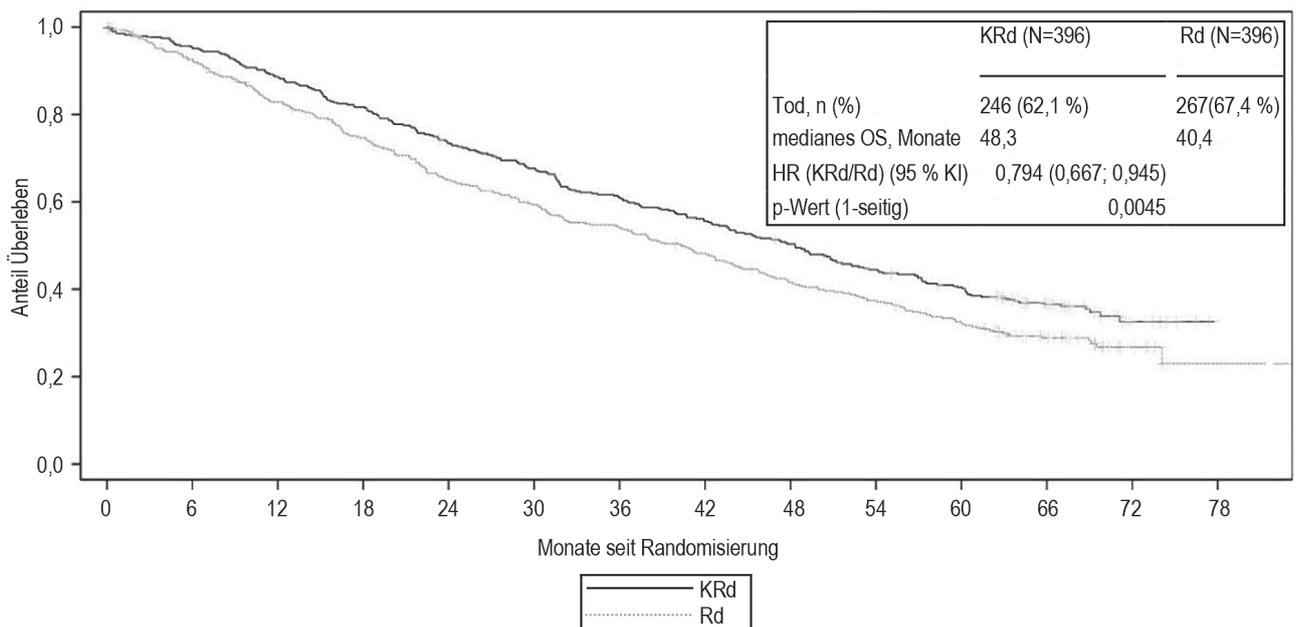
	KRd	396	332	279	222	179	112	24	1
	Rd	396	287	206	151	117	72	18	1

GR40152DEv1

KRd = Kyprolis, Lenalidomid und Dexamethason; Rd = Lenalidomid, Dexamethason; PFS = progressionsfreies Überleben (progression-free survival); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; IMWG = Internationale Myelom-Studiengruppe (International Myeloma Working Group); EBMT = „European blood and marrow transplantation“
Hinweis: Die Ergebnisse zu Ansprechen und PD (fortschreitende Erkrankung) wurden unter Verwendung von einheitlichen, objektiven IMWG/EBMT-Kriterien zum Ansprechen ermittelt.

^a Studie PX-171-009

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bei rezidiertem multiplen Myelom^a



Anzahl Patienten „at risk“:

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

KRd = Kyprolis, Lenalidomid und Dexamethason; Rd = Lenalidomid und Dexamethason;
OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall
^a Studie PX-171-009

Risiko (23%), bestehend aus den genetischen Subtypen t(4;14) oder t(14;16) in $\geq 10\%$ der untersuchten Plasmazellen, oder Deletion 17p in $\geq 20\%$ der Plasmazellen, genetische Mutationen mit unbekanntem Risiko, bei denen Patienten eingeschlossen waren, deren Ergebnisse nicht erhoben oder nicht analysiert waren (9%), und eine Erkrankung im ISS-Stadium III zu Studienbeginn (24%) ein.

Die Ergebnisse der Studie 2011-003 sind in Tabelle 7 auf Seite 12 zusammengefasst.

Die Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des PFS für Patienten im Kd-Arm gegenüber jenen im Vd-Arm (HR: 0,53; 95% KI: 0,44; 0,65 [p-Wert < 0,0001]) (siehe Abbildung 3).

Ähnliche PFS-Ergebnisse wurden bei Patienten, die eine vorangegangene Therapie mit Bortezomib (HR 0,56; 95% KI: 0,44; 0,73) erhalten hatten, und bei Patienten, die keine vorangegangene Therapie mit Bortezomib (HR 0,48; 95% KI: 0,36; 0,66) erhalten hatten, beobachtet.

Der Nutzen hinsichtlich PFS durch Kd wurde konsistent in allen Subgruppen beobachtet. Dies schließt Patienten ein im Alter von ≥ 75 Jahren (n = 143), Patienten mit genetischen Mutationen mit hohem Risiko (n = 210) und Patienten mit einer zu Studienbeginn bestehenden Kreatinin-Clearance von 30 bis < 50 ml/min (n = 128).

Bei Patienten, die zuvor Bortezomib erhalten hatten (54%), lag das mediane PFS bei 15,6 Monaten im Kd-Arm gegenüber 8,1 Monaten im Vd-Arm (HR = 0,56;

95% KI: 0,44; 0,73), die ORR lag bei 71,2% gegenüber 60,3%.

Bei Patienten, die zuvor Lenalidomid erhalten hatten (38%), lag das mediane PFS bei 12,9 Monaten im Kd-Arm gegenüber 7,3 Monaten im Vd-Arm (HR = 0,69; 95% KI: 0,52; 0,92), die ORR lag bei 70,1% gegenüber 59,3%. Das mediane PFS lag bei Patienten, die gegenüber Lenalidomid refraktär waren (25%), bei 8,6 Monaten im Kd-Arm gegenüber 6,6 Monaten im Vd-Arm (HR = 0,80; 95% KI: 0,57; 1,11), die ORR lag bei 61,9% gegenüber 54,9%.

Siehe Abbildung 3 auf Seite 12

Eine im Voraus geplante zweite OS-Interimsanalyse wurde nach 189 Todesfällen im Kd-Arm und 209 Todesfällen im Vd-Arm durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 80% der avisierten Ereignisse registriert. Die mediane Nachbeobachtung lag bei ca. 37 Monaten. Ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des OS wurde bei Patienten im Kd-Arm im Vergleich zu Patienten im Vd-Arm beobachtet (HR = 0,791; 95% KI: 0,65; 0,96; p-Wert = 0,010) (siehe Abbildung 4 auf Seite 12).

Kyprolis-Monotherapie bei Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom

Bei Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom wurde zusätzlich klinische Erfahrung mit einer Kyprolis-Monotherapie generiert. Die Studie PX-171-011 war eine offene, randomisierte Phase 3-Studie (N = 315, Exposition gegenüber ≥ 3 vorangegangenen Therapien erforderlich). Die in Studie PX-171-011 eingeschlossenen Pa-

tienten waren stärker vorbehandelt und hatten eine geringere Organ- und Knochenmarkfunktion im Vergleich zu den in Studie PX-171-011 eingeschlossenen Patienten. PX-171-011 untersuchte die Kyprolis-Monotherapie gegenüber einem Kontrollarm (Kortikosteroide und Cyclophosphamid). Die Studie verfehlte ihren primären Wirksamkeitsendpunkt des Nachweises der Überlegenheit einer Kyprolis-Monotherapie gegenüber dem aktiven Kontrollarm bezüglich Gesamtüberleben (HR = 0,975 [95% KI: 0,760; 1,249]). PX-171-003A1 war eine einarmige Phase 2-Studie (N = 266; Exposition gegenüber ≥ 2 vorangegangenen Therapien erforderlich), die ihren primären Wirksamkeitsendpunkt der ORR nach IRC-Beurteilung erreichte (22,9%).

Elektrophysiologie des Herzens

Eine Untersuchung möglicher Wirkungen von Carfilzomib auf die Herzfunktion wurde durch eine zentrale, verblindete Auswertung dreifach durchgeführter EKGs von 154 Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, einschließlich multiplen Myeloms, vorgenommen. Die Wirkung von Carfilzomib auf die kardiale Repolarisation unter Verwendung des nach Fridericia korrigierten QT-Intervalls (QTcF-Intervall) und die Analyse des Konzentrations-QTc-Verhältnisses zeigten kein klares Signal jedweder dosisabhängiger Wirkung. Die obere Grenze des einseitigen 95%-Konfidenzintervalls (KI) einer vorhergesagten Wirkung auf das QTcF bei C_{max} betrug 4,8 ms. Die obere Grenze des einseitigen 95%-Konfidenzintervalls (KI) einer vorhergesagten Wirkung auf das QTcB bei C_{max} betrug nach Bazett-Korrektur (QTcB-Intervall) 5,9 ms.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Wirksamkeitsanalyse bei rezidiviertem multiplen Myelom in der Studie 2011-003

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

Kd = Kyprolis und Dexamethason; Vd = Bortezomib und Dexamethason; KI = Konfidenzintervall; NE = nicht auswertbar (*not estimable*); HR = Hazard Ratio; ORR = Gesamtansprechrate (*overall response rate*); CR = komplette Remission (*complete response*); VGPR = sehr gute partielle Remission (*very good partial response*)

^a Diese Endpunkte wurden durch ein unabhängiges Expertengremium (*Independent Review Committee*) festgelegt.

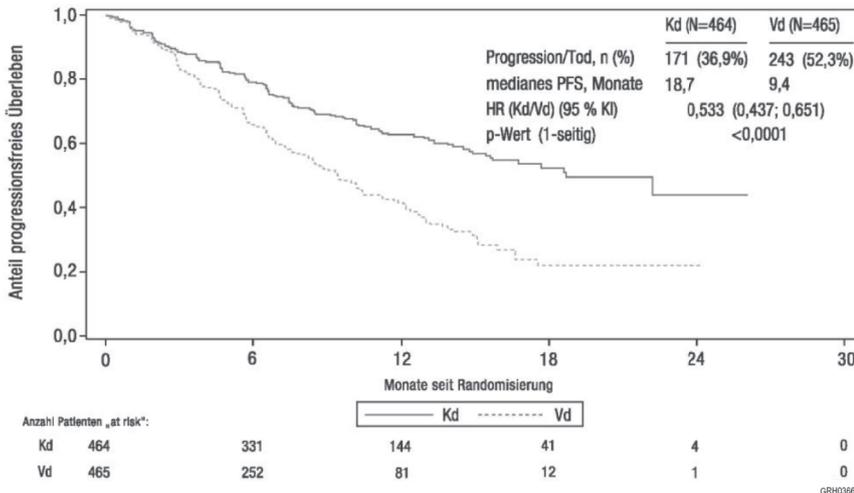
^b Statistisch signifikant

^c Das Gesamtansprechen (*overall response*) ist definiert als das Erreichen eines besten Gesamtansprechens von PR, VGPR, CR oder sCR.

^d Statistisch signifikant, 1-seitiger p-Wert = 0,0005

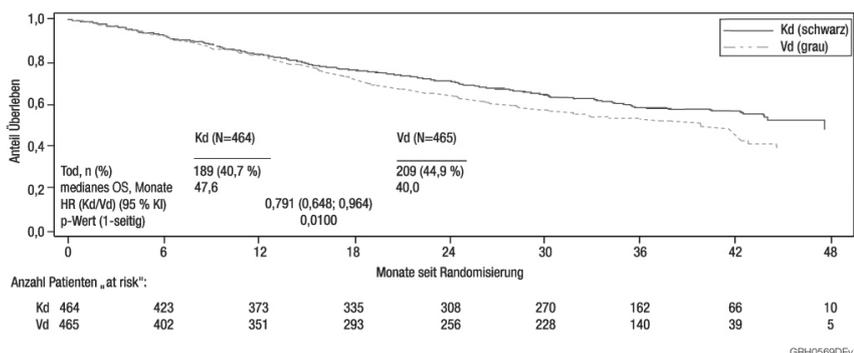
^e Statistisch signifikant, 1-seitiger p-Wert = 0,0001

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens für Studie 2011-003, wie durch das IRC festgelegt (Intent-to-Treat-Population)



Kd = Kyprolis und Dexamethason; Vd = Bortezomib und Dexamethason; PFS = Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben bei rezidiviertem multiplen Myelom in Studie 2011-003



Kd = Kyprolis und Dexamethason; Vd = Bortezomib und Dexamethason; OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Kyprolis eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei multiplen Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die C_{max} und AUC betragen nach einer 2- bis 10-minütigen intravenösen Infusion mit 27 mg/m² 4.232 ng/ml bzw. 379 ng•h/ml. Nach wiederholten Kyprolis-Dosierungen von 15 und 20 mg/m² waren die systemische Exposition (AUC) und die Halbwertszeit an den Tagen 1 und 15 oder 16 des 1. Zyklus ähnlich. Dies weist darauf hin, dass keine systemische Akkumulation von Carfilzomib vorlag. Bei Dosierungen zwischen 20 und 56 mg/m² kam es zu einer dosisabhängigen Steigerung der Exposition.

Eine 30-minütige Infusion führte zu einer ähnlichen Halbwertszeit und AUC, aber zu einer 2- bis 3-fach niedrigeren C_{max} im Vergleich zu der bei einer 2- bis 10-minütigen Infusion beobachteten der gleichen Dosis. Nach einer 30-minütigen Infusion mit einer Dosis von 56 mg/m² lag die AUC (948 ng•h/ml) ungefähr beim 2,5-Fachen derjenigen, die bei der 27 mg/m²-Stufe beobachtet wurde, und die C_{max} (2.079 ng/ml) war im Vergleich zu jener bei 27 mg/m² über eine 2- bis 10-minütige Infusion niedriger.

Verteilung

Das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen einer Dosis von 20 mg/m² Carfilzomib lag bei 28 l. Bei *in-vitro*-Testung lag die Bindung von Carfilzomib an humane Plasmaproteine durchschnittlich 97 % über dem Konzentrationsbereich von 0,4 bis 4 Mikromolar.

Biotransformation

Carfilzomib wurde schnell und umfassend metabolisiert. Die vorherrschenden Metaboliten, die im humanen Plasma und im Urin bestimmt und *in vitro* durch humane Hepatozyten gebildet wurden, waren Peptidfragmente und das Diol von Carfilzomib. Dies deutet darauf hin, dass die Spaltung durch Peptidasen und die Hydrolyse der Epoxide die hauptsächlichen Stoffwechselwege darstellen. Durch Cytochrom P450 vermittelte Mechanismen spielten eine untergeordnete Rolle im allgemeinen Stoffwechsel von Carfilzomib. Die Metaboliten haben keine bekannte biologische Aktivität.

Elimination

Nach der intravenösen Anwendung von Dosierungen ≥ 15 mg/m² wurde Carfilzomib mit einer Halbwertszeit von ≤ 1 Stunde an Tag 1 des 1. Zyklus schnell aus der systemischen Zirkulation eliminiert. Die systemische Elimination reichte von 151 bis 263 l/ Stunde und überstieg den hepatischen Blutfluss. Dies deutet darauf hin, dass Carfilzomib überwiegend extrahepatisch eliminiert wurde. Carfilzomib wird vorwiegend über eine Verstoffwechslung mit nachfolgender Ausscheidung seiner Metaboliten im Urin eliminiert.

Besondere Patientengruppen

Pharmakokinetische Populationsanalysen deuten darauf hin, dass Alter, Geschlecht oder Ethnie keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Carfilzomib haben.

Leberfunktionsstörung

Eine pharmakokinetische Studie untersuchte 33 Patienten mit rezidierten oder progredienten fortgeschrittenen Tumorerkrankungen (solide Tumoren; n = 31 oder hämatologische Tumorerkrankungen; n = 2), die eine normale Leberfunktion (Bilirubin \leq Obergrenze des Normalwertes [ULN; *upper limit of normal*]; Aspartat-Aminotransferase [AST] \leq ULN, n = 10), eine milde Leberfunktionsstörung (Bilirubin $> 1-1,5 \times$ ULN oder AST $> ULN$, aber Bilirubin $\leq ULN$, n = 14) oder eine mäßige Leberfunktionsstörung (Bilirubin $> 1,5-3 \times$ ULN und jeglicher AST-Wert, n = 9) zeigten. Die Pharmakokinetik von Carfilzomib wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin $> 3 \times$ ULN und jeglicher AST-Wert) untersucht. Kyprolis wurde als Monotherapie intravenös über 30 Minuten mit einer Dosis von 20 mg/m² an den Tagen 1 und 2 und einer Dosis von 27 mg/m² an den Tagen 8, 9, 15 und 16 in Zyklus 1 angewendet. Sofern dies toleriert wurde, erhielten die Patienten ab dem 2. Zyklus 56 mg/m². Der Leberfunktionsstatus zu Studienbeginn hatte keine deutliche Auswirkung auf die systemische Gesamtexposition (AUC_{last}) von Carfilzomib nach Anwendung von einzelnen oder wiederholten Dosen (das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der AUC_{last} bei der Dosis von 27 mg/m² in Zyklus 1, Tag 16 bei milder und mäßiger Funktionsstörung versus normaler Leberfunktion lag bei 144,4 % bzw. 126,1 % und bei 144,7 % bzw. 121,1 % bei der Dosis von 56 mg/m² an Tag 1 in Zyklus 2). Allerdings war bei Patienten mit milder oder mäßiger Leberfunktionsstörung zu Studienbeginn, die alle solide Tumoren hatten, die Inzidenz von Auffälligkeiten in der Leberfunktion, von unerwünschten Ereignissen \geq Grad 3 und von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion höher (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Carfilzomib wurde in zwei speziell dafür vorgesehenen Studien zur Nierenfunktionsstörung untersucht.

Die erste Studie wurde bei 50 Patienten mit multiplem Myelom und normaler Nierenfunktion (CrCL > 80 ml/min, n = 12), milder (CrCL 50–80 ml/min, n = 12), mäßiger (CrCL 30–49 ml/min, n = 10) und schwerer (CrCL < 30 ml/min, n = 8) Nierenfunktionsstörung sowie bei chronisch dialysepflichtigen Patienten (n = 8) durchgeführt. Kyprolis wurde als Monotherapie intravenös über 2 bis 10 Minuten mit Dosen von bis zu 20 mg/m² angewendet. Pharmakokinetische Daten wurden von Patienten nach Anwendung der 15 mg/m²-Dosis in Zyklus 1 und der 20 mg/m²-Dosis in Zyklus 2 erhoben. Die zweite Studie wurde bei 23 Patienten mit rezidiertem multiplen Myelom und einer Kreatinin-Clearance von ≥ 75 ml/min (n = 13) sowie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD; end stage renal

disease) und Dialysepflicht (n = 10) durchgeführt. Pharmakokinetische Daten wurden von Patienten nach Anwendung einer 27 mg/m²-Dosis als eine 30-minütige Infusion in Zyklus 1, Tag 16 und der 56 mg/m²-Dosis in Zyklus 2, Tag 1 erhoben.

Ergebnisse aus beiden Studien zeigen, dass der Nierenfunktionsstatus keine deutliche Auswirkung auf die Exposition gegenüber Carfilzomib nach Anwendung von einzelnen oder wiederholten Dosen hatte. Das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der AUC_{last} bei der Dosis von 15 mg/m² in Zyklus 1, Tag 1 bei milder, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung sowie chronischer Dialyse versus normaler Nierenfunktion lag bei 124,36 %, 111,07 %, 84,73 % bzw. 121,72 %. Das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der AUC_{last} bei der 27 mg/m²-Dosis in Zyklus 1, Tag 16 bzw. der 56 mg/m²-Dosis in Zyklus 2, Tag 1 bei ESRD versus normaler Nierenfunktion lag bei 139,72 % bzw. 132,75 %. In der ersten Studie erhöhte sich der M14-Metabolit, ein Peptidfragment und der häufigste zirkulierende Metabolit, bei Patienten mit milder bzw. schwerer Niereninsuffizienz auf das 2- bzw. 3-Fache und auf das 7-Fache bei dialysepflichtigen Patienten (basierend auf AUC_{last}). In der zweiten Studie war das Auftreten von M14 bei Patienten mit ESRD höher (ungefähr um das 4-Fache) als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Dieser Metabolit hat keine bekannten biologischen Aktivitäten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion im Zusammenhang standen, kamen bei Patienten mit einer renalen Dysfunktion zu Studienbeginn häufiger vor (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im *in-vitro*-Chromosomenaberrations-Test hatte Carfilzomib eine klastogene Wirkung auf periphere Lymphozyten im Blut. Im *in-vitro*-Rückmutationstest an Bakterien (Ames) war Carfilzomib nicht mutagen und im *in-vivo*-Mikronukleus-Assay im Knochenmark der Maus nicht klastogen.

Bei Affen, denen eine einzelne intravenöse Dosis von Carfilzomib als Bolus von 3 mg/kg verabreicht wurde (entspricht 36 mg/m² und ist der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m² ähnlich), traten Hypotonie, erhöhte Herzfrequenz und erhöhte Troponin-T-Serumspiegel auf. Die wiederholte intravenöse Bolus-Anwendung von Carfilzomib bei ≥ 2 mg/kg/Dosis bei Ratten und 2 mg/kg/Dosis bei Affen mit einem der klinischen Anwendung ähnlichen Dosierungsschema resultierte in einer Sterblichkeit aufgrund von Toxizitäten, die im kardiovaskulären (Herzinsuffizienz, kardiale Fibrose, Ansammlung von Perikardflüssigkeit, kardiale Hämorrhagie/Degeneration), gastrointestinalen (Nekrose/Hämorrhagie), renalen (Glomerulonephropathie, tubuläre Nekrose, Dysfunktion) und pulmonalen (Hämorrhagie/Entzündung) System auftraten. Die Dosis von 2 mg/kg/Dosis bei Ratten entspricht ungefähr der Hälfte der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m². Die höchste nicht-schwergradig toxische Dosis von 0,5 mg/kg

bei Affen resultierte in einer interstitiellen Entzündung in der Niere zusammen mit einer leichten Glomerulopathie und einer leichten Herzentzündung. Diese Befunde wurden bei 6 mg/m² ermittelt, was unter der empfohlenen humantherapeutischen Dosis von 27 mg/m² liegt.

Studien mit Carfilzomib zur Fertilität wurden nicht durchgeführt. Es wurden während der 28-tägigen Toxizitätsstudien mit wiederholten Dosierungen bei Ratten und Affen oder während der 6 bzw. 9 Monate dauernden chronischen Toxizitätsstudien bei Ratten bzw. bei Affen keine Wirkungen auf die reproduzierenden Gewebe beobachtet. Carfilzomib verursachte embryo-fetale Toxizität bei trächtigen Kaninchen bei Dosierungen, die niedriger waren als bei Patienten, die die empfohlene Dosis erhalten haben. Die Anwendung von Carfilzomib war bei trächtigen Ratten während der Zeit der Organogenese bei Dosierungen von bis zu 2 mg/kg/Tag nicht teratogen, was ca. der Hälfte der empfohlenen humantherapeutischen, auf der KOF basierenden Dosis von 27 mg/m² entspricht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclo-maltoheptaose-Natriumsalz (1 : 6,2–6,9)
Citronensäure (E 330)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Kyprolis Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflasche mit Pulver (ungeöffnet)
3 Jahre.

Rekonstituierte Lösung

Für die rekonstituierten Lösungen in der Durchstechflasche, der Spritze oder dem Infusionsbeutel konnte die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch für 24 Stunden bei 2 °C–8 °C oder für 4 Stunden bei 25 °C gezeigt werden. Die verstrichene Zeit zwischen Rekonstitution und Anwendung sollte 24 Stunden nicht überschreiten.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Falls sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die 24 Stunden bei 2 °C–8 °C nicht überschreiten sollten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kyprolis 10 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

10 ml Durchstechflasche, Typ-I-Klarglas, verschlossen mit einem mit Fluorpolymer beschichteten Elastomerstopfen und Aluminiumversiegelung mit einem hellblauen Schnappdeckel aus Kunststoff.

Kyprolis 30 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

30 ml Durchstechflasche, Typ-I-Klarglas, verschlossen mit einem mit Fluorpolymer beschichteten Elastomerstopfen und Aluminiumversiegelung mit einem orangenen Schnappdeckel aus Kunststoff.

Kyprolis 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

50 ml Durchstechflasche, Typ-I-Klarglas, verschlossen mit einem mit Fluorpolymer beschichteten Elastomerstopfen und Aluminiumversiegelung mit einem violetten Schnappdeckel aus Kunststoff.

Packungsgröße mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Carfilzomib ist eine zytotoxische Substanz. Daher ist bei der Handhabung und Vorbereitung von Kyprolis Vorsicht geboten. Es wird empfohlen, Handschuhe und andere Schutzausrüstung zu verwenden.

Rekonstitution und Vorbereitung der intravenösen Anwendung

Kyprolis-Durchstechflaschen enthalten keine antimikrobiellen Konservierungsmittel und sind nur zum Einmalgebrauch bestimmt. Angemessene aseptische Methoden müssen befolgt werden.

Die rekonstituierte Lösung enthält Carfilzomib in einer Konzentration von 2 mg/ml. Lesen Sie vor der Rekonstitution die vollständige Anleitung zur Vorbereitung:

1. Berechnen Sie unter Berücksichtigung der KOF des Patienten zu Therapiebeginn die benötigte Dosis (mg/m²) und die Anzahl der Durchstechflaschen mit Kyprolis. Patienten mit einer KOF größer als 2,2 m² sollten eine Dosis entsprechend einer KOF von 2,2 m² erhalten. Bei einer Änderung des Gewichts von ≤ 20% müssen keine Dosisanpassungen vorgenommen werden.
2. Nehmen Sie die Durchstechflasche kurz vor der Verwendung aus dem Kühlschrank.
3. Verwenden Sie ausschließlich eine Injektionsnadel mit einem Gauge-Wert von mindestens 21 (Nadel mit einem Außendurchmesser von 0,8 mm oder kleiner), um jede Durchstechflasche aseptisch zu rekonstituieren, indem Sie langsam 5 ml (für die 10 mg-Durchstechflasche), 15 ml (für die 30 mg-Durchstechflasche) oder 29 ml (für die 60 mg-Durchstechflasche) steriles Wasser für Injektionszwecke durch den Stopfen injizieren und die Lösung auf die INNENWAND DER DURCHSTECH-

FLASCHE laufen lassen, um ein Schäumen zu minimieren.

4. Schwenken und/oder wenden Sie die Durchstechflasche vorsichtig und langsam für etwa 1 Minute bzw. bis zur vollständigen Auflösung. NICHT SCHÜTTELN. Wenn eine Schaumbildung auftritt, lassen Sie die Lösung so lange in der Durchstechflasche ruhen, bis die Schaumbildung abklingt (ungefähr 5 Minuten) und bis die Lösung klar ist.
5. Kontrollieren Sie vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Das rekonstituierte Arzneimittel sollte eine klare, farblose bis schwach gelbe Lösung sein und sollte nicht angewendet werden, wenn Verfärbungen oder Partikel sichtbar sind.
6. Entsorgen Sie jegliche Reste, die in der Durchstechflasche verbleiben.
7. Kyprolis kann direkt als intravenöse Infusion oder optional mittels Infusionsbeutel angewendet werden. Nicht als intravenöse Injektion oder Bolus anwenden.
8. Verwenden Sie bei Anwendung mittels Infusionsbeutel ausschließlich eine Injektionsnadel mit einem Gauge-Wert von mindestens 21 (Nadel mit einem Außendurchmesser von 0,8 mm oder kleiner), um die berechnete Dosis aus der Durchstechflasche aufzuziehen, und verdünnen Sie sie in einem 50- oder 100 ml-Infusionsbeutel, der 5%ige Glucoselösung zur Injektion enthält.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. November 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Durchstechflasche.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

AMGEN GmbH
Riesstraße 24
80992 München
Tel.: 089 149096 0
Fax: 089 149096 2000
www.amgen.de
MedInfo-Hotline: 0800 - 264 36 44
medinfo.amgen.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt