

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir la rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kyprolis 10 mg poudre pour solution pour perfusion  
Kyprolis 30 mg poudre pour solution pour perfusion  
Kyprolis 60 mg poudre pour solution pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kyprolis 10 mg poudre pour solution pour perfusion  
Chaque flacon contient 10 mg de carfilzomib.

Kyprolis 30 mg poudre pour solution pour perfusion  
Chaque flacon contient 30 mg de carfilzomib.

Kyprolis 60 mg poudre pour solution pour perfusion  
Chaque flacon contient 60 mg de carfilzomib.

Après reconstitution, 1 mL de solution contient 2 mg de carfilzomib.

Excipient(s) à effet notoire :  
Chaque mL de solution reconstituée contient 7 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

Poudre lyophilisée de couleur blanche à blanc cassé.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Kyprolis en association, soit avec le lénalidomide et la dexaméthasone, soit avec la dexaméthasone seule, est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur (voir rubrique 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Kyprolis doit être supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

#### Posologie

La dose est calculée en fonction de la surface corporelle (SC) du patient. Les patients dont la SC est supérieure à 2,2 m<sup>2</sup> doivent recevoir une dose basée sur une SC de 2,2 m<sup>2</sup>. Des ajustements de dose ne sont pas nécessaires en cas de modifications du poids inférieures ou égales à 20 %.

### Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone

Lorsqu'il est associé au lénalidomide et à la dexaméthasone, Kyprolis est administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes, pendant deux jours consécutifs chaque semaine pendant trois semaines (jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16), suivies d'une période de repos sans traitement de 12 jours (jours 17 à 28) tel qu'indiqué dans le tableau 1. Chaque période de 28 jours constitue un cycle de traitement.

Kyprolis est administré à la dose initiale de 20 mg/m<sup>2</sup> (dose maximale : 44 mg) les jours 1 et 2 du cycle 1. Si le médicament est toléré, la dose doit être augmentée le jour 8 du cycle 1 à une dose de 27 mg/m<sup>2</sup> (dose maximale : 60 mg). À partir du cycle 13, les doses de Kyprolis des jours 8 et 9 ne sont pas administrées.

Le traitement peut être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Le traitement par Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pendant plus de 18 cycles doit s'appuyer sur une évaluation individuelle du bénéfice/risque car les données de tolérance et de toxicité du carfilzomib au-delà de 18 cycles sont limitées (voir rubrique 5.1).

En association avec Kyprolis, le lénalidomide est administré à la dose de 25 mg par voie orale les jours 1 à 21 et la dexaméthasone à la dose de 40 mg par voie orale ou intraveineuse les jours 1, 8, 15 et 22 des cycles de 28 jours. Une réduction appropriée de la dose initiale de lénalidomide doit être envisagée conformément aux recommandations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit en vigueur du lénalidomide, par exemple chez les patients présentant une insuffisance rénale avant le traitement. La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes à 4 heures avant Kyprolis.

**Tableau 1. Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone<sup>a</sup>**

	Cycle 1										
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4	
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28
<b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)</b>	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
<b>Dexaméthasone (mg)</b>	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
<b>Lénalidomide</b>	25 mg par jour.									-	-
	Cycles 2 à 12										
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4	
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28
<b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)</b>	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
<b>Dexaméthasone (mg)</b>	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
<b>Lénalidomide</b>	25 mg par jour.									-	-
	Cycles 13 et suivants										
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4	
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28
<b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)</b>	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
<b>Dexaméthasone (mg)</b>	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
<b>Lénalidomide</b>	25 mg par jour.									-	-

<sup>a</sup> La durée de perfusion est de 10 minutes et demeure constante au cours des cycles

### Kyprolis en association avec la dexaméthasone

Lorsqu'il est associé à la dexaméthasone, Kyprolis est administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes pendant deux jours consécutifs, chaque semaine pendant trois semaines (jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16), suivies d'une période de repos sans traitement de 12 jours (jours 17 à 28) tel qu'indiqué dans le tableau 2. Chaque période de 28 jours constitue un cycle de traitement.

Kyprolis est administré à la dose initiale de 20 mg/m<sup>2</sup> (dose maximale : 44 mg) les jours 1 et 2 du cycle 1. Si le médicament est bien toléré, la dose doit être augmentée le jour 8 du cycle 1 à une dose de 56 mg/m<sup>2</sup> (dose maximale : 123 mg).

Le traitement peut être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Lorsque Kyprolis est associé à la dexaméthasone seule, la dexaméthasone est administrée à la dose de 20 mg par voie orale ou intraveineuse les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 du cycle de 28 jours. La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes à 4 heures avant Kyprolis.

**Tableau 2. Kyprolis en association avec la dexaméthasone seule<sup>a</sup>**

	Cycle 1											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jour 23	Jours 24 à 28
<b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)</b>	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
<b>Dexaméthasone (mg)</b>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Cycle 2 et suivants											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jour 23	Jours 24 à 28
<b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)</b>	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
<b>Dexaméthasone (mg)</b>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

<sup>a</sup> La durée de perfusion est de 30 minutes et demeure constante au cours des cycles

#### *Médicaments concomitants*

Une prophylaxie antivirale doit être envisagée chez les patients traités par Kyprolis afin de diminuer le risque de réactivation du virus varicelle-zona. La majorité des patients inclus dans des études réalisées avec Kyprolis ont reçu une prophylaxie antivirale ; c'est pourquoi, il n'est pas possible de calculer la véritable incidence de l'infection par le virus varicelle-zona chez les patients traités par Kyprolis.

Une thromboprophylaxie est recommandée chez les patients traités par Kyprolis en association avec la dexaméthasone ou en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone et doit s'appuyer sur l'évaluation des risques sous-jacents et l'état clinique du patient. Pour les autres médicaments concomitants qui peuvent être requis, comme l'utilisation de médicaments prophylactiques anti-acides, se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit en vigueur pour le lénalidomide et la dexaméthasone.

#### *Surveillance de l'hydratation et de l'équilibre hydro-électrolytique*

Une hydratation adéquate est requise avant l'administration du traitement au cycle 1, en particulier chez les patients présentant un risque élevé de syndrome de lyse tumorale ou de toxicité rénale. Tous les patients doivent être surveillés pour détecter des signes de surcharge hydrique et les besoins hydriques doivent être adaptés au cas par cas pour chaque patient. Le volume total de liquides peut être ajusté en cas d'indication clinique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque préexistante ou un risque d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.4).

L'hydratation recommandée comprend à la fois des liquides par voie orale (30 mL/kg/jour pendant 48 heures avant le jour 1 du cycle 1) et des solutés intraveineux (250 mL à 500 mL d'un soluté intraveineux approprié avant l'administration de chaque dose pendant le cycle 1). Administrer un volume supplémentaire de 250 mL à 500 mL de soluté intraveineux si nécessaire après la perfusion de Kyprolis au cycle 1. L'hydratation par voie orale et/ou intraveineuse doit être poursuivie selon les besoins, lors des cycles suivants.

Le taux de potassium sérique doit être surveillé chaque mois, ou plus fréquemment pendant le traitement par Kyprolis selon le tableau clinique ; la fréquence de la surveillance dépendra du taux de

potassium sérique mesuré avant l'initiation du traitement, des traitements concomitants (par exemple médicaments connus pour accroître le risque d'hypokaliémie), et des comorbidités associées.

### *Modifications posologiques recommandées*

La posologie doit être modifiée en fonction de la toxicité de Kyprolis. Les actions et modifications posologiques recommandées sont présentées dans le tableau 3. Les diminutions de la posologie sont présentées dans le tableau 4.

**Tableau 3. Modifications posologiques pendant le traitement par Kyprolis**

<b>Toxicité hématologique</b>	<b>Action recommandée</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polynucléaires neutrophiles &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L (voir rubrique 4.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre le traitement               <ul style="list-style-type: none"> <li>- En cas de récupération à ≥ 0,5 x 10<sup>9</sup>/L, poursuivre le traitement au même palier de dose.</li> </ul> </li> <li>• En cas de diminutions ultérieures à &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L, suivre les recommandations ci-dessus et envisager de diminuer la dose d'un palier lors de la reprise du traitement par Kyprolis<sup>a</sup>.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie fébrile</li> <li>• Polynucléaires neutrophiles &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L et une température orale &gt; 38,5 °C ou deux mesures consécutives &gt; 38,0 °C sur une durée de 2 heures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre le traitement</li> <li>• Si le nombre de polynucléaires neutrophiles revient au grade initial et si la fièvre se résorbe, reprendre au même palier de dose.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plaquettes &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/L ou signes de saignements avec thrombopénie (voir rubrique 4.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre le traitement               <ul style="list-style-type: none"> <li>- En cas de récupération à ≥ 10 x 10<sup>9</sup>/L, et/ou de saignement maîtrisé, poursuivre le traitement au même palier de dose.</li> </ul> </li> <li>• En cas de diminutions ultérieures à &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/L, suivre les recommandations ci-dessus et envisager de diminuer la dose d'un palier lors de la reprise du traitement par Kyprolis<sup>a</sup>.</li> </ul>
<b>Toxicité non hématologique (rénale)</b>	<b>Action recommandée</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Créatininémie ≥ 2 fois la valeur avant le traitement ; ou</li> <li>• Clairance de la créatinine &lt; 15 mL/min (ou diminutions de la clairance de la créatinine à une valeur ≤ 50 % de la valeur avant traitement) ou nécessité de dialyse (voir rubrique 4.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre le traitement et continuer à surveiller la fonction rénale (créatininémie ou clairance de la créatinine).               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le traitement par Kyprolis doit être repris après récupération de la fonction rénale à une valeur diminuée au maximum de 25 % par rapport à la valeur initiale ; envisager la reprise en diminuant la dose d'un palier<sup>a</sup>.</li> </ul> </li> <li>• Chez les patients sous dialyse traités par Kyprolis, la dose doit être administrée après la séance de dialyse.</li> </ul>
<b>Autres toxicités non hématologiques</b>	<b>Action recommandée</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toutes autres toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre le traitement jusqu'à la résolution ou le retour au grade initial.</li> <li>• Envisager de reprendre le traitement lors de la prochaine administration planifiée en diminuant la dose d'un palier<sup>a</sup>.</li> </ul>

<sup>a</sup> Voir tableau 4 pour les diminutions de la posologie

**Tableau 4. Diminutions de la posologie de Kyprolis**

Traitement	Dose de Kyprolis	Première diminution de dose de Kyprolis	Seconde diminution de dose de Kyprolis	Troisième diminution de dose de Kyprolis
Kyprolis, lénalidomide, et dexaméthasone	27 mg/m <sup>2</sup>	20 mg/m <sup>2</sup>	15 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>	—
Kyprolis et dexaméthasone	56 mg/m <sup>2</sup>	45 mg/m <sup>2</sup>	36 mg/m <sup>2</sup>	27 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>

Note : Les durées de perfusion de Kyprolis restent identiques lors des diminutions de posologie

<sup>a</sup> Si les symptômes ne disparaissent pas, le traitement par Kyprolis doit être interrompu

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ont été inclus dans les études associant Kyprolis-dexaméthasone, mais exclus des études associant Kyprolis-lénalidomide. Les données sont donc limitées chez les patients ayant une clairance de la créatinine (ClCr < 50 mL/min) recevant Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone. Chez les patients présentant une insuffisance rénale à l'initiation du traitement, la dose initiale de lénalidomide devra être diminuée de façon appropriée selon les termes du résumé des caractéristiques du produit de lénalidomide.

Aucun ajustement posologique de Kyprolis n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ou chez les patients sous dialyse avant le traitement sur la base des données de pharmacocinétique disponibles (voir rubrique 5.2). Cependant, dans les études cliniques de phase 3, l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë a été plus élevée chez les patients ayant une clairance de la créatinine faible à l'initiation du traitement par rapport à ceux ayant une clairance de la créatinine plus élevée à l'initiation du traitement.

La fonction rénale doit être évaluée à l'initiation du traitement et surveillée au moins une fois par mois ou conformément aux recommandations de pratique clinique courante, en particulier chez les patients dont la clairance de la créatinine (ClCr < 30 mL/min) est plus faible à l'initiation du traitement. Des modifications posologiques appropriées en fonction de la toxicité doivent être effectuées (voir tableau 3). Les données d'efficacité et de sécurité sont limitées chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min à l'initiation du traitement.

La clairance de dialyse des concentrations de Kyprolis n'ayant pas été étudiée, le médicament doit être administré après la séance de dialyse.

#### *Insuffisance hépatique*

Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère ont été exclus des études associant Kyprolis au lénalidomide et à la dexaméthasone ou à la dexaméthasone seule.

La pharmacocinétique de Kyprolis n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée sur la base des données de pharmacocinétique disponibles. Cependant, une incidence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique, d'événements indésirables de grade  $\geq 3$  et d'événements indésirables graves a été rapportée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée en comparaison avec les patients ayant une fonction hépatique normale (voir rubriques 4.4 et 5.2). Les enzymes hépatiques et la bilirubine doivent être évaluées à l'initiation du traitement et surveillées mensuellement pendant le traitement par carfilzomib, quelles que soient les valeurs initiales, et une modification posologique appropriée doit être effectuée en fonction de la toxicité (voir tableau 3). Une attention particulière doit être accordée aux patients

présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère compte tenu des données très limitées d'efficacité et de sécurité dans cette population.

#### *Patients âgés*

Globalement, l'incidence de certains événements indésirables (y compris l'insuffisance cardiaque) dans les études cliniques a été plus élevée chez les patients de 75 ans et plus, que chez les patients âgés de moins de 75 ans (voir rubrique 4.4).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Kyprolis chez les enfants et adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Kyprolis doit être administré en perfusion intraveineuse. Les doses de 20/27 mg/m<sup>2</sup> sont administrées sur une durée de 10 minutes. Les doses de 20/56 mg/m<sup>2</sup> doivent être administrées sur une durée de 30 minutes.

Kyprolis ne doit pas être injecté en bolus.

La ligne de perfusion intraveineuse doit être rincée avec une solution normale de chlorure de sodium ou avec une solution injectable de glucose à 5 % immédiatement avant et après l'administration de Kyprolis.

Kyprolis ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou administré dans la même ligne de perfusion.

Pour des instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

Kyprolis étant administré en association avec d'autres médicaments, se référer à leur Résumé des Caractéristiques du Produit pour consulter les contre-indications supplémentaires.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Kyprolis étant administré en association avec d'autres médicaments, le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments doit être consulté avant l'initiation du traitement par Kyprolis. Le lénalidomide pouvant être utilisé en association avec Kyprolis, il convient d'être particulièrement attentif aux exigences de tests de grossesse et de contraception lors du traitement par le lénalidomide (voir rubrique 4.6).

#### Affections cardiaques

Des cas d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque (par exemple insuffisance cardiaque congestive, œdème pulmonaire, diminution de la fraction d'éjection), d'une ischémie myocardique et d'un infarctus du myocarde ont été observés après l'administration de Kyprolis. Un décès dû à un arrêt cardiaque est survenu dans les 24 heures suivant l'administration de Kyprolis et des cas d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde d'issue fatale ont été rapportés.



Bien qu'une hydratation adéquate soit nécessaire avant la perfusion du cycle 1, tous les patients doivent être surveillés pour détecter des signes de surcharge hydrique, en particulier les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque. Le volume total de liquides peut être ajusté en cas d'indication clinique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque préexistante ou un risque d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.2).

En cas d'événements cardiaques de grade 3 ou 4, suspendre le traitement par Kyprolis jusqu'à résolution. La reprise du traitement à la dose réduite d'un palier ne sera envisagée qu'après une évaluation de la balance bénéfice/risque (voir rubrique 4.2).

Le risque d'insuffisance cardiaque est majoré chez les patients âgés ( $\geq 75$  ans). Les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe III ou IV de la New York Heart Association (NYHA), ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou présentant des troubles de la conduction cardiaque non contrôlés par des traitements étaient exclus des études cliniques. Le risque de complications cardiaques peut être majoré chez ces patients. Les patients présentant des signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV NYHA, des antécédents récents d'infarctus du myocarde (au cours des 4 derniers mois), et les patients présentant une angine de poitrine ou des arythmies non contrôlées, doivent faire l'objet d'une évaluation médicale complète, avant de débiter le traitement par Kyprolis. Cette évaluation a pour objectif d'optimiser l'état du patient, avec une attention particulière portée à la tension artérielle et la gestion de l'hydratation. Par la suite, les patients doivent être traités avec précaution et rester sous surveillance étroite.

#### Modifications électrocardiographiques

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés au cours des études cliniques. Un effet de Kyprolis sur l'intervalle QT ne peut être exclu (voir rubrique 5.1).

#### Toxicité pulmonaire

Des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA), des cas d'insuffisance respiratoire aiguë et des maladies pulmonaires infiltrantes diffuses aiguës (par exemple : pneumopathie et syndrome interstitiel pulmonaire) ont été observés chez les patients recevant Kyprolis. Certains de ces événements ont été fatals. Évaluer et suspendre Kyprolis jusqu'à résolution et envisager de reprendre le traitement par Kyprolis en fonction d'une évaluation de la balance bénéfice/risque (voir rubrique 4.2).

#### Hypertension pulmonaire

Une hypertension pulmonaire a été rapportée chez des patients traités par Kyprolis. Certains de ces événements ont été fatals. Procéder à une évaluation adaptée. En cas d'hypertension pulmonaire, suspendre Kyprolis jusqu'à résolution ou retour aux valeurs initiales et envisager de reprendre le traitement par Kyprolis en fonction d'une évaluation de la balance bénéfice/risque (voir rubrique 4.2).

#### Dyspnée

Une dyspnée a été fréquemment rapportée chez les patients traités par Kyprolis. Évaluer la dyspnée afin d'exclure les pathologies cardiopulmonaires, notamment l'insuffisance cardiaque et les syndromes pulmonaires. En cas de dyspnée de grade 3 et 4, suspendre Kyprolis jusqu'à résolution ou retour aux valeurs initiales et envisager de reprendre le traitement par Kyprolis en fonction d'une évaluation de la balance bénéfice/risque (voir rubriques 4.2 et 4.8).

#### Hypertension

Des cas d'hypertension, notamment des crises et des urgences hypertensives, ont été observés avec Kyprolis. Certains de ces événements ont été fatals. Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière de l'hypertension et d'un traitement si nécessaire. Si l'hypertension ne peut être maîtrisée, la dose de Kyprolis doit être réduite. En cas de crises hypertensives, suspendre Kyprolis

jusqu'à résolution ou retour aux valeurs initiales et envisager de reprendre le traitement par Kyprolis en fonction d'une évaluation de la balance bénéfice/risque (voir rubrique 4.2).

### Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients traités par Kyprolis. Une insuffisance rénale aiguë a été rapportée plus fréquemment chez les patients atteints d'un myélome multiple avancé en rechute et réfractaire qui recevaient Kyprolis en monothérapie. Dans les études cliniques de phase 3, l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë a été plus élevée chez les patients ayant une clairance de la créatinine faible à l'initiation du traitement par rapport à ceux ayant une clairance de la créatinine plus élevée à l'initiation du traitement. La clairance de la créatinine est restée stable dans le temps pour la majorité des patients. La fonction rénale doit être surveillée au moins une fois par mois ou conformément aux recommandations de pratique clinique courante, en particulier chez les patients dont la clairance de la créatinine est plus faible à l'initiation du traitement. La dose doit être diminuée ou le traitement interrompu tel qu'approprié (voir rubrique 4.2).

### Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT), dont certains d'issue fatale, ont été observés chez des patients qui recevaient Kyprolis. Les patients dont la charge tumorale est élevée doivent être considérés comme ayant un plus grand risque de SLT. Il convient de s'assurer que les patients sont bien hydratés avant l'administration de Kyprolis pendant le cycle 1, et lors des cycles suivants si nécessaire (voir rubrique 4.2). L'administration de médicaments hypo-uricémiants doit être envisagée chez les patients présentant un risque élevé de SLT. Les signes de SLT en cours de traitement doivent être surveillés, avec notamment des contrôles réguliers de l'ionogramme, et traités rapidement. Le traitement par Kyprolis doit être interrompu jusqu'à la résolution du SLT (voir rubrique 4.2).

### Réactions à la perfusion

Des réactions à la perfusion, dont certaines engageant le pronostic vital, ont été rapportées chez des patients qui recevaient Kyprolis. Les symptômes peuvent être : fièvre, frissons, arthralgies, myalgies, rougeur faciale, œdème du visage, vomissements, faiblesse, essoufflement, hypotension, syncope, oppression thoracique ou angor. Ces réactions peuvent survenir immédiatement ou dans les 24 heures suivant l'administration de Kyprolis. La dexaméthasone doit être administrée avant la perfusion de Kyprolis pour réduire l'incidence et la sévérité des réactions (voir rubrique 4.2).

### Hémorragie et thrombocytopénie

Des cas d'hémorragie (par exemple hémorragie gastro-intestinale, pulmonaire, intracrânienne) ont été rapportés chez les patients traités par Kyprolis, souvent associés à des thrombocytopénies. Pour certains de ces événements, l'évolution a été fatale (voir rubrique 4.8).

Kyprolis provoque une thrombocytopénie, les nadirs plaquettaires survenant au jour 8 ou au jour 15 de chaque cycle de 28 jours, avec récupération à la valeur initiale au début du cycle suivant (voir rubrique 4.8). La numération des plaquettes doit être surveillée fréquemment au cours du traitement par Kyprolis. La dose doit être diminuée ou le traitement interrompu tel qu'approprié (voir rubrique 4.2).

### Thrombose veineuse

Des cas d'événements thromboemboliques veineux, notamment de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires d'issue fatale, ont été rapportés chez les patients traités par Kyprolis.

Les patients présentant des facteurs de risque connus de maladie thromboembolique- notamment antécédent de thromboses – doivent être étroitement surveillés. Des mesures doivent être prises pour essayer de réduire tous les facteurs de risques modifiables (par exemple le tabagisme, l'hypertension et l'hyperlipidémie). Une attention particulière est requise lors de l'administration concomitante d'autres

agents susceptibles d'augmenter le risque de thrombose (par exemple agents stimulant l'érythropoïèse ou traitement hormonal substitutif). Les patients et les professionnels de santé doivent être attentifs à la survenue de tous signes et symptômes de maladie thromboembolique. Les patients doivent être informés qu'ils doivent recevoir des soins médicaux s'ils développent des symptômes tels qu'un essoufflement, une douleur dans la poitrine, une hémoptysie, un gonflement des bras ou des jambes ou des douleurs.

Une thromboprophylaxie doit être envisagée sur la base d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

### Hépatotoxicité

Des cas d'insuffisance hépatique, incluant des cas d'issue fatale, ont été rapportés. Kyprolis peut entraîner des élévations des transaminases sériques (voir rubrique 4.8). La dose doit être diminuée ou le traitement interrompu tel qu'approprié (voir rubrique 4.2). Les enzymes hépatiques et la bilirubine doivent être surveillées à l'initiation du traitement et chaque mois pendant le traitement par carfilzomib, quelles que soient les valeurs initiales.

### Micro-angiopathie thrombotique

Des cas de micro-angiopathie thrombotique, notamment de purpura thrombotique thrombocytopénique et de syndrome hémolytique et urémique (PTT/SHU) ont été rapportés chez des patients recevant Kyprolis. Certains de ces événements ont été fatals. Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de PTT/SHU. En cas de suspicion, suspendre Kyprolis et évaluer les patients afin de confirmer le diagnostic de PTT/SHU. Si le diagnostic de PTT/SHU est exclu, le traitement par Kyprolis peut être repris. La sécurité de la reprise du traitement par Kyprolis chez les patients ayant présenté un PTT/SHU n'est pas connue.

### Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été rapportés chez des patients recevant Kyprolis. Le SEPR, appelé antérieurement syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR), est une affection neurologique rare qui peut se manifester par des crises convulsives, des céphalées, une léthargie, de la confusion, une cécité, une altération de la conscience et par d'autres troubles visuels et neurologiques accompagnés d'une hypertension ; le diagnostic est confirmé par l'imagerie neuroradiologique. Le traitement par Kyprolis doit être interrompu en cas de suspicion de SEPR. La sécurité de la reprise du traitement par Kyprolis chez les patients ayant présenté un SEPR n'est pas connue.

### Contraception

Les femmes en âge de procréer (et/ou leurs partenaires) doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et jusqu'à un mois après le traitement. Les hommes doivent utiliser des moyens de contraception efficaces pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après le traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de mesure de contraception efficace (se référer à la rubrique 4.6). Carfilzomib peut diminuer l'efficacité de certains contraceptifs oraux (se référer à la rubrique 4.5).

### Teneur en sodium

Ce médicament contient 0,3 mmol (7 mg) de sodium par mL de solution reconstituée. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le carfilzomib est métabolisé essentiellement par des activités peptidase et époxyde hydrolase, de ce fait, il est peu probable que son profil pharmacocinétique soit modifié par l'administration concomitante d'inhibiteurs et d'inducteurs du cytochrome P450.

Les études *in vitro* indiquent que le carfilzomib n'est pas un inducteur du CYP3A4 humain dans les hépatocytes humains mis en culture. Une étude clinique utilisant le midazolam oral comme substrat-test du CYP3A menée avec du carfilzomib à la dose de 27 mg/m<sup>2</sup> (en perfusion de 2 à 10 minutes) a montré que l'administration concomitante de carfilzomib ne modifie pas la pharmacocinétique du midazolam, indiquant que le carfilzomib ne devrait pas inhiber le métabolisme des substrats de CYP3A4/5 et n'est pas un inducteur du CYP3A4 chez l'homme. Aucun essai clinique n'a été conduit avec la dose de 56 mg/m<sup>2</sup>. Cependant, on ne sait pas si le carfilzomib est un inducteur des CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2B6 à des concentrations thérapeutiques. L'administration du carfilzomib en association avec des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes, comme des contraceptifs oraux, doit faire l'objet d'une attention particulière. Des mesures efficaces afin d'éviter les grossesses doivent être prises (voir rubrique 4.6 et se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit en vigueur du lénalidomide), une méthode alternative de contraception efficace doit être utilisée par la patiente si elle utilise des contraceptifs oraux.

Le carfilzomib n'inhibe pas les CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2D6 *in vitro* et, par conséquent, il n'est pas attendu qu'il ait une influence sur l'exposition aux médicaments qui sont des substrats de ces enzymes résultant de l'inhibition.

Le carfilzomib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) mais pas de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Cependant, Kyprolis étant administré par voie intraveineuse et fortement métabolisé, il est peu probable que le profil pharmacocinétique du carfilzomib soit modifié par les inhibiteurs ou les inducteurs de la P-gp ou de la BCRP. *In vitro*, à des concentrations (3 µM) inférieures à celles des doses thérapeutiques attendues, le carfilzomib inhibe de 25 % le transport d'efflux de la digoxine, un substrat de la P-gp. L'association du carfilzomib à des substrats de la P-gp (par exemple : digoxine, colchicine), doit faire l'objet d'une attention particulière.

*In vitro*, le carfilzomib inhibe l'OATP1B1 avec une CI<sub>50</sub> = 2,01 µM alors qu'il n'est pas connu si le carfilzomib peut ou non inhiber d'autres transporteurs tels que l'OATP1B3, l'OAT1, l'OAT3, l'OCT2 et le BSEP, au niveau systémique. Le carfilzomib n'inhibe pas l'UGT2B7 humain mais inhibe l'UGT1A1 humain avec une CI<sub>50</sub> de 5,5 µM. Néanmoins, au vu de l'élimination rapide de carfilzomib, et notamment la diminution rapide de la concentration systémique dans les 5 minutes suivant la fin de la perfusion, le risque d'interactions cliniquement pertinentes avec les substrats de l'OATP1B1 et l'UGT1A1 est probablement faible.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer (et/ou leurs partenaires) doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant un mois suivant l'arrêt du traitement.

Il ne peut pas être exclu que l'efficacité des contraceptifs oraux puisse être réduite au cours du traitement par le carfilzomib (voir rubrique 4.5). De plus, en raison du risque accru d'événements thromboemboliques veineux associé au carfilzomib, les femmes doivent éviter d'utiliser des contraceptifs hormonaux associés à un risque de thrombose au cours du traitement par le carfilzomib (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si une patiente a recours à des contraceptifs oraux ou à une méthode de contraception hormonale qui est associée à un risque de thrombose, la patiente doit choisir une autre méthode de contraception efficace.

Les hommes doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant 3 mois suivant l'arrêt du traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de contraception efficace.

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du carfilzomib chez la femme enceinte.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Sur la base de son mécanisme d'action et des données chez l'animal, Kyprolis peut avoir des effets délétères sur le fœtus s'il est administré pendant la grossesse. Kyprolis ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. Si Kyprolis est utilisé pendant la grossesse, ou en cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement par ce médicament, la patiente doit être informée du risque possible pour le fœtus.

Le lénalidomide est structurellement semblable au thalidomide. Le thalidomide est un principe actif connu pour être tératogène chez l'homme, provoquant des anomalies congénitales graves potentiellement létales chez l'enfant à naître. Si le lénalidomide est pris pendant la grossesse, un effet tératogène est attendu chez l'être humain. Les conditions du programme de prévention de la grossesse du lénalidomide doivent être remplies par toutes les patientes, sauf s'il existe des preuves fiables que la patiente n'est pas apte à procréer. Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit actuel du lénalidomide.

### Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du carfilzomib ou ses métabolites dans le lait maternel. Au regard de ses propriétés pharmacologiques, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. En conséquence, par mesure de précaution, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement et au minimum pendant les 2 jours suivant la fin du traitement par Kyprolis.

### Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée chez l'animal (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Kyprolis a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des cas de fatigue, de sensations vertigineuses, d'évanouissement, de vision trouble, de somnolence et/ou de chute de la pression artérielle ont été rapportés dans les études cliniques. Les patients traités par Kyprolis doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire ou utiliser des machines s'ils présentent l'un de ces symptômes.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les événements indésirables les plus graves pouvant survenir pendant le traitement par Kyprolis sont : toxicité cardiaque, toxicités pulmonaires, hypertension pulmonaire, dyspnée, hypertension incluant des crises hypertensives, insuffisance rénale aiguë, syndrome de lyse tumorale, réactions à la perfusion, thrombopénie, hépatotoxicité, SEPR et PTT/SHU. Dans les études cliniques de Kyprolis, les cas de toxicité cardiaque et de dyspnée sont survenus au début du traitement par Kyprolis (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez > 20 % des patients) étaient : anémie, fatigue, diarrhée, thrombopénie, nausées, pyrexie, dyspnée, infection des voies respiratoires, toux et œdème périphérique.

Après l'administration d'une dose initiale de carfilzomib à 20 mg/m<sup>2</sup>, la dose a été augmentée à 27 mg/m<sup>2</sup> dans l'étude PX-171-009 et à 56 mg/m<sup>2</sup> dans l'étude 2011-003 (voir rubrique 5.1). Une étude comparant les effets indésirables survenus dans le bras Kyprolis et dexaméthasone (Kd) de l'étude 2011-003 vs le bras Kyprolis, lénalidomide et dexaméthasone (KRd) de l'étude PX-171-009, suggère qu'il pourrait y avoir une relation dose-dépendante potentielle pour les effets indésirables suivants : insuffisance cardiaque (Kd 8,2 %, KRd 6,4 %), dyspnée (Kd 30,9 %, KRd 22,7 %), hypertension (Kd 25,9 %, KRd 15,8 %), et hypertension pulmonaire (Kd 1,3 %, KRd 0,8 %).

#### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et catégorie de fréquence (Tableau 5). Les catégories de fréquence ont été déterminées à partir du taux d'incidence brut rapporté pour chaque effet indésirable dans une base de données des études cliniques combinées (n = 2 044). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes et catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 5. Résumé des effets indésirables**

<b>Classe de système d'organes MedDRA</b>	<b>Très fréquent (≥ 1/10)</b>	<b>Fréquent (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Peu fréquent (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>
Infections et infestations	Pneumonie Infection des voies respiratoires Rhinopharyngite	Sepsis Grippe Infection urinaire Bronchite Infection virale Rhinite	Infection pulmonaire	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité médicamenteuse	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie Neutropénie Anémie Lymphopénie	Neutropénie fébrile Leucopénie	SHU	PTT Micro-angiopathie thrombotique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie Hyperglycémie Diminution de l'appétit	Déshydratation Hyperkaliémie Hypomagnésémie Hyponatrémie Hypercalcémie Hypocalcémie Hypophosphatémie Hyperuricémie Hypoalbuminémie	Syndrome de lyse tumorale	
Affections psychiatriques	Insomnie	Anxiété		
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses Neuropathie périphérique Céphalées	Paresthésie Hypoesthésie	Hémorragie intra-crânienne Accident vasculaire cérébral	SEPR
Affections oculaires		Cataracte Vision trouble		

<b>Classe de système d'organes MedDRA</b>	<b>Très fréquent (≥ 1/10)</b>	<b>Fréquent (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Peu fréquent (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque Fibrillation auriculaire Tachycardie Palpitations	Arrêt cardiaque Infarctus du myocarde Ischémie myocardique Diminution de la fraction d'éjection Péricardite Épanchement péricardique	
Affections vasculaires	Hypertension	Thrombose veineuse profonde Hypotension Bouffée vasomotrice	Crise hypertensive Hémorragie	Urgence hypertensive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée Toux	Embolie pulmonaire Œdème pulmonaire Épistaxis Douleur oro-pharyngée Dysphonie Sifflement respiratoire Hypertension pulmonaire	SDRA Insuffisance respiratoire aiguë Hémorragie pulmonaire Syndrome interstitiel pulmonaire Pneumopathie	
Affections gastro-intestinales	Vomissements Diarrhée Constipation Douleurs abdominales Nausées	Dyspepsie Douleur dentaire	Hémorragie gastro-intestinale Perforation gastro-intestinale	
Affections hépatobiliaires		Élévation de l'alanine aminotransférase Élévation de l'aspartate aminotransférase Gamma-glutamyltransférase augmentée Hyperbilirubinémie	Insuffisance hépatique Cholestase	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash Prurit Érythème Hyperhidrose		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgies Arthralgies Douleurs dans les extrémités Spasmes musculaires	Douleur musculo-squelettique Douleur musculo-squelettique du thorax Douleur osseuse Myalgie Faiblesse musculaire		

<b>Classe de système d'organes MedDRA</b>	<b>Très fréquent (≥ 1/10)</b>	<b>Fréquent (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Peu fréquent (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>
Affections du rein et des voies urinaires	Augmentation de la créatininémie	Insuffisance rénale aiguë Insuffisance rénale Atteinte de la fonction rénale Diminution de la clairance de la créatinine		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction à la perfusion Pyrexie Œdème périphérique Asthénie Fatigue	Douleur thoracique Douleur Réaction au site de perfusion Frissons	Défaillance multiviscérale	
Investigations		Augmentation de la protéine C réactive Augmentation de l'uricémie		

#### Description de certains effets indésirables

##### *Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde et ischémie myocardique*

Dans les études cliniques de Kyprolis, une insuffisance cardiaque a été rapportée chez environ 7 % des patients (< 5 % des patients ont présenté des événements de grade ≥ 3), un infarctus du myocarde a été rapporté chez environ 2 % des patients (< 1,5 % des patients ont présenté des événements de grade ≥ 3) et une ischémie myocardique a été rapportée chez environ 1 % des patients (< 1 % des patients ont présenté des événements de grade ≥ 3). Ces événements sont généralement survenus au début du traitement par Kyprolis (< 5 cycles). Pour la prise en charge clinique des affections cardiaques pendant le traitement par Kyprolis, voir rubrique 4.4.

##### *Dyspnée*

Une dyspnée a été rapportée chez environ 30 % des patients dans les études cliniques de Kyprolis. Dans la majorité des cas, les dyspnées ont été non graves (< 5 % des patients ont présenté des événements de grade ≥ 3), se sont résolues, ont rarement entraîné l'arrêt du traitement et sont apparues au début du traitement (< 3 cycles). Pour la prise en charge clinique de la dyspnée pendant le traitement par Kyprolis, voir rubrique 4.4.

##### *Hypertension y compris crises hypertensives*

Les crises hypertensives (urgence hypertensive) se sont produites à la suite de l'administration de Kyprolis. Certains de ces événements ont été fatals. Dans les études cliniques, les événements indésirables d'hypertension se sont produits chez environ 20 % des patients et environ 6 % des patients ont présenté des événements d'hypertension de grade ≥ 3, mais les crises hypertensives se sont produites chez < 0,5 % des patients. L'incidence des événements indésirables d'hypertension était similaire entre les patients avec ou sans antécédents médicaux d'hypertension. Pour la prise en charge clinique de l'hypertension pendant le traitement par Kyprolis, voir rubrique 4.4.



### *Thrombocytopénie*

Une thrombocytopénie a été rapportée chez environ 40 % des patients lors des études cliniques de Kyprolis et environ 20 % des patients ont présenté des événements de grade  $\geq 3$ . Kyprolis provoque une thrombocytopénie par l'inhibition de la formation des plaquettes à partir des mégacaryocytes, ce qui entraîne une thrombocytopénie cyclique classique, les nadirs plaquettaires survenant au jour 8 ou au jour 15 de chaque cycle de 28 jours, avec généralement récupération à la valeur initiale au début du cycle suivant. Pour la prise en charge clinique de la thrombocytopénie pendant le traitement par Kyprolis, voir rubrique 4.4.

### *Événements thromboemboliques veineux*

Des cas d'événements thromboemboliques veineux, notamment de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires dont l'évolution a été fatale, ont été rapportés chez des patients ayant reçu Kyprolis (voir rubrique 4.4). L'incidence globale des événements thromboemboliques veineux a été plus élevée dans les bras Kyprolis de deux études de phase 3. Dans l'étude PX-171-009, l'incidence des événements thromboemboliques veineux était de 15,3 % dans le bras KRd et de 9,0 % dans le bras Rd. Des événements thromboemboliques veineux de grade  $\geq 3$  ont été rapportés chez 5,6 % des patients dans le bras KRd et chez 3,9 % des patients dans le bras Rd. Dans l'étude 2011 003, l'incidence des événements thromboemboliques veineux était de 10,6 % dans le bras Kd et 3,1 % dans le bras bortézomib et dexaméthasone (Vd). Des événements thromboemboliques veineux de grade  $\geq 3$  ont été rapportés chez 3,0 % des patients dans le bras Kd et chez 1,5 % dans le bras Vd.

### *Insuffisance hépatique*

Des cas d'insuffisance hépatique, dont des cas d'issue fatale, ont été rapportés chez moins de 1 % des patients dans les études cliniques de Kyprolis. Pour la prise en charge clinique de l'hépatotoxicité pendant le traitement par Kyprolis, voir rubrique 4.4.

### *Neuropathie périphérique*

Dans une étude clinique randomisée, multicentrique en ouvert menée chez des patients recevant Kyprolis aux doses de 20/56 mg/m<sup>2</sup> perfusé pendant 30 minutes en association avec la dexaméthasone (Kd, n = 464) vs bortézomib et dexaméthasone (Vd, n = 465), des cas de neuropathie périphérique de grade 2 et de grades supérieurs ont été rapportés chez 6 % des patients avec un myélome multiple en rechute dans le bras Kd, comparé à 32 % dans le bras Vd.

### Autres populations particulières

#### *Patients âgés ( $\geq 75$ ans)*

Globalement, l'incidence de certains événements indésirables (y compris d'arythmie cardiaque, d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.4), de dyspnée, de leucopénie et de thrombocytopénie) rapportée dans les études cliniques sur Kyprolis a été plus élevée chez les patients de 75 ans et plus que chez les patients âgés de moins de 75 ans.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

On ne dispose pas actuellement de suffisamment d'informations pour tirer des conclusions sur la sécurité d'emploi de doses supérieures aux doses étudiées dans les essais cliniques. L'apparition subite

de frissons, d'hypotension, d'insuffisance rénale, de thrombocytopénie et de lymphopénie a été rapportée après l'administration par erreur d'une dose de 200 mg de Kyprolis.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu pour un surdosage de carfilzomib. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé, en particulier pour détecter les effets indésirables de Kyprolis répertoriés à la rubrique 4.8.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, code ATC : L01XX45

#### Mécanisme d'action

Le carfilzomib est un tétrapeptide époxycétone inhibiteur du protéasome qui se lie de façon sélective et irréversible aux sites actifs du protéasome 20S contenant une thréonine N-terminale, la particule du cœur protéolytique au sein du protéasome 26S. Le carfilzomib présente peu ou pas d'activité contre les autres classes de protéases. Le carfilzomib a des effets antiprolifératifs et proapoptotiques dans les modèles précliniques d'hémopathies malignes. Chez l'animal, le carfilzomib a inhibé l'activité du protéasome dans le sang et les tissus et retardé la croissance tumorale dans des modèles de myélome multiple. *In vitro*, le carfilzomib a présenté une neurotoxicité minimale et une réaction minimale aux protéases non protéasomales.

#### Effets pharmacodynamiques

Le carfilzomib administré par voie intraveineuse a inhibé l'activité chymotrypsin-like (CT-L), mesurée dans le sang une heure après la première dose. Les doses  $\geq 15$  mg/m<sup>2</sup> ont induit uniformément une inhibition ( $\geq 80$  %) de l'activité CT-L du protéasome. De plus, l'administration de carfilzomib à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup> a entraîné une inhibition des sous-unités LMP2 (latent membrane protein 2) et MECL 1 (multicatalytic endopeptidase complex-like 1) de l'immunoprotéasome allant respectivement de 26 % à 32 % et de 41 % à 49 %. L'inhibition du protéasome a été maintenue pendant au moins 48 heures après la première dose de carfilzomib pendant chaque semaine de traitement. L'administration en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone n'a pas modifié l'inhibition du protéasome.

A la dose la plus forte de 56 mg/m<sup>2</sup>, il y avait non seulement une inhibition plus importante des sous-unités de CT-L ( $\geq 90$  %) en comparaison à celle observée aux doses de 15 à 20 mg/m<sup>2</sup>, mais également une inhibition plus importante d'autres sous-unités du protéasome (LMP7, MECL1, et LMP2). Comparée à la dose de 15 à 20 mg/m<sup>2</sup>, la dose de 56 mg/m<sup>2</sup> a induit une augmentation approximative de l'inhibition des sous-unités LMP7, MECL1 et LMP2 respectivement de 8 %, 23 % et 34 %. Une inhibition similaire du protéasome par le carfilzomib a été obtenue avec des perfusions de 2 à 10 minutes et de 30 minutes aux deux doses testées (20 et 36 mg/m<sup>2</sup>).

#### Efficacité et sécurité clinique

*Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple en rechute – étude PX-171-009 (ASPIRE)*

La sécurité et l'efficacité de Kyprolis ont été évaluées dans une étude clinique multicentrique, randomisée en ouvert, menée chez 792 patients présentant un myélome multiple en rechute. Cette étude visait à évaluer l'association de Kyprolis avec le lénalidomide et la dexaméthasone vs lénalidomide et dexaméthasone seuls chez les patients randomisés selon un rapport 1:1.

Cette étude a évalué Kyprolis à une dose initiale de 20 mg/m<sup>2</sup>, augmentée à 27 mg/m<sup>2</sup> au jour 8 du cycle 1, administré deux fois par semaine pendant 3 des 4 semaines en perfusion intraveineuse de 10

minutes. Le traitement par Kyprolis était administré au maximum pendant 18 cycles à moins que le traitement soit arrêté prématurément à cause d'une progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. L'administration de lénalidomide et de dexaméthasone pouvait être continuée jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Les patients présentant l'un des critères suivants n'étaient pas inclus dans l'étude : clairance de la créatinine < 50 mL/min, insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV de la NYHA ou infarctus du myocarde au cours des 4 mois précédents, progression de la maladie au cours du traitement comprenant du bortézomib, ou progression au cours des 3 premiers mois de l'instauration du traitement par le lénalidomide et la dexaméthasone, ou progression à tout moment au cours du traitement par le lénalidomide et la dexaméthasone s'il s'agissait de la ligne de traitement la plus récente du patient. Les critères d'éligibilité de l'étude ont permis qu'un petit nombre de patients atteints de myélome réfractaire au bortézomib (n = 118) ou au lénalidomide (n = 57) soient inclus. Les patients recrutés étaient définis comme réfractaires à un traitement s'ils répondaient à l'un des 3 critères suivants : non répondeur (< réponse minimale) à l'un des traitements, progression au cours d'un des traitements ou progression au cours des 60 jours suivant l'arrêt d'un des traitements. Cette étude n'a pas évalué le rapport bénéfice/risque dans une population plus large de patients réfractaires.

Le statut de la maladie et les autres caractéristiques initiales étaient bien équilibrés entre les deux bras, y compris l'âge (64 ans, intervalle 31-91 ans), le sexe (56 % hommes), l'indice de performance ECOG (48 % avec un indice de performance de 1), les mutations génétiques à haut risque, constituées des sous-types génétiques t(4 ;14), t(14 ;16), ou de délétions chromosomiques 17p dans ≥ 60 % des plasmocytes (13 %), mutations cytogénétiques à risque non établi, qui incluaient des patients avec des résultats non collectés ou non analysés (47 %) et le stade III de la maladie (ISS) au début de l'étude (20 %). Les patients avaient reçu 1 à 3 lignes de traitement préalables (médiane de 2), y compris un traitement préalable par le bortézomib (66 %), le thalidomide (44 %) et le lénalidomide (20 %).

Les résultats de l'étude PX-171-009 sont résumés dans le tableau 6 et les figures 1 et 2.

**Tableau 6. Synthèse de l'analyse d'efficacité dans le myélome multiple en rechute – étude PX-171-009**

	<b>Traitement en association KRd</b>	
	<b>Bras KRd<sup>a</sup></b> <b>(N = 396)</b>	<b>Bras Rd<sup>a</sup></b> <b>(N = 396)</b>
SSP médiane, mois (IC à 95 %)	26,3 (23,3 ; 30,5)	17,6 (15,0 ; 20,6)
HR (IC à 95 %) ; valeur p unilatérale <sup>b</sup>	0,69 (0,57 ; 0,83) ; < 0,0001	
SG médiane, mois (IC à 95 %)	NE (NE ; NE)	NE (32,1 ; NE)
HR (IC à 95 %) ; valeur p unilatérale <sup>c</sup>	0,79 (0,63 ; 0,99) ; 0,0182	
TRG n (%)	345 (87,1)	264 (66,7)
RCs	56 (14,1)	17 (4,3)
RC	70 (17,7)	20 (5,1)
TBRP	151 (38,1)	123 (31,1)
RP	68 (17,2)	104 (26,3)
IC à 95 % du TRG	83,4 ; 90,3	61,8 ; 71,3
valeur p unilatérale <sup>c</sup>	< 0,0001	

KRd = Kyprolis, lénalidomide et dexaméthasone ; Rd = lénalidomide et dexaméthasone ; SSP = survie sans progression ; HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance ; SG = survie globale ; TRG = taux de réponse globale ; NE = non estimable ; RCs = réponse complète stringente ; RC = réponse complète ; TBRP = très bonne réponse partielle ; RP = réponse partielle ; IMWG = international myeloma working group ; EBMT = European Society for Blood and Marrow Transplantation

<sup>a</sup> Déterminé par un Comité d'évaluation indépendant selon les critères de réponse objective standards IMWG/EBMT

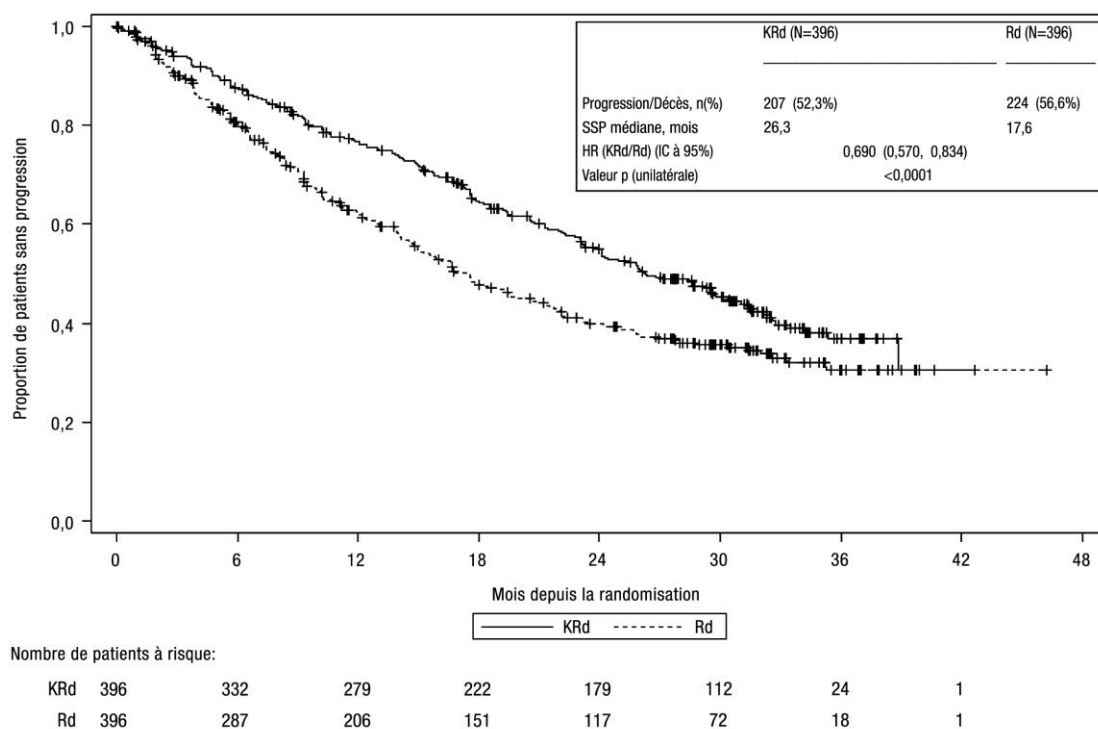
<sup>b</sup> Statistiquement significatif

<sup>c</sup> Dans l'analyse intermédiaire de la SG, la limite de SG pour l'arrêt prématuré de l'étude définie par le protocole n'a pas été atteinte (p = 0,0051) ; par conséquent, du fait de la nature hiérarchique du plan expérimental, toutes les valeurs p ne sont présentées qu'à des fins descriptives

Une amélioration de la survie sans progression (SSP) a été observée chez les patients du bras Kyprolis, lénalidomide et dexaméthasone (KRd) par rapport aux patients du bras lénalidomide et dexaméthasone (Rd), (HR = 0,69, valeur p unilatérale < 0,0001), ce qui représente une amélioration de 45 % de la SSP ou une réduction de 31 % du risque en termes de SSP déterminée par un Comité d'évaluation indépendant (CEI) selon les critères de réponse objective standard de l'International Myeloma Working Group (IMWG)/European Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

Le bénéfice du traitement par KRd en termes de SSP a été observé uniformément dans tous les sous-groupes, incluant les patients âgés  $\geq 75$  ans (n = 96), les patients porteurs de mutations génétiques à haut risque (n = 100) ou de risque non établi (n = 375), et les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et < 50 mL/min (n = 56) à l'initiation du traitement.

**Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans le myélome multiple en rechute<sup>a</sup>**



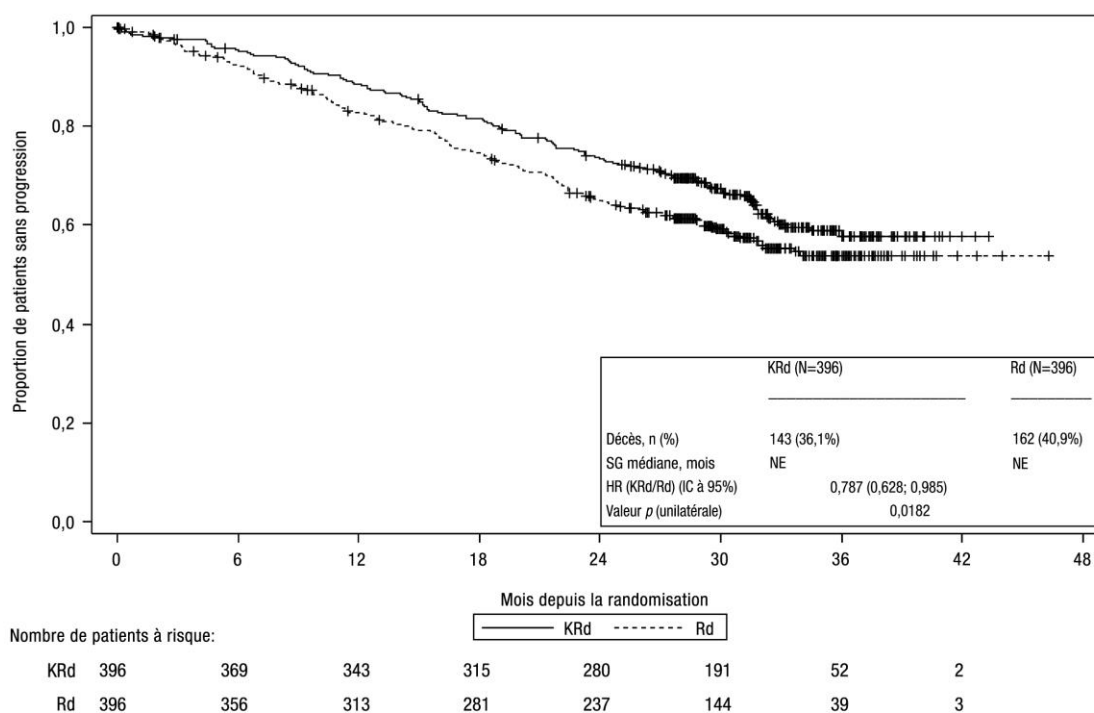
KRd = Kyprolis, lénalidomide et dexaméthasone ; Rd = lénalidomide, dexaméthasone ; SSP = survie sans progression ; HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance ; IMWG = International Myeloma Working Group ; EBMT = European blood and marrow transplantation

Remarque : les résultats en termes de réponse et de progression de la maladie ont été déterminés selon les critères de réponse objective standard IMWG/EBMT.

<sup>a</sup> Étude PX-171-009

Le taux de survie sans événement à 24 mois selon la méthode de Kaplan-Meier était de 73,3 % (IC à 95 % : 68,6 % ; 77,5 %) dans le bras KRd et de 65,0 % (IC à 95 % : 59,9 % ; 69,5 %) dans le bras Rd.

**Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (analyse intermédiaire) dans le myélome multiple en rechute<sup>a</sup>**



KRd = Kyprolis, lénalidomide et dexaméthasone ; Rd = lénalidomide et dexaméthasone ; SG = survie globale ; NE = non estimable ; HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance

Remarque : dans l'analyse intermédiaire de la SG, la limite de SG pour l'arrêt prématuré de l'étude définie par le protocole n'a pas été atteinte (p = 0,0051).

<sup>a</sup> Étude PX-171-009

Les patients traités par KRd ont présenté une amélioration de l'état de santé général, avec des scores d'état de santé général/qualité de vie (QdV) pendant 18 cycles de traitement plus élevés que chez les patients traités par Rd (valeur p unilatérale = 0,0001 non ajustée pour la multiplicité), mesurés à l'aide du questionnaire EORTC QLQC30, un outil validé dans le myélome multiple. Les valeurs p pour le TRG et les scores d'état de santé général/qualité de vie (QdV) sont descriptives et basées sur un plan d'ajustement pour multiplicité prédéfini.

#### *Kyprolis en association avec la dexaméthasone pour le traitement des patients présentant un myélome multiple en rechute – étude 2011-003 (ENDEAVOR)*

La sécurité et l'efficacité de Kyprolis ont été évaluées dans une étude de phase 3 multicentrique randomisée en ouvert, associant Kyprolis et dexaméthasone (Kd) vs bortézomib et dexaméthasone (Vd). Un total de 929 patients présentant un myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieures ont été inclus et randomisés (464 dans le bras Kd ; 465 dans le bras Vd).

Cette étude a évalué Kyprolis à une dose initiale de 20 mg/m<sup>2</sup>, augmentée à 56 mg/m<sup>2</sup> au jour 8 du cycle 1, administré deux fois par semaine, 3 semaines sur 4 en perfusion intraveineuse de 30 minutes jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Les patients randomisés dans le bras Vd pouvaient recevoir le bortézomib par voie intraveineuse (n = 108) ou par voie sous-cutanée (n = 357). Les patients qui présentaient les caractéristiques suivantes étaient exclus de l'essai : clairance de la créatinine < 15 mL/min, insuffisance cardiaque congestive de classe III à IV de la NYHA, infarctus du myocarde au cours des 4 mois précédents, ou fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 40 %. Les critères d'éligibilité de l'étude ont permis l'inclusion de patients précédemment traités par carfilzomib (n = 3) ou par bortézomib (n = 502) à la

condition que ces patients aient présenté au moins une réponse partielle (RP) à la thérapie inhibitrice du protéasome antérieure, que la thérapie inhibitrice du protéasome n'ait pas été interrompue à cause d'une toxicité, et aient eu une période sans traitement de 6 mois au moins depuis la dernière dose.

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion pour l'étude 2011-003 étaient bien équilibrées entre les deux bras, y compris un traitement préalable par le bortézomib (54 %), un traitement préalable par le lénalidomide (38 %), une résistance au lénalidomide (25 %), l'âge (65 ans, intervalle 30-89 ans), le sexe (51 % hommes), l'indice de performance ECOG (45 % avec un indice de performance de 1), les mutations génétiques à haut risque constituées des sous-types génétiques t(4 ;14), t(14 ;16), ou de délétion chromosomique 17p dans  $\geq 60$  % des plasmocytes (23 %), mutations génétiques à risque non établi, qui incluait des patients avec des résultats non collectés ou non analysés (9 %) et le stade III de la maladie (ISS) au début de l'étude (24%).

Les résultats de l'étude 2011-003 sont résumés dans le tableau 7.

**Tableau 7. Synthèse de l'analyse d'efficacité dans le myélome multiple en rechute étude 2011-003**

	<b>Bras Kd (N = 464)</b>	<b>Bras Vd (N = 465)</b>
SSP médiane, mois (IC 95%) <sup>a</sup>	18,7 (15,6 ; NE)	9,4 (8,4 ; 10,4)
HR (IC 95%) ; valeur de p unilatérale <sup>b</sup>	0,533 (0,44 ; 0,65) ; < 0,0001	
TRG n (%) <sup>a, c</sup>	357 (76,9)	291 (62,6)
$\geq$ RC <sup>d</sup>	58 (12,5)	29 (6,2)
$\geq$ TBRP <sup>e</sup>	252 (54,3)	133 (28,6)
IC 95% du TRG	72,8 ; 80,7	58,0 ; 67,0
Valeur de p unilatérale <sup>b</sup>	< 0,0001	

Kd = Kypolis et dexaméthasone, Vd = bortézomib et dexaméthasone ; IC = Intervalle de confiance ; NE = Non estimable ; HR = Hazard ratio, TRG = taux de réponse globale ; RC = réponse complète, TBRP = très bonne réponse partielle

<sup>a</sup> Ces critères ont été déterminés par un comité d'évaluation indépendant

<sup>b</sup> Statistiquement significatif

<sup>c</sup> La réponse globale est définie comme l'obtention de la meilleure réponse globale possible pour la RP, la TBRP, la RC ou la RCs

<sup>d</sup> Statistiquement significative, valeur de p unilatérale = 0,0005

<sup>e</sup> Statistiquement significative, valeur de p unilatérale = 0,0001

Une amélioration significative de la SSP a été observée chez les patients du bras Kd par rapport aux patients du bras Vd (HR : 0,53, IC 95 % : 0,44 ; 0,65 [valeur p < 0,0001]) (voir figure 3).

Des résultats similaires concernant la SSP ont été observés chez les patients ayant reçu un traitement préalable avec le bortézomib (HR 0,56, IC 95 % : 0,44 ; 0,73) et chez les patients n'ayant pas reçu de traitement préalable avec le bortézomib (HR 0,48, IC 95 % : 0,36 ; 0,66).

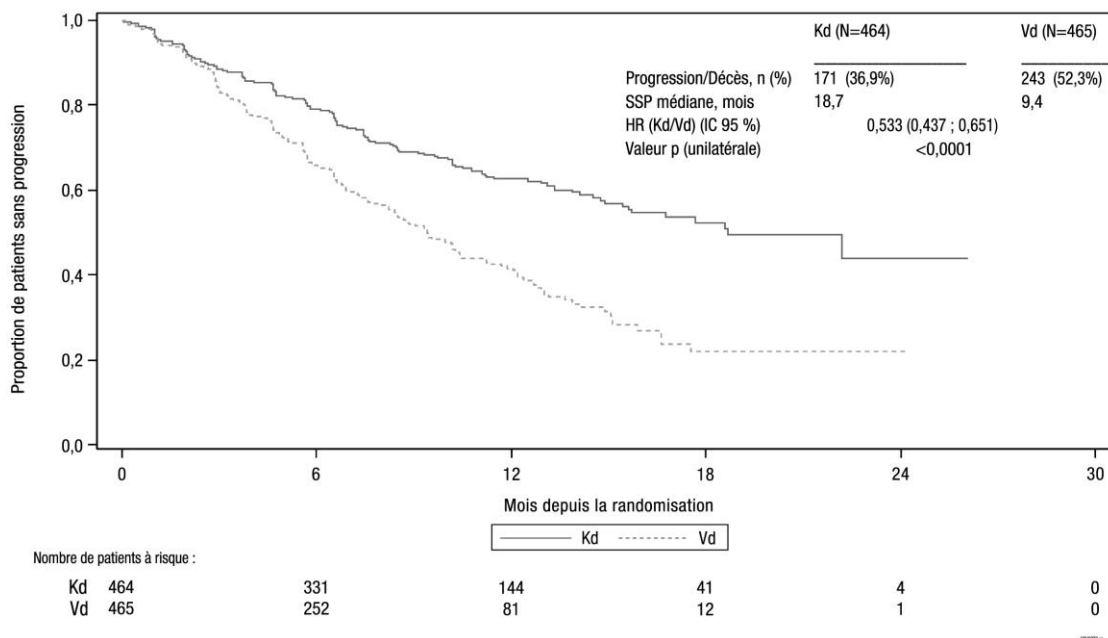
Le bénéfice du traitement par Kd en terme de SSP a été observé uniformément dans tous les sous-groupes, incluant les patients âgés  $\geq 75$  ans (n = 143), les patients porteurs de mutations génétiques à haut risque (n = 210), et les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et < 50 mL/min (n = 128) à l'initiation du traitement.

Chez les patients ayant reçu un traitement préalable par le bortézomib (54 %), la SSP médiane était 15,6 mois dans le bras Kd vs 8,1 mois dans le bras Vd (HR = 0,56, IC 95 % : 0,44 ; 0,73), le TRG était 71,2 % vs 60,3 %.

Chez les patients ayant reçu un traitement préalable par le lénalidomide (38 %), la SSP médiane était 12,9 mois dans le bras Kd vs 7,3 mois dans le bras Vd (HR = 0,69, IC 95 % : 0,52 ; 0,92), le TRG était 70,1 % vs 59,3 %. Chez les patients réfractaires au lénalidomide (25 %), la SSP médiane était 8,6 mois

dans le bras Kd vs 6,6 mois dans le bras Vd (HR = 0,80, IC 95 % : 0,57 ; 1,11), le TRG était 61,9 % vs 54,9 %.

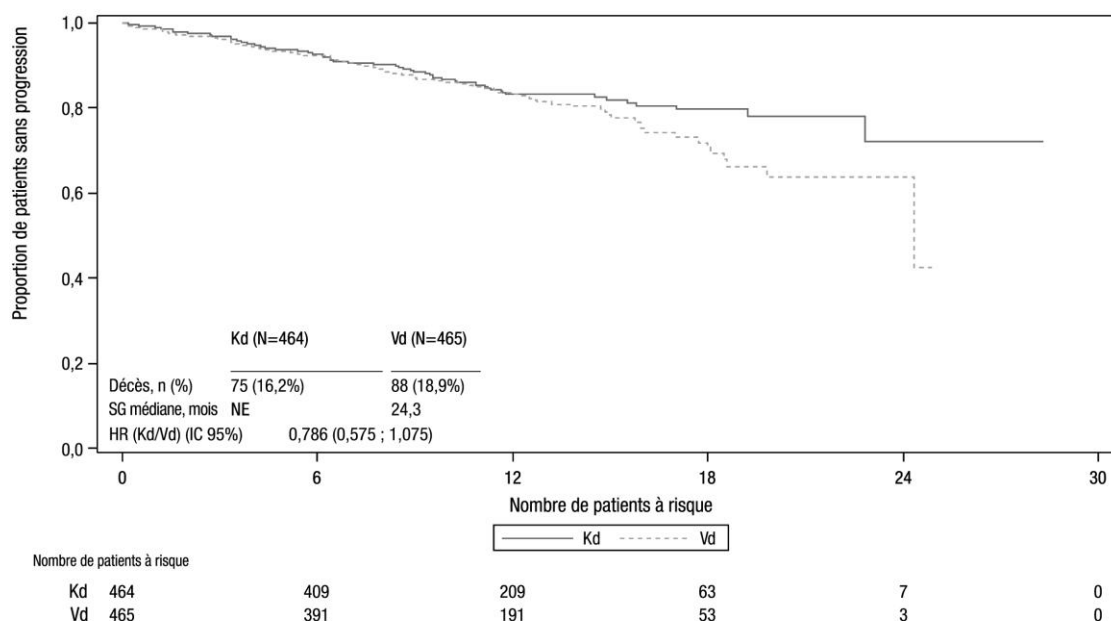
**Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par le CEI (population en intention de traiter) - étude 2011-003**



Kd = Kyprolis et dexaméthasone, Vd = bortézomib et dexaméthasone, SSP = Survie Sans Progression ; HR = Hazard Ratio, IC = Intervalle de confiance

A la date de l'analyse intermédiaire des données, 75 patients (16,2 %) dans le bras Kd et 88 patients (18,9 %) dans le bras Vd sont décédés, ce qui correspond à 33 % de l'ensemble des 496 événements nécessaires pour l'analyse finale (HR = 0,786, IC 95 % : 0,575 ; 1,075) (voir figure 4).

**Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale intermédiaire dans le myélome multiple en rechute - étude 2011-003**



Kd = Kyprolis et dexaméthasone ; Vd = bortezomib et dexaméthasone, SG = Survie Globale, NE = Non estimable, HR = hazard ratio, IC = Intervalle de confiance

#### *Kyprolis en monothérapie chez les patients présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire*

Des données cliniques supplémentaires ont été générées avec Kyprolis en monothérapie chez des patients présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire. L'étude PX-171-011 était une étude de phase III randomisée en ouvert (N = 315 ; exposition à au moins trois traitements antérieurs requise). Les patients inclus dans l'étude PX-171-011 étaient plus lourdement prétraités, avec des fonctions organiques et médullaire plus dégradées que les patients inclus dans l'étude PX-171-009. Dans l'étude PX-171-011, Kyprolis en monothérapie a été évalué par rapport à un groupe témoin (corticoïdes et cyclophosphamide). L'étude n'a pas atteint son critère d'efficacité principal consistant à démontrer la supériorité de Kyprolis en monothérapie par rapport à un groupe témoin actif en termes de survie globale (HR = 0,975 [IC à 95 % : 0,760-1,249]). L'étude PX-171-003A1 était une étude de phase II en un seul bras (N = 266 ; exposition à au moins deux traitements antérieurs requise), qui a atteint son critère d'efficacité principal de taux de réponse objective évalué par CEI (22,9 %).

#### *Électrophysiologie cardiaque*

Une évaluation de l'impact éventuel du carfilzomib sur la fonction cardiaque a été réalisée par l'analyse centralisée en aveugle de tracés ECG tripliqués chez 154 patients atteints de pathologies malignes avancées, incluant des cas de myélomes multiples. L'effet du carfilzomib sur la repolarisation cardiaque, mesuré par l'intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia (QTcF) et l'analyse de la relation concentration-QTc, n'a mis en évidence aucune relation effet-dose. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC), en test unilatéral, de l'effet attendu sur le QTcF à la concentration maximale  $C_{max}$  était 4,8 msec. Avec la correction de Bazett (intervalle QTcB), la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC), en test unilatéral, de l'effet attendu sur le QTcB à  $C_{max}$  était de 5,9 msec.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Kyprolis dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans



l'indication de myélome multiple (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration par perfusion intraveineuse de 2 à 10 minutes d'une dose de 27 mg/m<sup>2</sup>, la C<sub>max</sub> et l'ASC étaient respectivement de 4 232 ng/mL et 379 ng•hr/mL. Après administration de doses répétées de 15 et 20 mg/m<sup>2</sup> de Kyprolis, l'exposition systémique (ASC) et la demi-vie étaient comparables aux jours 1 et 15 ou 16 du cycle 1, ce qui semble indiquer qu'il n'y a pas d'accumulation systémique du carfilzomib. Aux doses de 20 à 56 mg/m<sup>2</sup>, l'exposition augmente de façon dose-proportionnelle.

Après une perfusion de 30 minutes, la demi-vie et l'ASC étaient similaires, tandis que la C<sub>max</sub> était 2 à 3 fois plus faible comparées à celles observées après une perfusion de 2 à 10 minutes pour une dose identique. Après une perfusion de 30 minutes d'une dose de 56 mg/m<sup>2</sup>, l'ASC (948 ng•hr/mL) était environ 2,5 fois supérieure à celle observée pour une dose de 27 mg/m<sup>2</sup>, tandis que la C<sub>max</sub> (2 079 ng/mL) était plus faible comparée à celle obtenue à la dose de 27 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 2 à 10 minutes.

### Distribution

Après administration d'une dose de 20 mg/m<sup>2</sup> de carfilzomib, le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est de 28 litres. *In vitro*, la liaison du carfilzomib aux protéines plasmatiques humaines est en moyenne de 97 % dans l'intervalle de concentrations de 0,4 à 4 micromoles.

### Biotransformation

Le carfilzomib est rapidement et fortement métabolisé. Les principaux métabolites mesurés dans l'urine et le plasma humains et formés *in vitro* dans les hépatocytes humains sont des fragments peptidiques et le groupement diol du carfilzomib, ce qui semble indiquer que le clivage par une peptidase et l'hydrolyse de l'époxyde sont les principales voies métaboliques. Les isoenzymes du cytochrome P450 ont un rôle mineur dans le métabolisme global du carfilzomib. Les métabolites n'ont pas d'activité biologique connue.

### Élimination

Après administration par voie intraveineuse de doses  $\geq 15$  mg/m<sup>2</sup>, le carfilzomib est éliminé rapidement de la circulation systémique, avec une demi-vie  $\leq 1$  heure le jour 1 du cycle 1. La clairance systémique est de 151 à 263 litres/heure et très supérieure au débit sanguin hépatique, ce qui semble indiquer que le carfilzomib est éliminé en grande partie par voie extra-hépatique. Le carfilzomib est éliminé essentiellement par métabolisme puis par excrétion de ses métabolites dans les urines.

### Populations particulières

Les analyses des données de pharmacocinétique de population indiquent que l'âge, le sexe ou l'origine ethnique n'ont pas d'effets sur la pharmacocinétique du carfilzomib.

### Insuffisance hépatique

Une étude de pharmacocinétique évaluant 33 patients atteints de tumeurs progressives avancées ou en rechute (tumeurs solides ; n = 31 ou hémopathies malignes ; n = 2) ayant une fonction hépatique normale (bilirubine  $\leq$  limite supérieure à la normale [LSN] ; aspartate aminotransférase [ASAT]  $\leq$  LSN, n = 10), une insuffisance hépatique légère (bilirubine  $> 1-1,5$  x LSN ou ASAT  $>$  LSN, mais bilirubine  $\leq$  LSN, n = 14), ou une insuffisance hépatique modérée (bilirubine  $> 1,5-3$  x LSN, toute valeur d'ASAT, n = 9). La pharmacocinétique de carfilzomib n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine  $> 3$  x LSN et toute valeur d'ASAT). Kyprolis, en

monothérapie, a été administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes aux doses de 20 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 2 et de 27 mg/m<sup>2</sup> les jours 8, 9, 15 et 16 du cycle 1. S'il est toléré, les patients reçoivent une dose de 56 mg/m<sup>2</sup> au cycle 2. Le statut de la fonction hépatique avant traitement n'a pas un effet notable sur l'exposition systémique totale (ASC<sub>24h</sub>) suite à une administration unique ou répétée de carfilzomib (les ratios de la moyenne géométrique de l'ASC<sub>24h</sub> pour la dose de 27 mg/m<sup>2</sup> au jour 16 du cycle 1 pour les insuffisances légères ou modérées par rapport à une fonction hépatique normale ont été de 144,4 % et 126,1 %, respectivement, et à la dose de 56 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 du cycle 2 de 144,7 % et 121,1 %). Cependant, chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée à l'initiation du traitement, tous atteints d'une tumeur solide, l'incidence d'anomalies de la fonction hépatique, d'événements indésirables de grade  $\geq 3$  et d'événements indésirables graves a été plus élevée par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2).

### Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du carfilzomib a été étudiée lors de deux études dédiées à l'insuffisance rénale.

La première étude a été menée chez 50 patients atteints de myélome multiple ayant une fonction rénale normale (ClCr > 80 mL/min, n = 12), une insuffisance rénale légère (ClCr 50-80 mL/min, n = 12), une insuffisance rénale modérée (ClCr 30-49 mL/min, n = 10), et une insuffisance sévère (ClCr < 30 mL/min, n = 8), et chez des patients dialysés (n = 8). Kyprolis, en monothérapie, a été administré par voie intraveineuse de 2 à 10 minutes à des doses allant jusqu'à 20 mg/m<sup>2</sup>. Les données de pharmacocinétique ont été obtenues chez des patients traités à des doses de 15 mg/m<sup>2</sup> durant le cycle 1 et de 20 mg/m<sup>2</sup> durant le cycle 2. La deuxième étude a été menée chez 23 patients atteints de myélome multiple en rechute présentant une clairance de la créatinine  $\geq 75$  mL/min (n = 13) et chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse (n = 10). Les données de pharmacocinétique ont été obtenues chez des patients traités à une dose de 27 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 30 minutes au jour 16 du cycle 1 et à une dose de 56 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 du cycle 2.

Les résultats de ces deux études ont montré que le statut de la fonction rénale n'a pas d'effet notable sur l'exposition au carfilzomib suite à une administration unique ou répétée. Le ratio de la moyenne géométrique de l'ASC<sub>24h</sub> pour la dose de 15 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 du cycle 1 pour les insuffisances rénales légères, modérées et sévères et pour les dialyses par rapport à une fonction rénale normale a été de 124,36 %, 111,07 %, 84,73 % et 121,72 % respectivement. Le ratio de la moyenne géométrique de l'ASC<sub>24h</sub> pour la dose de 27 mg/m<sup>2</sup> au jour 16 du cycle 1 et la dose de 56 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 du cycle 2 pour une IRT versus une fonction rénale normale était de 139,72 % et 132,75 % respectivement. Lors de la première étude, la concentration du métabolite M14, fragment peptidique et métabolite circulant le plus abondant, était respectivement augmentée de 2 et 3 fois chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère, et de 7 fois chez les patients nécessitant une dialyse (en fonction de l'ASC<sub>24h</sub>). Lors de la seconde étude, l'exposition à M14 était environ 4 fois plus importante chez les sujets présentant une IRT que chez les sujets ayant une fonction rénale normale. Ce métabolite n'a pas d'activité biologique connue. Les événements indésirables graves liés à la détérioration de la fonction rénale ont été plus fréquents chez les sujets présentant une dysfonction rénale à l'initiation (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Le carfilzomib a été clastogène dans le test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur lymphocytes de sang périphérique. Il n'a pas été mutagène dans le test de mutation inverse sur bactéries *in vitro* (test d'Ames) et n'a pas été clastogène dans l'essai des micronoyaux sur moelle osseuse de souris *in vivo*.

Après administration intraveineuse en bolus d'une dose unique de 3 mg/kg de carfilzomib chez le singe (ce qui correspond à 36 mg/m<sup>2</sup> et est similaire à la dose de 27 mg/m<sup>2</sup> de SC recommandée chez l'homme), une hypotension, une augmentation de la fréquence cardiaque et une augmentation des taux sériques de troponine T ont été observées. L'administration intraveineuse en bolus de doses répétées de carfilzomib  $\geq 2$  mg/kg chez le rat et de 2 mg/kg chez le singe selon des schémas posologiques comparables à ceux utilisés en clinique a entraîné une mortalité qui était due à des toxicités cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, fibrose cardiaque, épanchement péricardique, hémorragie

péricardique/dégénérescence cardiaque), gastro-intestinales (nécrose/hémorragie), rénales (glomérulopathie, nécrose tubulaire, insuffisance rénale) et pulmonaires (hémorragie/inflammation). La dose de 2 mg/kg chez le rat représente environ la moitié de la dose de 27 mg/m<sup>2</sup> de SC recommandée chez l'homme. L'administration d'une dose de 0,5 mg/kg, dose la plus forte n'induisant pas de toxicité grave chez le singe, a provoqué une inflammation interstitielle des reins ainsi qu'une légère glomérulopathie et une légère inflammation cardiaque. Ces résultats ont été observés à la dose de 6 mg/m<sup>2</sup>, dose inférieure à celle de 27 mg/m<sup>2</sup> recommandée chez l'homme.

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée avec le carfilzomib. Aucun effet sur les tissus des organes reproducteurs n'a été observé pendant les études de toxicités à doses répétées d'une durée de 28 jours chez le rat et le singe ou les études de toxicité chronique de 6 mois chez le rat et de 9 mois chez le singe. Chez des lapines gestantes, le carfilzomib a provoqué une toxicité embryonnaire et fœtale à des doses inférieures à la dose recommandée chez l'homme. Chez des rates gestantes, le carfilzomib administré pendant la période d'organogenèse n'a pas été tératogène à des doses allant jusqu'à 2 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ la moitié de la dose de 27 mg/m<sup>2</sup> de SC recommandée chez l'homme.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Bétadex sulfobutyl éther de sodium  
Acide citrique anhydre (E330)  
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Kyprolis poudre pour solution pour perfusion ne doit pas être mélangé à une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

### **6.3 Durée de conservation**

#### Flacon de poudre

3 ans.

#### Solution reconstituée

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée en flacon, seringue ou poche intraveineuse, a été démontrée pendant 24 heures à 2 °C – 8 °C ou pendant 4 heures à 25 °C. Le délai entre la reconstitution et l'administration ne doit pas dépasser 24 heures.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).  
Ne pas congeler.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

### Kyprolis 10 mg poudre pour solution pour perfusion

Flacon de 10 mL en verre transparent de type I, fermé avec un bouchon en élastomère fluoropolymère laminé et une capsule en aluminium munie d'un opercule de type flip-off en plastique bleu clair.

### Kyprolis 30 mg poudre pour solution pour perfusion

Flacon de 30 mL en verre transparent de type I, fermé avec un bouchon en élastomère fluoropolymère laminé et une capsule en aluminium munie d'un opercule de type flip-off en plastique orange.

### Kyprolis 60 mg poudre pour solution pour infusion

Flacon de 50 mL en verre transparent de type I, fermé avec un bouchon en élastomère fluoropolymère laminé et une capsule en aluminium munie d'un opercule de type flip-off en plastique violet.

Boîte contenant un flacon.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

### Reconstitution et préparation pour administration intraveineuse

Les flacons de Kyprolis ne contiennent pas d'agent conservateur antimicrobien et sont à usage unique. Des techniques aseptiques correctes doivent être utilisées.

La solution reconstituée contient du carfilzomib à une concentration de 2 mg/mL. Avant la reconstitution, lire l'intégralité des instructions pour la préparation.

1. Sortir le flacon du réfrigérateur immédiatement avant utilisation.
2. Calculer la dose (mg/m<sup>2</sup>) et le nombre de flacons de Kyprolis nécessaires en fonction de la SC initiale du patient. Les patients dont la SC est supérieure à 2,2 m<sup>2</sup> doivent recevoir une dose basée sur une SC de 2,2 m<sup>2</sup>. Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose en cas de modifications du poids ≤ 20 %.
3. Utiliser uniquement une aiguille de 21G ou plus (0,8 mm ou aiguille de diamètre externe inférieur) afin de reconstituer chaque flacon, en conditions aseptiques, en injectant lentement 5 mL (pour le flacon de 10 mg), 15 mL (pour le flacon de 30 mg) ou 29 mL (pour le flacon de 60 mg) d'eau stérile pour préparations injectables à travers le bouchon et en dirigeant le liquide sur LA PAROI INTERNE DU FLACON afin de limiter la formation de mousse.
4. Faire tourner doucement et/ou retourner le flacon lentement pendant environ une minute ou jusqu'à dissolution complète. NE PAS AGITER. En cas de formation de mousse, laisser reposer la solution dans le flacon jusqu'à ce que la mousse disparaisse (environ 5 minutes) et que la solution soit limpide.
5. Avant l'administration, examiner la solution pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. Le médicament reconstitué doit se présenter sous forme de solution limpide incolore à légèrement jaune ; il ne doit pas être administré si des particules ou une coloration anormale sont observées.
6. Éliminer toute solution restant dans le flacon.
7. De façon optionnelle, Kyprolis peut être administré dans une poche intraveineuse.
8. En cas d'administration dans une poche intraveineuse, utiliser uniquement une aiguille de 21G ou plus (0,8 mm ou aiguille de diamètre externe inférieur) afin de prélever du flacon la dose

calculée et la diluer dans une poche intraveineuse de 50 ou 100 mL contenant une solution injectable de glucose à 5 %.

### Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Pays-Bas

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 19 novembre 2015

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Pays-Bas

Amgen Technology Ireland  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**



## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kyprolis 10 mg poudre pour solution pour perfusion  
carfilzomib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 10 mg de carfilzomib.  
Après reconstitution, 1 mL de solution contient 2 mg de carfilzomib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : Bétadex sulfobutyl éther de sodium, acide citrique anhydre (E330), hydroxyde de sodium.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution pour perfusion.  
1 flacon.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.  
À usage unique.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Éliminer tout produit non utilisé conformément à la réglementation en vigueur.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1060/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE- DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kyprolis 10 mg poudre pour solution pour perfusion  
carfilzomib  
IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

10 mg

**6. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kyprolis 30 mg poudre pour solution pour perfusion  
carfilzomib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 30 mg de carfilzomib.  
Après reconstitution, 1 mL de solution contient 2 mg de carfilzomib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : Bétadex sulfobutyl éther de sodium, acide citrique anhydre (E330), hydroxyde de sodium.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution pour perfusion.  
1 flacon.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.  
À usage unique.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Éliminer tout produit non utilisé conformément à la réglementation en vigueur.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1060/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE- DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kyprolis 30 mg poudre pour solution pour perfusion  
carfilzomib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 30 mg de carfilzomib.  
Après reconstitution, 1 mL de solution contient 2 mg de carfilzomib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Bétadex sulfobutyl éther de sodium, acide citrique anhydre (E330), hydroxyde de sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution pour perfusion.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.  
À usage unique.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Éliminer toute solution non utilisée conformément à la réglementation en vigueur.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1060/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kyprolis 60 mg poudre pour solution pour perfusion  
carfilzomib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 60 mg de carfilzomib.  
Après reconstitution, 1 mL de solution contient 2 mg de carfilzomib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : Bétadex sulfobutyl éther de sodium, acide citrique anhydre (E330), hydroxyde de sodium.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution pour perfusion.  
1 flacon.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.  
À usage unique.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Éliminer tout produit non utilisé conformément à la réglementation en vigueur.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1060/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant sur l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kyprolis 60 mg poudre pour solution pour perfusion  
carfilzomib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 60 mg de carfilzomib.  
Après reconstitution, 1 mL de solution contient 2 mg de carfilzomib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Bétadex sulfobutyl éther de sodium, acide citrique anhydre (E330), hydroxyde de sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution pour perfusion.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.  
À usage unique.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Éliminer toute solution non utilisée conformément à la réglementation en vigueur.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1060/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

**Kyprolis 10 mg poudre pour solution pour perfusion**  
**Kyprolis 30 mg poudre pour solution pour perfusion**  
**Kyprolis 60 mg poudre pour solution pour perfusion**  
carfilzomib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Kyprolis et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kyprolis
3. Comment utiliser Kyprolis
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Kyprolis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### 1. Qu'est-ce que Kyprolis et dans quel cas est-il utilisé

Kyprolis est un médicament qui contient la substance active carfilzomib.

Le carfilzomib agit en bloquant le protéasome. Le protéasome est un élément à l'intérieur des cellules qui dégrade les protéines lorsqu'elles sont endommagées ou ne sont plus utiles. En empêchant la dégradation des protéines dans les cellules cancéreuses, Kyprolis entraîne la mort de ces dernières car elles sont susceptibles de contenir plus de protéines anormales.

Kyprolis est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'un myélome multiple qui ont déjà reçu au moins un traitement pour cette maladie. Le myélome multiple est un cancer des plasmocytes (un type de globules blancs).

Kyprolis vous sera administré avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou seulement avec la dexaméthasone. Le lénalidomide et la dexaméthasone sont d'autres médicaments utilisés dans le traitement du myélome multiple.

### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kyprolis

Votre médecin vous examinera et étudiera vos antécédents médicaux complets. Vous serez surveillé(e) étroitement pendant le traitement. Des analyses de sang seront effectuées avant le début du traitement par Kyprolis et pendant le traitement, pour vérifier que vous avez des taux suffisants de cellules sanguines et que votre foie et vos reins fonctionnent correctement. Votre médecin ou votre infirmier/ère vérifiera si vous recevez une hydratation suffisante.

Vous devez lire la notice de tous les médicaments que vous prenez en association avec Kyprolis afin de connaître les informations concernant ces médicaments.

**N'utilisez pas Kyprolis si vous êtes allergique** au carfilzomib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### **Avertissements et précautions**

**Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Kyprolis si vous présentez l'une des affections énumérées ci-dessous.** Des examens supplémentaires pourront être nécessaires pour vérifier que votre cœur, vos reins et votre foie fonctionnent correctement.

- problèmes cardiaques, incluant des antécédents de douleur thoracique (angor), crise cardiaque, battements de cœur irréguliers, ou si vous avez déjà pris un médicament pour le cœur ;
- problèmes pulmonaires, y compris des antécédents d'essoufflement au repos ou lors d'un effort (dyspnée) ;
- problèmes rénaux, y compris une insuffisance rénale, ou si vous avez déjà été dialysé(e) ;
- problèmes de foie, incluant des antécédents d'hépatite, d'accumulation de graisse dans le foie, ou si vous avez déjà été informé(e) que votre foie ne fonctionne pas correctement ;
- saignements inhabituels, incluant une tendance aux ecchymoses, aux saignements en cas de blessure, comme par exemple un temps de saignement inhabituellement long après une coupure ; ou saignements internes tels que crachats de sang, vomissements de sang, selles noires ou présence de sang rouge vif dans vos selles, ou saignement cérébral qui peut entraîner des engourdissements soudains ou une paralysie d'un côté du visage, des jambes ou des bras, des maux de tête intenses et soudains, des troubles de la vision ou des difficultés à parler ou à avaler. Ceci peut indiquer que vous avez un taux faible de plaquettes (cellules qui permettent au sang de coaguler) ;
- antécédents de caillots sanguins dans vos veines ;
- douleurs ou gonflement des jambes ou des bras (ce qui peut être un symptôme lié à des caillots sanguins dans les veines profondes des jambes ou des bras), douleur dans la poitrine ou essoufflement (ce qui peut être un symptôme lié à des caillots sanguins dans les poumons) ;
- autre maladie importante pour laquelle vous avez été hospitalisé(e) ou avez reçu un traitement.

### Affections nécessitant une vigilance

Vous devez être vigilant(e) à certains symptômes pendant le traitement par Kyprolis afin de diminuer le risque d'éventuels problèmes. Kyprolis peut aggraver certaines affections ou provoquer des effets indésirables graves, dont certains peuvent être fatals, tels que des problèmes cardiaques, pulmonaires, rénaux, un syndrome de lyse tumorale (une situation engageant le pronostic vital, due à la dégradation des cellules cancéreuses qui libèrent leur contenu dans le sang), des réactions à la perfusion de Kyprolis, des ecchymoses (bleus) ou des saignements inhabituels (incluant des saignements internes), des caillots sanguins dans vos veines, des problèmes hépatiques, certaines affections sanguines ou une affection neurologique appelée syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR). Voir « Affections nécessitant de la vigilance » à la rubrique 4.

### **Autres médicaments et Kyprolis**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut tous les médicaments obtenus sans ordonnance tels que les vitamines ou les produits à base de plantes.

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez des médicaments utilisés pour éviter une grossesse, tels que des contraceptifs oraux ou d'autres contraceptifs hormonaux, car leur utilisation pourrait s'avérer non appropriée avec Kyprolis.

## **Grossesse et allaitement**

### Pour les femmes qui prennent Kyprolis

Ne prenez pas Kyprolis si vous êtes enceinte, si pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. Le traitement par Kyprolis n'a pas été étudié chez les femmes enceintes. Pendant que vous prenez Kyprolis, et pendant 30 jours après l'arrêt du traitement, vous devez utiliser une méthode de contraception adaptée pour éviter une grossesse. Consultez votre médecin ou votre infirmier/ère pour connaître les méthodes de contraception adaptées.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par Kyprolis, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Vous ne devez pas recevoir Kyprolis si vous allaitez. On ne sait pas si Kyprolis passe dans le lait maternel chez l'être humain.

Des effets nocifs du lénalidomide sur l'enfant à naître sont attendus. Kyprolis étant administré en association avec le lénalidomide, vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse (consultez la notice du lénalidomide pour plus d'informations sur la prévention de la grossesse et parlez-en avec votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère).

### Pour les hommes qui prennent Kyprolis

Pendant que vous prenez Kyprolis, et pendant les 90 jours suivant l'arrêt du traitement, vous devez utiliser le préservatif même si votre partenaire est enceinte.

Si votre partenaire débute une grossesse lors de votre traitement par Kyprolis ou au cours des 90 jours suivant l'arrêt du traitement, veuillez en avertir immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Le traitement par Kyprolis peut provoquer une fatigue, des sensations vertigineuses, des évanouissements et/ou une chute de la tension artérielle. Cela peut diminuer votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Si vous présentez ces symptômes, vous ne devez pas conduire des véhicules ni utiliser des machines.

## **Kyprolis contient du sodium**

Ce médicament contient 0,3 mmol de sodium (7 mg de sodium) par mL de solution reconstituée. Ceci est à prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

## **3. Comment utiliser Kyprolis**

Kyprolis vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère. La dose sera calculée en fonction de votre taille et de votre poids (surface corporelle). Votre médecin ou infirmier/ère déterminera la dose de Kyprolis que vous devez recevoir.

Kyprolis sera administré par perfusion dans une veine. Cette perfusion peut durer jusqu'à 30 minutes, deux jours de suite chaque semaine pendant 3 semaines, suivies d'une semaine sans traitement.

Chaque période de 28 jours constitue un cycle de traitement. Cela signifie que vous recevrez Kyprolis les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 de chaque cycle de 28 jours. Les doses des jours 8 et 9 de chaque cycle ne seront pas administrées à partir du cycle 13 si vous êtes traité par Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone.



Dans la majorité des cas, les patients recevront le traitement tant que leur maladie s'améliore ou reste stable. Cependant, le traitement par Kyprolis pourra également être arrêté si vous présentez des effets indésirables qui ne peuvent pas être gérés.

En plus de Kyprolis, vous recevrez également soit le lénalidomide et la dexaméthasone, soit la dexaméthasone seule. Vous pourrez également recevoir d'autres médicaments.

#### **Si vous avez reçu plus de Kyprolis que vous n'auriez dû**

Puisque ce médicament vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère, il est peu probable que vous receviez une dose trop élevée. Cependant, si vous avez reçu plus de Kyprolis que vous n'auriez dû, votre médecin vous surveillera pour détecter la survenue d'effets indésirables.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre infirmier/ère.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

##### **Affections nécessitant une vigilance**

**Certains effets indésirables peuvent être graves. Informez le plus tôt possible votre médecin ou infirmier/ère** si vous présentez l'un de ces symptômes :

- douleurs dans la poitrine, essoufflement ou en cas de gonflement des pieds, qui peuvent être des symptômes de problèmes cardiaques ;
- difficultés à respirer, incluant essoufflement au repos ou lors d'un effort, ou une toux (dyspnée), respiration rapide, sensation de ne pas avoir suffisamment d'air pour respirer, respiration sifflante, ou toux, qui peuvent être des signes de toxicité pulmonaire ;
- tension artérielle très élevée, douleur vive au niveau de la poitrine, maux de tête intenses, confusion, vision trouble, nausées et vomissements ou anxiété sévère, qui peuvent être le signe d'une affection connue sous le nom de crises hypertensives ;
- essoufflement lors d'activités du quotidien ou au repos, battements du cœur irréguliers, pouls rapide, lassitude, sensations vertigineuses et évanouissements, qui peuvent être le signe d'une affection appelée hypertension pulmonaire ;
- gonflement des chevilles, des pieds ou des mains, perte d'appétit, diminution du volume des urines ou résultats d'analyses de sang anormaux, qui peuvent être des symptômes de problèmes rénaux ou d'insuffisance rénale ;
- un effet indésirable appelé syndrome de lyse tumorale, qui peut être causé par la destruction rapide des cellules tumorales et peut provoquer des battements de cœur irréguliers, une insuffisance rénale ou des résultats d'analyses de sang anormaux ;
- fièvre, frissons ou tremblements, douleurs articulaires, douleurs musculaires, flush ou gonflement du visage, faiblesse, essoufflement, tension artérielle basse, évanouissement, oppression ou douleur thoracique peuvent apparaître en réaction à la perfusion ;
- ecchymoses ou saignements inhabituels, comme par exemple un temps de saignement inhabituellement long après une coupure ; ou saignements internes tels que crachats de sang, vomissements de sang, selles noires ou présence de sang rouge vif dans vos selles ; ou saignement cérébral entraînant des engourdissements soudains ou une paralysie d'un côté du visage, des jambes ou des bras, des maux de tête intenses et soudains, des troubles de la vision ou des difficultés à parler ou à avaler ;
- douleurs ou gonflement des jambes ou des bras (ce qui peut être un symptôme lié à des caillots sanguins dans les veines profondes des jambes ou des bras), douleur dans la poitrine ou essoufflement (ce qui peut être un symptôme lié à des caillots sanguins dans les poumons) ;

- jaunissement de la peau et du blanc de l'œil (ictère), des douleurs ou un gonflement abdominaux, des nausées ou des vomissements pouvant être dus à des problèmes hépatiques, incluant une insuffisance hépatique ;
- saignements, ecchymoses (bleus), faiblesse, confusion, fièvre, nausée, vomissement et diarrhée et insuffisance rénale aiguë, qui peuvent être le signe d'une affection du sang appelée microangiopathie thrombotique ;
- maux de tête, confusion, convulsions (spasmes), perte de la vision et pression artérielle élevée (hypertension), qui peuvent être des symptômes d'une affection neurologique appelée syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR).

### **Autres effets indésirables possibles**

#### **Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus de 1 patient sur 10)**

- réactions à la perfusion ;
- infection pulmonaire grave (pneumonie) ;
- infection des voies respiratoires ;
- nez qui coule ou congestion nasale ;
- taux faible de plaquettes (thrombopénie), pouvant entraîner une tendance aux ecchymoses ou aux saignements ;
- taux faible de globules blancs pouvant diminuer la capacité de votre organisme à lutter contre les infections et être accompagné de fièvre ;
- taux faible de globules rouges (anémie) pouvant provoquer une lassitude et une fatigue ;
- modifications des résultats des analyses de sang (diminution des taux sanguins de potassium, augmentation des taux sanguins de sucre et/ou de créatinine) ;
- diminution de l'appétit ;
- difficultés pour dormir (insomnie) ;
- maux de tête ;
- engourdissement, picotements ou diminution de la sensibilité dans les mains et/ou les pieds ;
- sensations vertigineuses ;
- pression artérielle élevée (hypertension) ;
- essoufflement ;
- toux ;
- diarrhée ;
- nausées ;
- constipation ;
- vomissements ;
- douleurs abdominales ;
- dorsalgie ;
- douleurs articulaires ;
- douleurs dans les membres, les mains ou les pieds ;
- spasmes musculaires ;
- fièvre ;
- gonflement (œdème) des mains, des pieds ou des chevilles ;
- sensation de faiblesse ;
- fatigue.

#### **Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)**

- insuffisance cardiaque et problèmes cardiaques incluant des battements de cœur rapides, forts et irréguliers ;
- problèmes rénaux, y compris insuffisance rénale ;
- caillots de sang dans les veines (thrombose veineuse profonde) ;
- sensation de chaleur ;
- caillot de sang dans les poumons ;
- présence de liquide dans les poumons ;
- respiration sifflante ;

- infection grave, y compris infection du sang (sepsis) ;
- problèmes hépatiques, y compris augmentation des taux sanguins d'enzymes hépatiques ;
- syndrome pseudo-grippal (grippe) ;
- infection urinaire (infection des voies qui transportent l'urine) ;
- toux pouvant inclure une sensation d'oppression ou douleur thoracique, congestion nasale (bronchite) ;
- mal de gorge ;
- inflammation du nez et de la gorge ;
- nez qui coule ou éternuements ;
- infection virale ;
- modifications des résultats d'analyses de sang (diminution des taux sanguins de sodium, de magnésium, de protéines, de calcium ou de phosphate, augmentation des taux sanguins de calcium, d'acide urique, de potassium, de bilirubine ou de protéine C réactive) ;
- déshydratation ;
- anxiété ;
- vision trouble ;
- cataracte ;
- pression artérielle faible (hypotension) ;
- saignements de nez ;
- modification de la voix ou enrouement ;
- indigestion ;
- douleurs dentaires ;
- éruption cutanée ;
- douleurs osseuses, douleurs musculaires, douleurs dans la poitrine ;
- faiblesse musculaire ;
- courbatures ;
- démangeaisons ;
- rougeur de la peau ;
- transpiration excessive ;
- douleur ;
- frissons ;
- douleur, gonflement, irritation ou gêne à l'endroit où vous avez reçu l'injection dans votre veine.

#### **Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)**

- réaction allergique à Kyprolis ;
- défaillance multiviscérale ;
- crise cardiaque ;
- diminution de l'apport sanguin au cœur ;
- saignements dans le cerveau ;
- accident vasculaire cérébral ;
- gonflement de la paroi du cœur (péricardite), les symptômes comprennent des douleurs sous le sternum, s'étendant parfois au cou et aux épaules, parfois accompagnés de fièvre ;
- production de liquide dans la paroi du cœur (épanchement péricardique), les symptômes comprennent des douleurs thoraciques ou de pression et un essoufflement ;
- un blocage du débit biliaire depuis le foie (cholestase), qui peut entraîner des démangeaisons, un jaunissement de la peau, des urines très sombres et des selles très claires ;
- perforation du système digestif ;
- infection pulmonaire.

#### **Déclaration des effets secondaires**

**Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.** Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets secondaires indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Kyprolis**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Kyprolis sera conservé à la pharmacie.

N'utilisez pas Kyprolis après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Le médicament reconstitué doit se présenter sous forme de solution limpide incolore à légèrement jaune ; il ne doit pas être administré si des particules ou une coloration anormale sont observées.

Kyprolis est à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Kyprolis**

- La substance active est le carfilzomib. Chaque flacon contient 10 mg, 30 mg ou 60 mg de carfilzomib. Après reconstitution, 1 mL de la solution contient 2 mg de carfilzomib.
- Les autres composants sont : bétadex sulfobutyl éther de sodium, acide citrique anhydre (E330) et hydroxyde de sodium (voir rubrique 2 « Kyprolis contient du sodium »).

### **Qu'est-ce que Kyprolis et contenu de l'emballage extérieur**

Kyprolis est présenté en flacon en verre sous forme de poudre pour solution pour perfusion de couleur blanche à blanc cassé, qui doit être reconstituée (dissoute) avant utilisation. Après reconstitution, la solution est limpide et incolore ou légèrement jaune.

Chaque boîte contient un flacon.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
Pays-Bas

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
Pays-Bas

**Fabriquant :**

Amgen Technology Ireland (ADL)  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +370 5 219 7474

**България**

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Česká republika**

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

**Magyarország**

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Malte**

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Irlande**

Amgen Limited  
United Kingdom  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 33 321 13 22

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

---

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :**

**Instructions pour la reconstitution et la préparation de Kyprolis poudre pour solution pour perfusion pour administration intraveineuse**

Les flacons de Kyprolis ne contiennent pas d'agent conservateur antimicrobien et sont à usage unique. Des techniques aseptiques adaptées doivent être utilisées.

La solution reconstituée contient du carfilzomib à une concentration de 2 mg/mL. Avant la reconstitution, lire l'intégralité des instructions pour la préparation.

1. Sortir le flacon du réfrigérateur immédiatement avant utilisation.
2. Calculer la dose (mg/m<sup>2</sup>) et le nombre de flacons de Kyprolis nécessaires en fonction de la surface corporelle (SC) initiale du patient. Les patients dont la SC est supérieure à 2,2 m<sup>2</sup> doivent recevoir une dose basée sur une SC de 2,2 m<sup>2</sup>. Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose en cas de modifications du poids ≤ 20 %.
3. Utiliser uniquement une aiguille de 21G ou plus (0,8 mm ou une aiguille de diamètre externe inférieur) afin de reconstituer chaque flacon, en conditions aseptiques, en injectant lentement 5 mL (pour le flacon de 10 mg), 15 mL (pour le flacon de 30 mg) ou 29 mL (pour le flacon de 60 mg) d'eau stérile pour préparations injectables à travers le bouchon et en dirigeant le liquide sur LA PAROI INTERNE DU FLACON afin de limiter la formation de mousse.
4. Faire tourner doucement et/ou retourner le flacon lentement pendant environ une minute ou jusqu'à dissolution complète. NE PAS AGITER. En cas de formation de mousse, laisser la solution reposer dans le flacon jusqu'à ce que la mousse disparaisse (environ 5 minutes) et que la solution soit limpide.
5. Avant l'administration, examiner la solution pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. Le médicament reconstitué doit se présenter sous forme de solution limpide incolore à légèrement jaune ; il ne doit pas être administré si des particules ou une coloration anormale sont observées.
6. Éliminer toute solution restant dans le flacon.
7. De façon optionnelle, Kyprolis peut être administré dans une poche intraveineuse.
8. En cas d'administration dans une poche intraveineuse, utiliser uniquement une aiguille de 21G ou plus (0,8 mm ou aiguille de diamètre externe inférieur) afin de prélever du flacon la dose calculée et la diluer dans une poche intraveineuse de 50 ou 100 mL contenant une solution injectable de glucose à 5 %.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.