

▼ 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® 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 60 mg Carfilzomib.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 2 mg Carfilzomib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml der rekonstituierten Lösung enthält 7 mg Natrium.

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 Lenalidomid und Dexamethason 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

Kyprolis wird 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) 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. 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 über mehr als 18 Zyklen hinaus limitiert sind (siehe Abschnitt 5.1).

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. Ab dem 13. Zyklus entfallen die Kyprolis-Dosen an den Tagen 8 und 9.

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 der Empfehlungen in der ak-

tuellen 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 muss 30 Minuten bis 4 Stunden vor Kyprolis angewendet werden.

Siehe Tabelle 1

Begleitende Arzneimittel

Eine antivirale Prophylaxe sollte bei Patienten, die mit Kyprolis behandelt werden, erwogen werden, um das Risiko einer Herpes zoster-Reaktivierung zu senken. Die Mehrheit der Patienten, die in Studien mit Kyprolis eingeschlossen waren, erhielt eine antivirale Prophylaxe. Aus diesem Grund ist eine Berechnung der tatsächlichen Inzidenz einer Herpes zoster-Infektion bei Patienten, die mit Kyprolis behandelt werden, nicht möglich.

Eine Thromboseprophylaxe wird bei Patienten empfohlen, die mit Kyprolis in Kombination 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 einer renalen Toxizität, eine ausreichende Hydratation notwendig. Alle Patienten müssen auf Anzeichen einer Volumenüberbelas-

Tabelle 1 Kyprolis in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

	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	40 mg	–	–	40 mg	–	–	40 mg	–	–	40 mg	–
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	40 mg	–	–	40 mg	–	–	40 mg	–	–	40 mg	–
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	40 mg	–	–	40 mg	–	–	40 mg	–	–	40 mg	–
Lenalidomid	25 mg täglich										–

tung überwacht werden, und der Flüssigkeitsbedarf sollte an den individuellen 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 zusätzlich 250 ml bis 500 ml einer intravenösen Flüssigkeit nach der Anwendung von Kyprolis in Zyklus 1 infundieren. 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 Dosisanpassung

Die Dosierung sollte der Kyprolis-Toxizität entsprechend angepasst werden. Empfohlene Maßnahmen und Dosisanpassungen sind in Tabelle 2 dargestellt. Als Dosisreduktion um 1 Stufe wird eine Reduktion von 27 mg/m² auf 20 mg/m² oder von 20 mg/m² auf 15 mg/m² angesehen.

Siehe Tabelle 2

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wurden bei Kombinationsstudien mit Kyprolis und Lenalidomid ausgeschlossen. 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.

Bei Patienten mit zu Therapiebeginn bestehender milder, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder bei chronisch dialysepflichtigen Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis von Kyprolis notwendig. Da die Clearance der Kyprolis-Konzentration durch die Dialyse nicht untersucht wurde, sollte das Arzneimittel nach der Dialyse angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). In klinischen Studien der Phase 3 war die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in Form einer akuten Niereninsuffizienz bei Patienten mit einer niedrigeren Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn höher als die bei Patienten mit einer höheren Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn.

Die Nierenfunktion sollte mindestens monatlich oder entsprechend anerkannter klinischer Praxisleitlinien insbesondere bei Pa-

Tabelle 2 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 derselben Dosis 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.
<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 bei Kontrolle der Blutung mit derselben Dosis 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.
Nicht-hämatologische Toxizität (renal)	Empfohlene Maßnahme
<ul style="list-style-type: none"> Serum-Kreatinin gleich oder 2 × höher als 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. 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 neu zu beginnen.

tienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn überwacht werden.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden nicht systematisch untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Leberenzyme und Bilirubin sollten unabhängig von den zu Therapiebeginn vorliegenden Werten zu Beginn der Behandlung und monatlich während der Behandlung mit Carfilzomib überwacht werden.

Ältere Patienten

Die Häufigkeit von bestimmten unerwünschten Ereignissen (einschließlich Herzinsuffizienz) bei Patienten in klinischen Studien war bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren insgesamt höher 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 ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Kyprolis wird intravenös als Infusion über 10 Minuten angewendet. Es darf nicht als 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 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Kyprolis in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, sind die Zusammenfassungen der Merkmale des Arz-

neimittels (Fachinformationen) dieser anderen Arzneimittel vor Beginn der Therapie mit Kyprolis zu Rate zu ziehen. Da Lenalidomid in Kombination mit Kyprolis angewendet wird, 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.

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 Gesamtblutflussvolumen 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. Patienten mit einer Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse 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-Klasse 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 medizinische Untersuchung erfolgen. Diese Untersuchung sollte unter besonderer Berücksichtigung von Blutdruck und Flüssigkeitshaushalt 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 Lungenerkrankung wie Pneumonitis und interstitielle Lungenerkrankung traten bei Patienten auf, die Kyprolis erhielten. Ei-

nige 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 pulmonale 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 Notfälle, wurde unter Kyprolis beobachtet. Einige dieser Ereignisse hatten einen tödlichen Ausgang. Alle Patienten sollten 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. Akutes Nierenversagen wurde häufiger bei Patienten mit fortgeschrittenem, rezidiviertem und refraktärem multiple 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 die 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 anerkannter klinischer Praxisleitlinien, insbesondere bei Patienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn, überwacht werden. Die Dosis ist

entsprechend zu reduzieren oder zu stoppen (siehe Abschnitt 4.2).

Tumorlyse-Syndrom

Bei Patienten, die Kyprolis erhielten, wurde über Fälle von Tumorlyse-Syndrom (TLS), einschließlich Fälle 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 von Serumelektrolyten sowie der sofortigen Behandlung, sollte erfolgen. Die Anwendung von Kyprolis 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).

Thrombozytopenie

Kyprolis verursacht eine Thrombozytopenie mit einem Thrombozytennadir zwischen 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 sollte die Dosis reduziert oder gestoppt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 zu Therapiebeginn vorliegenden Werten 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-urämischem Syndrom (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.

Posteriore 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, Bewusstseinsstörung und anderen visuellen und neurologischen Beeinträchtigungen zusammen mit Hypertonie einhergehen kann und dessen 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.

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

Dieses Arzneimittel enthält 0,3 mmol (7 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

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 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 es kein CYP3A4-Induktor beim Menschen ist. 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 in der aktuellen 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 IC50 = 2,01 µM, 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 einem IC50 von 5,5 µM. Dennoch ist das Risiko an 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

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 Abschnitt 4.8). Wenn eine Patientin aktuell orale Kontrazeptiva oder eine hormonelle Verhütungsmethode anwendet, die mit einem Thromboserisiko in

Zusammenhang stehen, sollte die Patientin auf eine alternative zuverlässige 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

Es 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 sollte nicht während einer Schwangerschaft 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 dafür, 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 ent-

wickeln, angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Kyprolis auftreten können, schließen kardiale Toxizität, Lungentoxizität, pulmonale Hypertonie, Dyspnoe, Hypertonie einschließlich hypertensiver Krisen, akutes Nierenversagen, Tumorlyse-Syndrom, Infusionsreaktionen, Thrombozytopenie, Lebertoxizität, PRES 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, Diarrhö, Thrombozytopenie, Übelkeit, Pyrexie, Dyspnoe, Infektion der Atemwege, Husten und periphere Ödeme.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden untenstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt (Tabelle 3). Häufigkeiten werden anhand der reinen Inzidenzrate aus einem zusammengefassten Datensatz aus klinischen Studien (n = 2.044) bestimmt, die für jede Nebenwirkung berichtet wurde. Innerhalb jeder Systemorganklasse und Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und myokardiale Ischämie

In klinischen Studien mit Kyprolis traten typischerweise im frühen Verlauf (< 5 Zyklen) der Kyprolis-Therapie Herzinsuffizienz (bei ca. 7 % der Patienten berichtet), Myokardinfarkt (bei ca. 2 % der Patienten berichtet) und myokardiale Ischämie (bei ca. 1 % der Patienten berichtet) auf. Ungefähr 65 % der Ereignisse mit Herzinsuffizienz, 75 % der Ereignisse mit Myokardinfarkt und 83 % der Ereignisse mit myokardialer Ischämie waren Ereignisse vom Grad ≥ 3. Für die klinische Versorgung kardiologischer Erkrankungen während der Kyprolis-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4.

Tabelle 3 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 Nasopharyngitis	Sepsis Grippe Infektion der Harnwege Bronchitis Virusinfektion		
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittelüberempfindlichkeit	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie Neutropenie Anämie Lymphopenie	Febrile Neutropenie Leukopenie	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		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Periphere Neuropathie Kopfschmerzen	Parästhesie Hypoästhesie	Schlaganfall	PRES
Augenerkrankungen		Katarakt Verschwommenes Sehen		
Herzerkrankungen		Herzinsuffizienz Vorhofflimmern Tachykardie Herzklopfen	Herzstillstand Myokardinfarkt Myokardiale Ischämie Verringerte Ejektionsfraktion Perikarditis Perikarderguss	
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Tiefe Venenthrombose Hypotonie Hautrötung	Hypertensive Krisen	Hypertensive Notfälle
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe Husten	Lungenembolie Lungenödem Epistaxis Oropharyngeale Schmerzen Dysphonie Keuchen Pulmonale Hypertonie	ARDS Akutes Lungenversagen Interstitielle Lungenerkrankung Pneumonitis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Diarrhö Konstipation Abdominale Schmerzen Übelkeit	Dyspepsie Zahnschmerzen	Gastrointestinale Perforation	

Fortsetzung Tabelle 3 auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 3

Tabelle 3 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)
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		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen Arthralgie Schmerzen in den Extremitäten Muskelkrämpfe	Muskuloskelettale Schmerzen Muskuloskelettale Schmerzen in der Brust Knochenschmerzen Myalgie Muskelschwäche		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Erhöhtes Kreatinin im Blut	Akutes Nierenversagen Nierenversagen Nierenfunktionsstörung Verminderte renale Kreatinin-Clearance		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Infusionsreaktionen Pyrexie Periphere Ödeme Asthenie Fatigue	Brustschmerzen Schmerzen Reaktionen an der Infusionsstelle Schüttelfrost	Multiorganversagen	
Untersuchungen		Erhöhtes C-reaktives Protein Erhöhte Harnsäure im Blut		

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 (> 15 % der Ereignisse mit Dyspnoe waren 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 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 Fälle hatten einen tödlichen Ausgang. In klinischen Studien traten unerwünschte Ereignisse in Form von Hypertonie bei ungefähr 20 % der Patienten auf, ungefähr 30 % dieser Ereignisse waren Grad ≥ 3, 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 40 % der Patienten in klinischen Studien mit Kyprolis berichtet. Ungefähr 60 % dieser Ereignisse waren vom Grad ≥ 3. Kyprolis verursacht Thrombozytopenie durch Inhibition

der Knospung der Thrombozyten aus Megakaryozyten. Dies resultiert in einer klassischen zyklischen Thrombozytopenie mit einem Thrombozytennadir um den 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.

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.

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 75 Jahre)

Insgesamt war die Inzidenz bestimmter unerwünschter Ereignisse (einschließlich Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz [siehe Abschnitt 4.4], Dyspnoe, Leukopenie und Thrombozytopenie) bei Patienten in klinischen Studien mit Kyprolis in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren höher als bei Patienten, die < 75 Jahre alt waren.

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 über die Sicherheit von Dosierungen zu treffen, 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, ATC-Code: L01XX45

Wirkmechanismus

Carfilzomib ist ein Tetrapeptid-Epoxyketon-Proteasom-Inhibitor, der selektiv und irreversibel an die N-terminal Threonin-enthaltenden aktiven Zentren des 20S-Proteasoms, dem proteolytischen Kernpartikel innerhalb

des 26S-Proteasoms, bindet. Es zeigt geringe bis keine Aktivität gegenüber anderen Protease-Klassen. Carfilzomib zeigte anti-proliferative und proapoptotische Aktivitäten in präklinischen Modellen in hämatologischen Tumoren. Bei Tieren inhibierte Carfilzomib die Proteasomaktivität im Blut und im Gewebe und verzögerte das Tumorstromwachstum 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 eine 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

In einer 1 : 1 randomisierten, offenen, multizentrischen Studie mit 792 Patienten mit rezidiertem multiplem Myelom, in welcher die Kombination von Kyprolis mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason allein evaluiert wurde, wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Kyprolis untersucht. Patienten, bei denen Folgendes vorlag, wurden von der Studie ausgeschlossen: Rate der Kreatinin-Clearance $< 50 \text{ ml/min}$, Herzinsuffizienz der Stadien 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 unter-

suchte das Nutzen/Risiko-Verhältnis in der breiteren refraktären Population nicht.

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 unzumutbaren Toxizität fortgesetzt werden.

Der Krankheitsstatus und andere Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Armen ausgewogen, einschließlich des Alters (64 Jahre, Altersspanne 31–91 Jahre), Geschlechts (56 % männlich), ECOG Performance Status (48 % mit Performance Status 1), genetischer Mutationen mit hohem Risiko, bestehend aus den genetischen Subtypen $t(4;14)$, $t(14;16)$ oder Deletion 17p in $\geq 60\%$ der Plasmazellen (13 %), genetischer Mutationen mit unbekanntem Risiko, bei denen Patienten eingeschlossen waren, für die die Ergebnisse nicht erhoben waren oder die nicht analysiert wurden (47 %), und einer Erkrankung im ISS-Stadium III zu Studienbeginn (20 %). Die Patienten hatten 1–3 vorangegangene Therapien (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 4, Abbildung 1 und Abbildung 2 auf Seite 8 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 4

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 Myelom-Studiengruppe (IMWG)/„European blood and marrow transplantation“ (EBMT) und bestimmt 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 $< 50 \text{ ml/min}$ ($n = 56$).

Siehe Abbildung 1 auf Seite 8

Die ereignisfreie Rate für OS gemäß Kaplan-Meier nach 24 Monaten lag bei 73,3 % (95 % KI: 68,6 % bis 77,5 %) im KRd-Arm und bei 65,0 % (95 % KI: 59,9 % bis 69,5 %) im Rd-Arm.

Siehe Abbildung 2 auf Seite 8

Patienten, die mit KRd behandelt wurden, berichteten über einen verbesserten allgemeinen Gesundheitszustand, wobei die Bewertung des allgemeinen Gesundheits-

Tabelle 4 Zusammenfassung der Wirksamkeitsanalyse bei rezidiertem multiplem 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); einseitiger p-Wert ^b	0,69 (0,57; 0,83); $< 0,0001$	
OS Monate Median (95 % KI)	NE (NE, NE)	NE (32,1; NE)
HR (95 % KI); einseitiger p-Wert ^c	0,79 (0,63; 0,99); 0,0182	
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
einseitiger p-Wert ^c	$< 0,0001$	

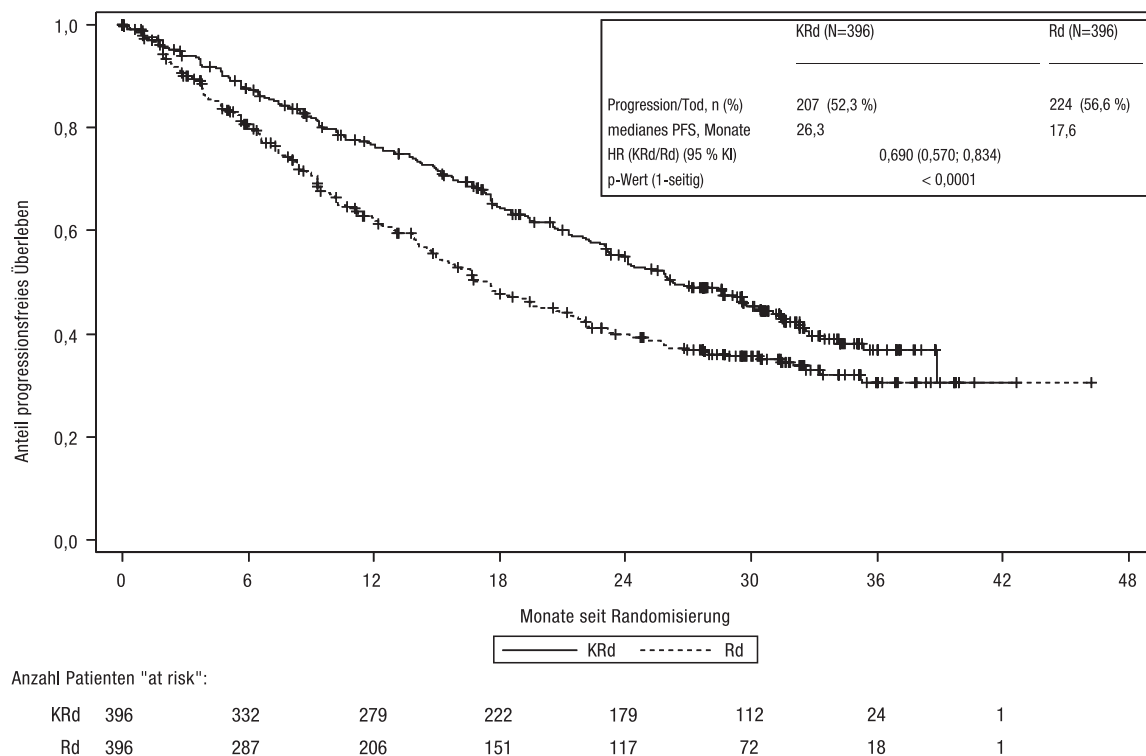
KRd = Kyprolis, Lenalidomid und Dexamethason; Rd = Lenalidomid und Dexamethason; PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); ORR = Gesamtansprechrate (*overall response rate*); NE = nicht auswertbar (*not estimable*); 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 blood and marrow transplantation“

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

^b Statistisch signifikant

^c Die Interimsanalyse zum OS erreichte nicht die im Protokoll festgelegte Schwelle zur vorzeitigen Beendigung bei OS ($p = 0,0051$). Daher werden aufgrund des hierarchischen Charakters des Studiendesigns alle nachfolgenden p-Werte lediglich zu deskriptiven Zwecken dargestellt.

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

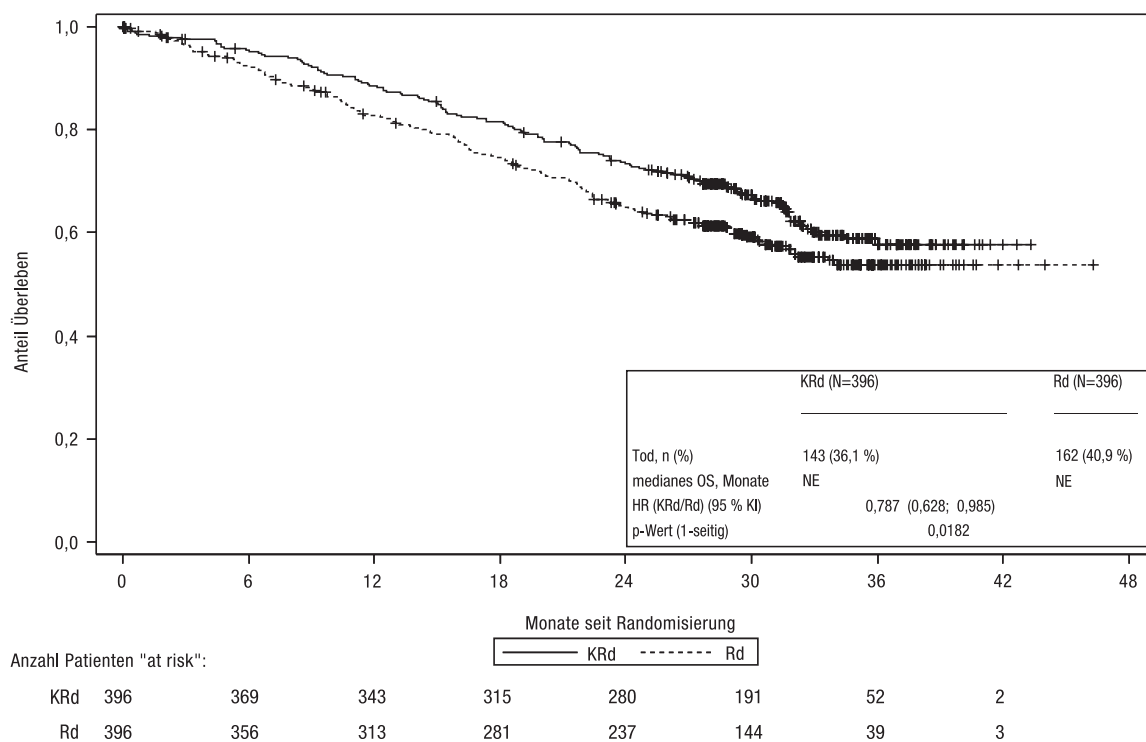


KRd = Kyprolis, Lenalidomid und Dexamethason; Rd = Lenalidomid, Dexamethason; PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; IMWG = Internationale Myelom-Studiengruppe (*International Myeloma Working Group*); EBMT = „European blood and marrow transplantation“

Anmerkung: 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 zur Zwischenauswertung des Gesamtüberlebens bei rezidiertem multiplen Myelom^a



KRd = Kyprolis, Lenalidomid und Dexamethason; Rd = Lenalidomid und Dexamethason; OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); NE = nicht auswertbar (*not estimable*); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall

Anmerkung: Die Interimsanalyse zum OS erreichte nicht die im Protokoll festgelegte Schwelle zur vorzeitigen Beendigung bei OS (einseitiger p-Wert = 0,0051).

^a Studie PX-171-009

zustandes/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 dem EORTC QLQ-C30, einem für das multiple Myelom validierten Instrument. Die p-Werte für ORR und den allgemeinen Gesundheitszustand/der Lebensqualität (QoL) sind deskriptiv, basierend auf dem im Vorfeld spezifizierten Plan zur Adjustierung für Multiplizität.

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, ≥ 3 vorangegangene Therapien erforderlich). Die in Studie PX-171-011 eingeschlossenen Patienten waren stärker vorbehandelt und hatten eine geringere Organ- und Knochenmarkfunktion im Vergleich zu den in Studie PX-171-009 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 Myelom, vorgenommen. Die Wirkung von Carfilzomib auf die kardiale Repolarisation unter Verwendung des nach Fridericia korrigierten QT-Intervalls (QTcF-Intervall) und der 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) 5,9 ms.

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 im 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 betrugen 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 36 mg/m² kam es zu einer dosisabhängigen Steigerung der Exposition.

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 wurden 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 Verstoffwechselung mit nachfolgender Ausscheidung seiner Metaboliten im Urin eliminiert.

Besondere Patientengruppen

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

Es wurden keine speziellen pharmakokinetischen Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4).

Der Status der Nierenfunktion hatte keine Wirkung auf die Ausscheidung oder Exposition von Carfilzomib nach Anwendung von einzelnen oder wiederholten Dosen von bis zu 20 mg/m² (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 Hä-morrhagie/Degeneration), gastrointestina-len (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 der 6 bzw. 9 Monate dauernden chronischen Toxizitätsstudien bei Ratten bzw. bei Affen keine Wirkungen auf die reproduzierenden Gewebe beobachtet. Carfilzomib verursachte embryo-fötale 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 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

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 normalerweise 24 Stunden bei 2°C–8°C nicht überschreiten sollten, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

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

50 ml Typ-I Klarglas Durchstechflasche, verschlossen mit einem mit Fluorpolymer beschichteten Elastomer-Stopfen und Aluminiumversiegelung mit Schnapdeckel aus Kunststoff.

Packungsgröße mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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. Nehmen Sie die Durchstechflasche kurz vor der Verwendung aus dem Kühlschrank.
2. Berechnen Sie unter Berücksichtigung der KOF des Patienten zu Therapiebeginn die benötigte Dosis (mg/m²) und Anzahl der Durchstechflaschen mit Kyprolis. Patienten mit einer KOF über 2,2 m² sollen eine Dosis erhalten, die auf einer KOF von 2,2 m² beruht. Dosisanpassungen bei einer Änderung des Gewichtes von ≤ 20 % müssen nicht vorgenommen werden.
3. Rekonstituieren Sie aseptisch jede Durchstechflasche, indem Sie langsam 29 ml steriles Wasser für Injektionszwecke durch den Stopfen injizieren und die Lösung auf die INNENWAND DER

DURCHSTECHFLASCHE 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. Inspizieren 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 eine Verfärbung oder Partikel beobachtet werden.
6. Entsorgen Sie jegliche Reste, die in der Durchstechflasche verbleiben.
7. Optional kann Kyprolis mittels Infusionsbeutel angewendet werden.
8. Bei Anwendung mittels Infusionsbeutel ziehen Sie die berechnete Dosis aus der Durchstechflasche und verdünnen Sie sie in einem 50 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
NL-4817 ZK Breda
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1060/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. November 2015

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Durchstechflasche.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

AMGEN GmbH
Hanauerstr. 1
80992 München
Tel.: 089 149096 0
Fax: 089 149096 2000
www.amgen.de

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt