

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrKyprolis^{MD}

carfilzomib pour injection

Poudre pour solution pour perfusion intraveineuse, 10, 30 ou 60 mg par flacon

Norme reconnue

Agent antinéoplasique

Amgen Canada Inc.
6775 Financial Drive, bureau 300
Mississauga (Ontario)
L5N 0A4

Date de l'approbation initiale :
15 janvier 2016

Date de révision :
25 juillet 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 267413

© 2016-2023 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.

DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	07/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	07/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	07/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.3 Reconstitution.....	16
4.4 Administration.....	17
4.5 Dose oubliée	17
5 SURDOSAGE	17
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 17	
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	18
7.1 Populations particulières	28
7.1.1 Femmes enceintes	28
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	28
7.1.3 Enfants.....	28
7.1.4 Personnes âgées	28
8 EFFETS INDÉSIRABLES	29
8.1 Aperçu des effets indésirables	29
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	31

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	45
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	49
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	53
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	54
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	54
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	54
9.3	Interactions médicament-comportement	54
9.4	Interactions médicament-médicament	54
9.5	Interactions médicament-aliment	55
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	55
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	55
9.8	Effets du médicament sur le mode de vie	55
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	55
10.1	Mode d'action	55
10.2	Pharmacodynamie	55
10.3	Pharmacocinétique	55
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	59
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	59
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE		60
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	60
14	ESSAIS CLINIQUES	60
14.1	Essais cliniques par indication	60
15	MICROBIOLOGIE.....	82
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	82
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		86

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

KYPROLIS (carfilzomib) est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant qui ont reçu de 1 à 3 traitements antérieurs. KYPROLIS est administré dans le cadre d'un traitement d'association avec :

- la dexaméthasone seule;
- la lénalidomide et la dexaméthasone;
- le daratumumab et la dexaméthasone;
- l'isatuximab et la dexaméthasone.

L'efficacité clinique de KYPROLIS, administré en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (KRd), n'a pas été établie chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine [Cl_{cr}] < 50 mL/min). L'efficacité clinique de l'association KRd ou de l'association KYPROLIS et dexaméthasone (Kd) n'a pas été établie chez les patients dont la maladie a évolué durant un traitement antérieur par le bortézomib (voir les sections 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 14, ESSAIS CLINIQUES).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans)

L'efficacité et l'innocuité de KYPROLIS chez l'enfant n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucune différence globale quant à l'efficacité de KYPROLIS administré en association avec la dexaméthasone ou avec la lénalidomide et la dexaméthasone n'a été constatée entre les patients plus jeunes (< 65 ans) et les plus âgés (≥ 65 ans). Dans l'ensemble, la fréquence de certains événements indésirables (y compris l'insuffisance cardiaque) durant les essais cliniques a été plus élevée chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez ceux de moins de 65 ans (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

2 CONTRE-INDICATIONS

KYPROLIS est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité au médicament, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section 6, FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

KYPROLIS devrait être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'emploi des agents antinéoplasiques.

Aux doses de 56 mg/m² et de 70 mg/m², KYPROLIS doit être administré au moyen d'une perfusion de 30 minutes et à la dose de 27 mg/m², il doit être administré au moyen d'une perfusion d'au moins 10 minutes (voir les sections 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les événements indésirables suivants sont importants sur le plan clinique :

- Toxicité cardiaque (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire)
- Toxicité pulmonaire (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire)
- Insuffisance hépatique (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique)
- Microangiopathie thrombotique (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie)
- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux)
- Hémorragie (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie)
- Thrombose veineuse (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire)

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Veillez consulter les monographies de la lénalidomide, du daratumumab, de l'isatuximab et/ou de la dexaméthasone pour prendre connaissance d'autres considérations posologiques lorsque ces agents sont utilisés en association avec KYPROLIS.

Précautions relatives à l'administration

Aux doses de 56 mg/m² et de 70 mg/m², KYPROLIS doit être administré au moyen d'une perfusion de 30 minutes et à la dose de 27 mg/m², il doit être administré au moyen d'une perfusion d'au moins 10 minutes. La dose maximale de carfilzomib étudiée en perfusion de 10 minutes est de 27 mg/m². Il a été déterminé que la dose de carfilzomib de 56 mg/m² administrée au moyen d'une perfusion de 30 minutes, 2 fois par semaine, en monothérapie était la dose maximale tolérée lorsqu'elle était administrée dans le cadre du schéma deux fois par semaine. Cette dose a également été évaluée dans le cadre de l'essai clinique ENDEAVOR. Il a été déterminé que la dose de carfilzomib de 70 mg/m² administrée au moyen d'une perfusion de 30 minutes, 1 fois par semaine, en association avec la dexaméthasone, était la dose maximale tolérée lorsqu'elle était administrée dans le cadre du schéma une fois par semaine. Cette dose a également été évaluée dans le cadre de l'essai clinique ARROW.

Les flacons de KYPROLIS ne contiennent aucun agent de conservation antimicrobien et sont destinés à un usage unique. Les bonnes techniques d'asepsie doivent être respectées.

Toute portion inutilisée du médicament et tout déchet doivent être jetés conformément aux exigences locales.

Les jours où l'isatuximab et KYPROLIS sont tous deux administrés, administrer la dexaméthasone en premier, puis la perfusion d'isatuximab, puis la perfusion de KYPROLIS.

Médicaments concomitants

Il faut envisager l'administration d'un traitement antiviral prophylactique aux patients traités par KYPROLIS afin de réduire le risque de réactivation du virus varicelle-zona.

Une thromboprophylaxie est recommandée chez les patients qui prennent KYPROLIS; le choix de l'antithrombotique devrait être fondé sur l'évaluation des risques sous-jacents pour le patient et de son état clinique (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).

Teneur en sodium

Une fois ce médicament reconstitué, chaque mL contient 0,3 mmol (7 mg) de sodium, ce qui doit être pris en considération dans le cas des patients soumis à un régime restreint en sel.

Hydratation et surveillance liquidienne

Avant de commencer le premier cycle de traitement, le patient doit être adéquatement hydraté, en particulier si le risque de syndrome de lyse tumorale ou d'effets toxiques rénaux est élevé. De plus, tous les patients doivent être soumis à une surveillance visant à déceler les signes d'une surcharge liquidienne; le volume de liquide administré doit être adapté aux besoins de chaque patient. Dans le cas des patients atteints d'insuffisance cardiaque au départ ou exposés à un risque élevé d'insuffisance cardiaque, le volume liquidien total peut être ajusté en fonction de l'état clinique (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les recommandations concernant l'hydratation portent à la fois sur les liquides pris par voie orale (30 mL/kg/jour durant les 48 heures précédant le jour 1 du premier cycle) et les liquides administrés par voie intraveineuse (de 250 à 500 mL d'une solution intraveineuse appropriée avant chaque dose du premier cycle). Après l'administration de KYPROLIS, un volume additionnel de 250 à 500 mL de solution intraveineuse est perfusé au besoin. Au cours des cycles subséquents, l'hydratation orale et/ou intraveineuse est poursuivie, selon les besoins.

Lorsque KYPROLIS est administré en association avec le daratumumab par voie i.v., l'hydratation par voie orale ou i.v. n'est pas nécessaire les jours où le daratumumab est administré.

Prémédication

Administrer une prémédication à la dose recommandée de dexaméthasone par voie orale ou intraveineuse au moins 30 minutes, mais pas plus de 4 heures, avant toutes les doses de KYPROLIS afin de réduire la fréquence et la gravité des réactions liées à la perfusion.

Lorsque KYPROLIS est administré en association avec le daratumumab ou l'isatuximab, d'autres possibilités de prémédication doivent être envisagées. Veuillez consulter les monographies des produits respectifs pour obtenir plus d'information.

Insuffisance hépatique

Il faut réduire la dose initiale de carfilzomib chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir la section 4.2, Dose recommandée et modification posologique). Les taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine doivent être évalués lors de l'instauration du traitement et surveillés pendant le traitement par le carfilzomib.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour une utilisation chez les enfants (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

Posologie recommandée

Tableau 1. Renseignements posologiques sur KYPROLIS

Schéma thérapeutique	Dose initiale de KYPROLIS	Si le patient tolère le traitement, augmenter la dose de KYPROLIS le jour 8 du 1 ^{er} cycle	Durée de la perfusion de KYPROLIS ^a
KYPROLIS, lénalidomide et dexaméthasone (KRd) deux fois par semaine	20 mg/m ²	27 mg/m ²	10 minutes
KYPROLIS avec dexaméthasone (Kd), avec dexaméthasone et daratumumab (KdD) ou avec isatuximab et dexaméthasone (IsaKd) deux fois par semaine	20 mg/m ²	56 mg/m ²	30 minutes
KYPROLIS avec dexaméthasone (Kd) ^b une fois par semaine	20 mg/m ²	70 mg/m ²	30 minutes

^a La durée de perfusion demeure constante tout au long de chaque schéma thérapeutique, sans égard à d'éventuelles modifications de la dose.

^b Le schéma Kd une fois par semaine peut être une option si le patient n'est pas en mesure de suivre le schéma Kd deux fois par semaine en raison du fardeau imposé par la fréquence d'administration. Le schéma Kd à 20/70 mg/m² une fois par semaine n'a pas été comparé au schéma Kd à 20/56 mg/m² deux fois par semaine dans le cadre d'un essai clinique.

La dose est calculée en fonction de la surface corporelle initiale du patient. Les patients dont la surface corporelle est supérieure à 2,2 m² devraient recevoir la dose correspondant à une surface corporelle de 2,2 m². Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose si le poids varie de 20 % ou moins.

KYPROLIS à 20/27 mg/m² doit être administré en perfusion d'au moins 10 minutes. KYPROLIS à 20/56 mg/m² et à 20/70 mg/m² doit être administré en perfusion de 30 minutes (voir le Tableau 1). Le traitement doit se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

KYPROLIS en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (KRd)

L'administration de KYPROLIS se fait en perfusion intraveineuse 2 fois par semaine à raison de 2 journées consécutives par semaine durant 3 semaines (jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16); elle est suivie d'une période de repos de 12 jours (jours 17 à 28) durant les 12 premiers cycles de

traitement. Les doses des jours 8 et 9 de KYPROLIS sont omises à partir du treizième cycle. Chaque période de 28 jours est considérée comme un cycle de traitement.

KYPROLIS est administré à la dose initiale de 20 mg/m² les jours 1 et 2 du premier cycle. Si le patient tolère le traitement, la dose est portée à la dose cible de 27 mg/m² le jour 8 du premier cycle.

La lénalidomide est administrée à une dose de 25 mg par voie orale les jours 1 à 21 et la dexaméthasone, à une dose de 40 mg par voie orale ou i.v. les jours 1, 8, 15 et 22 du cycle de 28 jours. Dans certains cas, une réduction appropriée de la dose initiale de lénalidomide devrait être envisagée, conformément aux recommandations formulées dans la monographie de la lénalidomide, par exemple en cas d'insuffisance rénale au départ. La dexaméthasone doit être administrée entre 30 minutes et 4 heures avant la dose de KYPROLIS.

Le schéma thérapeutique est précisé au Tableau 2.

KYPROLIS en association avec la dexaméthasone (Kd)

Schéma de 20/56 mg/m² deux fois par semaine

L'administration de KYPROLIS se fait en perfusion intraveineuse 2 fois par semaine à raison de 2 journées consécutives par semaine durant 3 semaines (jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16); elle est suivie d'une période de repos de 12 jours (jours 17 à 28). Chaque période de 28 jours est considérée comme un cycle de traitement.

KYPROLIS est administré à la dose initiale de 20 mg/m² les jours 1 et 2 du premier cycle. Si le patient tolère le traitement, la dose est portée à la dose cible de 56 mg/m² le jour 8 du premier cycle. La dexaméthasone est administrée à une dose de 20 mg par voie orale ou i.v. les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 des cycles de 28 jours. La dexaméthasone doit être administrée entre 30 minutes et 4 heures avant la dose de KYPROLIS.

Le schéma thérapeutique est précisé au Tableau 3.

Schéma de 20/70 mg/m² une fois par semaine

KYPROLIS administré par perfusion i.v. une fois par semaine peut être une option si le patient n'est pas en mesure de suivre le schéma Kd deux fois par semaine en raison du fardeau imposé par la fréquence d'administration. Le schéma Kd à 20/70 mg/m² une fois par semaine n'a pas été comparé au schéma Kd à 20/56 mg/m² deux fois par semaine dans le cadre d'un essai clinique.

Dans le cadre du schéma d'administration une fois par semaine, KYPROLIS est administré par perfusion i.v. 1 fois par semaine durant 3 semaines (jours 1, 8 et 15), ce qui est suivi d'une période de repos de 13 jours (jours 16 à 28). Chaque période de 28 jours est considérée comme un cycle de traitement.

KYPROLIS est administré à la dose initiale de 20 mg/m² le jour 1 du premier cycle. Si le patient tolère le traitement, la dose est portée à la dose cible de 70 mg/m² le jour 8 du premier cycle.

La dexaméthasone est administrée à une dose de 40 mg par voie orale ou i.v. les jours 1, 8, 15 et 22. La dexaméthasone est omise le jour 22 à partir du dixième cycle. La dexaméthasone doit être administrée entre 30 minutes et 4 heures avant la dose de KYPROLIS.

Le schéma thérapeutique est précisé au Tableau 4.

KYPROLIS en association avec la dexaméthasone et le daratumumab (KdD)

Dans le cadre du schéma KdD, KYPROLIS est administré par voie i.v. au moyen d'une perfusion de 30 minutes deux fois par semaine, conformément aux précisions fournies dans le Tableau 5.

Schéma de 20/56 mg/m² en perfusion de 30 minutes deux fois par semaine

KYPROLIS est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 2 journées consécutives par semaine durant 3 semaines; s'ensuit une période de repos de 12 jours, conformément à la description du Tableau 5. Chaque période de 28 jours est considérée comme un cycle de traitement. KYPROLIS est administré à la dose initiale de 20 mg/m² les jours 1 et 2 du premier cycle. Si le patient tolère le traitement, la dose est portée à 56 mg/m² à compter du jour 8 du premier cycle. La dexaméthasone est administrée à la dose de 20 mg par voie orale ou i.v. les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16, et à la dose de 40 mg par voie orale ou i.v. le jour 22 de chaque cycle de 28 jours. La dexaméthasone est administrée de 30 minutes à 4 heures avant la dose de KYPROLIS.

Le daratumumab est administré par voie i.v. à une dose de 16 mg/kg de poids corporel; la dose est fractionnée à 8 mg/kg les jours 1 et 2 du premier cycle. La dose de 16 mg/kg est d'abord administrée 1 fois par semaine, soit les jours 8, 15 et 22 du premier cycle et les jours 1, 8, 15 et 22 du deuxième cycle, puis toutes les 2 semaines pendant 4 cycles (cycles 3 à 6), et enfin toutes les 4 semaines pour les cycles restants ou jusqu'à la progression de la maladie.

Le traitement peut se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Veuillez consulter les monographies de la dexaméthasone et du daratumumab pour obtenir plus d'information sur ces produits.

KYPROLIS en association avec l'isatuximab et la dexaméthasone (IsaKd)

Schéma de 20/56 mg/m² en perfusion de 30 minutes deux fois par semaine

KYPROLIS est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 de chaque cycle de 28 jours, en association avec l'isatuximab et la dexaméthasone, conformément à la description du Tableau 6, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. La dose initiale recommandée de KYPROLIS est de 20 mg/m² les jours 1 et 2 du premier cycle. Si le patient tolère le traitement, la dose est portée à 56 mg/m² à compter du jour 8 du premier cycle.

Veuillez consulter les monographies de l'isatuximab et de la dexaméthasone pour obtenir plus d'information sur ces produits.

Tableau 2. KYPROLIS deux fois par semaine (perfusion de 10 minutes) en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (KRd)

	1 ^{er} cycle										
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4	
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 - 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 - 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 - 21	Jour 22	Jours 23 - 28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexaméthasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lénalidomide	25 mg par jour les jours 1 à 21									-	-
	Du 2 ^e au 12 ^e cycle										
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4	
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 - 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 - 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 - 21	Jour 22	Jours 23 - 28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexaméthasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lénalidomide	25 mg par jour les jours 1 à 21									-	-
	À partir du 13 ^e cycle ^a										
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4	
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 - 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 - 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 - 21	Jour 22	Jours 23 - 28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexaméthasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lénalidomide	25 mg par jour les jours 1 à 21									-	-

^a KYPROLIS est administré jusqu'au 18^e cycle; l'administration de la lénalidomide et de la dexaméthasone se poursuit par la suite.

Tableau 3. KYPROLIS deux fois par semaine (perfusion de 30 minutes) en association avec la dexaméthasone (Kd)

	1 ^{er} cycle											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3-7	Jour 8	Jour 9	Jours 10-14	Jour 15	Jour 16	Jours 17-21	Jour 22	Jour 23	Jours 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexaméthasone (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	À partir du 2 ^e cycle											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3-7	Jour 8	Jour 9	Jours 10-14	Jour 15	Jour 16	Jours 17-21	Jour 22	Jour 23	Jours 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexaméthasone (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

Tableau 4. KYPROLIS une fois par semaine (perfusion de 30 minutes) en association avec la dexaméthasone (Kd)

	1 ^{er} cycle											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3-7	Jour 8	Jour 9	Jours 10-14	Jour 15	Jour 16	Jours 17-21	Jour 22	Jour 23	Jours 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexaméthasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Cycles 2 à 9											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3-7	Jour 8	Jour 9	Jours 10-14	Jour 15	Jour 16	Jours 17-21	Jour 22	Jour 23	Jours 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexaméthasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	À partir 10 ^e cycle											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3-7	Jour 8	Jour 9	Jours 10-14	Jour 15	Jour 16	Jours 17-21	Jour 22	Jour 23	Jours 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexaméthasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-

Tableau 5. KYPROLIS deux fois par semaine (perfusion de 30 minutes) en association avec la dexaméthasone et le daratumumab (KdD)

	1 ^{er} cycle											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3-7	Jour 8	Jour 9	Jours 10-14	Jour 15	Jour 16	Jours 17-21	Jour 22	Jour 23	Jours 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexaméthasone (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	2 ^e cycle											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3-7	Jour 8	Jour 9	Jours 10-14	Jour 15	Jour 16	Jours 17-21	Jour 22	Jour 23	Jours 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexaméthasone (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Du 3 ^e au 6 ^e cycle											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3-7	Jour 8	Jour 9	Jours 10-14	Jour 15	Jour 16	Jours 17-21	Jour 22	Jour 23	Jours 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexaméthasone (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	À partir du 7 ^e cycle											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3-7	Jour 8	Jour 9	Jours 10-14	Jour 15	Jour 16	Jours 17-21	Jour 22	Jour 23	Jours 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexaméthasone (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* Chez les patients de plus de 75 ans, une dose de 20 mg de dexaméthasone est administrée chaque semaine par voie orale ou i.v. après la première semaine.

Tableau 6. KYPROLIS deux fois par semaine (perfusion de 30 minutes) en association avec l'isatuximab et la dexaméthasone (IsaKd)

	1 ^{er} cycle											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3-7	Jour 8	Jour 9	Jours 10-14	Jour 15	Jour 16	Jours 17-21	Jour 22	Jour 23	Jours 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Isatuximab (mg/kg)	10	-	-	10	-	-	10	-	-	10	-	-
Dexaméthasone (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	À partir du 2 ^e cycle											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3-7	Jour 8	Jour 9	Jours 10-14	Jour 15	Jour 16	Jours 17-21	Jour 22	Jour 23	Jours 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Isatuximab (mg/kg)	10	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-
Dexaméthasone (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

Modifications posologiques recommandées

Insuffisance hépatique

Réduire la dose de KYPROLIS de 25 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée au début du traitement. Aucune recommandation ne peut être émise en ce qui concerne la posologie de KYPROLIS chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave au début du traitement (voir la section 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique).

Insuffisance rénale

Aucune modification de la posologie de KYPROLIS n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale au début du traitement (voir la section 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

Modifications posologiques en cas d'effets indésirables

La dose est modifiée selon les effets toxiques qui se manifestent. La conduite recommandée et les modifications de la dose sont présentées au Tableau 7. Les paliers de réduction de la dose de KYPROLIS sont présentés au Tableau 8.

Tableau 7. Modifications de la dose durant le traitement par KYPROLIS

Effets toxiques hématologiques	Conduite recommandée
<ul style="list-style-type: none"> • Nombre absolu de neutrophiles (NAN) < $0,5 \times 10^9/L$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement. <ul style="list-style-type: none"> • Si le NAN se rétablit à $\geq 0,5 \times 10^9/L$, poursuivre le traitement à la même dose. • En cas de chute subséquente du NAN à < $0,5 \times 10^9/L$, suivre les mêmes recommandations que ci-dessus et envisager de réduire la dose de 1 palier à la reprise du traitement par KYPROLIS.
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie fébrile avec un NAN < $0,5 \times 10^9/L$ et température buccale > $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ou 2 lectures consécutives > $38,0 \text{ }^\circ\text{C}$ en 2 heures 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement. • Si le NAN revient à la valeur initiale et que la fièvre disparaît, reprendre le traitement à la même dose.
<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de plaquettes < $10 \times 10^9/L$ ou signes de saignement avec thrombocytopénie 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement. <ul style="list-style-type: none"> • Si le nombre de plaquettes remonte à $\geq 10 \times 10^9/L$ et/ou que le saignement est maîtrisé, poursuivre le traitement à la même dose. • En cas de chute subséquente du nombre de plaquettes à < $10 \times 10^9/L$, suivre les mêmes recommandations que ci-dessus et envisager de réduire la dose de 1 palier à la reprise du traitement par KYPROLIS.
Effets toxiques rénaux	Conduite recommandée
<ul style="list-style-type: none"> • Créatinine sérique ≥ 2 fois la valeur initiale ou • Clairance de la créatinine < 15 mL/min (ou réduction de la Cl_{Cr} jusqu'à $\leq 50 \%$ de la valeur initiale), ou besoin de dialyse 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement et continuer la surveillance de la fonction rénale (créatinine sérique ou clairance de la créatinine). <ul style="list-style-type: none"> • Si l'effet est attribuable à KYPROLIS, reprendre le traitement une fois la fonction rénale rétablie à 25 % près de la valeur initiale; commencer par une dose inférieure de 1 palier. • Si l'effet n'est pas dû à KYPROLIS, le traitement peut être repris à la discrétion du médecin. • Si le patient tolère le traitement, la dose réduite peut être augmentée jusqu'à la dose précédente, à la discrétion du médecin. • Dans le cas des patients sous dialyse qui reçoivent KYPROLIS, la dose est administrée après la séance de dialyse.
Autres effets toxiques non hématologiques	Conduite recommandée
<ul style="list-style-type: none"> • Tout autre effet toxique non hématologique de grade 3 ou 4 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement jusqu'à la disparition de l'effet toxique ou jusqu'au retour aux valeurs initiales. • Envisager de recommencer le traitement au prochain cycle prévu en réduisant la dose de 1 palier. • Si le patient le tolère, la dose réduite peut être portée à la dose précédente, à la discrétion du médecin.
<ul style="list-style-type: none"> • Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement si on soupçonne la présence d'une LEMP. • Une fois écarté le diagnostic de LEMP, reprendre le traitement par KYPROLIS en fonction des critères ci-dessus. • Si le diagnostic de LEMP est confirmé, mettre fin au traitement par KYPROLIS de manière définitive.

Tableau 8. Paliers recommandés pour la réduction de la dose de KYPROLIS

Schéma	Dose	1 ^{re} réduction de la dose	2 ^e réduction de la dose	3 ^e réduction de la dose
KYPROLIS, lénalidomide et dexaméthasone (KRd) deux fois par semaine	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	—
KYPROLIS et dexaméthasone (Kd), KYPROLIS avec dexaméthasone et daratumumab (KdD) ou KYPROLIS avec isatuximab et dexaméthasone (IsaKd) deux fois par semaine	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}
KYPROLIS et dexaméthasone (Kd) une fois par semaine	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ^{2a}

Remarque : La durée de perfusion demeure inchangée lors de la réduction de la dose.

^a Si les symptômes ne se résorbent pas, mettre fin au traitement par KYPROLIS.

4.3 Reconstitution

La solution reconstituée contient du carfilzomib à une concentration de 2 mg/mL. Avant de procéder à la reconstitution, il faut lire l'ensemble des directives pour la préparation.

1. Calculer la dose (mg/m²) et le nombre de flacons de KYPROLIS requis à partir de la surface corporelle initiale du patient. Les patients dont la surface corporelle est supérieure à 2,2 m² reçoivent la dose correspondant à une surface corporelle de 2,2 m². Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose si le poids varie de 20 % ou moins.
2. Retirer le flacon du réfrigérateur juste avant le traitement.
3. Reconstituer le médicament dans chaque flacon de manière aseptique en employant uniquement une aiguille hypodermique de calibre 21 ou supérieur (diamètre externe de l'aiguille de 0,8 mm ou moins) pour injecter lentement **5 mL** (flacon de 10 mg), **15 mL** (flacon de 30 mg) ou **29 mL** (flacon de 60 mg) d'eau stérile pour injection à travers le bouchon et en dirigeant la solution vers la **PAROI INTERNE DU FLACON** afin de réduire la formation de mousse au minimum. Ne pas reconstituer KYPROLIS avec une solution physiologique salée.
4. Faire tourner le flacon et/ou le tourner à l'envers doucement durant environ 1 minute ou jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. **NE PAS AGITER**. Si une mousse se forme, laisser la solution reposer dans le flacon jusqu'à ce que la mousse ait disparu (environ 5 minutes) et que la solution soit limpide.
5. Faire une inspection visuelle du produit avant son administration pour détecter la présence de particules et toute coloration anormale. Une fois le produit reconstitué, la solution devrait être limpide et incolore à jaune pâle. Il ne faut pas administrer le produit si la solution présente une coloration anormale ou contient des particules.
6. Retirer la dose calculée du flacon et jeter toute portion inutilisée qui se trouve encore dans le flacon.
7. KYPROLIS peut être administré directement en perfusion i.v. ou également dans un sac à perfusion i.v. Il ne doit pas être administré en injection i.v. rapide ni en bolus i.v.

8. Lors de l'administration dans un sac à perfusion i.v., retirer la dose calculée du flacon en employant uniquement une aiguille hypodermique de calibre 21 ou supérieur (diamètre externe de l'aiguille de 0,8 mm ou moins), puis la diluer dans un sac à perfusion de 50 mL ou de 100 mL qui contient une solution aqueuse de dextrose à 5 % pour injection. La solution KYPROLIS reconstituée pour l'administration par voie i.v. ne doit pas être diluée dans un sac à perfusion qui contient une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (solution physiologique salée).

4.4 Administration

KYPROLIS est administré en perfusion intraveineuse sur une période de 10 ou de 30 minutes, selon le schéma posologique choisi (voir le Tableau 1). KYPROLIS ne doit pas être administré en bolus intraveineux. La tubulure de perfusion intraveineuse doit être rincée à l'aide d'une solution physiologique salée ou d'une solution de dextrose à 5 % immédiatement avant et après l'administration de KYPROLIS.

KYPROLIS ne doit pas être mélangé ni administré en perfusion avec d'autres médicaments.

4.5 Dose oubliée

Avec le schéma une fois par semaine, il faut espacer les doses de KYPROLIS d'au moins 5 jours lorsqu'il est nécessaire de compenser une dose oubliée.

Avec le schéma deux fois par semaine, si une dose est oubliée, il faut d'abord et avant tout tenter de respecter l'administration lors de jours consécutifs.

5 SURDOSAGE

L'apparition soudaine de frissons, d'hypotension, d'insuffisance rénale, de thrombocytopénie ou de lymphopénie a été signalée après qu'une dose de 200 mg de KYPROLIS a été administrée par erreur.

Il n'y a aucun antidote spécifique connu pour traiter un surdosage de KYPROLIS. En cas de surdosage, il faut surveiller le patient dans le but précis de détecter les effets secondaires et/ou les effets indésirables énumérés dans la section 8, EFFETS INDÉSIRABLES.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 9. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Poudre pour solution / 10, 30 ou 60 mg de carfilzomib par flacon	Acide citrique anhydre, éther sulfobutylique de bêta-cyclodextrine, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

Les flacons à usage unique KYPROLIS contiennent 10, 30 ou 60 mg de carfilzomib. Après la reconstitution, chaque mL de solution contient 2 mg de carfilzomib.

- Flacon à usage unique de 10 mL (flacon de 10 mg), de 30 mL (flacon de 30 mg) ou de 50 mL (flacon de 60 mg) en verre clair de type 1, bouchon en élastomère laminé de polymère fluoré et sceau d'aluminium recouvert d'un capuchon amovible en plastique
- Format de l'emballage : 1 flacon (10, 30 ou 60 mg de carfilzomib par flacon)

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section 3, ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Généralités

Dans le cadre d'une étude de phase III à laquelle ont participé des patients ayant un myélome multiple récidivant ou réfractaire, KYPROLIS en monothérapie ne s'est pas montré supérieur au traitement de comparaison actif (corticostéroïdes et cyclophosphamide). Aucune différence n'a été constatée entre les groupes de traitement quant à la survie globale (rapport des risques instantanés [RRI] = 1,09; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,84-1,41) et à la survie sans progression (RRI = 0,98; IC à 95 % : 0,76-1,25). KYPROLIS n'est pas indiqué en monothérapie pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire.

L'innocuité et l'efficacité de KYPROLIS, administré en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (KRd), n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale ($Cl_{cr} < 50$ mL/min). Ces patients ont été exclus de l'étude ASPIRE, l'étude pivot de phase III ayant comparé l'association KRd avec l'association de lénalidomide et de dexaméthasone seulement (Rd). Les données concernant les patients du groupe KRd qui avaient une insuffisance rénale au départ sont limitées (moins de 5 % des patients admis à l'étude ASPIRE avaient une Cl_{cr} de 30 à 50 mL/min et aucun patient n'avait une $Cl_{cr} < 30$ mL/min).

Lorsqu'il est administré au moyen d'une courte perfusion sans prémédication par la dexaméthasone et sans hydratation adéquate, ou lorsque la dose n'est pas augmentée progressivement, KYPROLIS pourrait être mal toléré. Dans le cadre des premières études, où un bolus intraveineux (i.v.) était administré en 1 à 2 minutes sans prémédication, les effets indésirables observés ont semblé plus graves avec les premières doses. Ces effets se caractérisaient par des frissons, une dyspnée, une arthralgie ou une myalgie, et des tremblements. L'allongement de la perfusion, la prémédication, l'hydratation adéquate et l'augmentation progressive de la dose dans les études suivantes semblaient atténuer ce risque. Des études non cliniques menées chez le rat ont montré que la tolérabilité de KYPROLIS est significativement inférieure lorsque le médicament est administré au moyen d'un bolus i.v. plutôt que par une perfusion de 30 minutes. Aux doses de 56 mg/m² et de 70 mg/m², KYPROLIS doit être administré au moyen d'une perfusion de 30 minutes et à la dose de 27 mg/m², il doit être administré au moyen d'une perfusion d'au moins 10 minutes (voir les sections 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 16, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion, dont certaines mettant la vie en danger, ont été signalées chez des patients qui ont reçu KYPROLIS. Selon les données regroupées provenant de la population des études sur l'innocuité de KYPROLIS (n = 3878), 34,3 % des patients ont signalé un événement indésirable possiblement associé à une réaction liée à la perfusion dans les 24 heures suivant toute dose de KYPROLIS; en outre, 3,4 % des patients ont signalé un tel événement dans les 24 heures suivant la première dose de KYPROLIS. À la suite de l'introduction de stratégies de prise en charge (voir ci-dessous et la section 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), la plupart des événements indésirables possiblement associés à une réaction liée à la perfusion pendant les études de phase III étaient de faible grade et n'étaient pas graves.

Au cours de l'étude IKEMA, des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez des patients traités par l'isatuximab en association avec KYPROLIS et la dexaméthasone (IsaKd). Veuillez consulter la monographie de l'isatuximab pour obtenir plus d'information.

Les signes et les symptômes étaient, entre autres : fièvre, frissons, arthralgie, myalgie, rougeur de la face, œdème facial, œdème laryngé, vomissements, faiblesse, essoufflement, hypotension, syncope, oppression thoracique ou angine de poitrine. Ces réactions peuvent se produire immédiatement après l'administration de KYPROLIS ou jusqu'à 24 heures plus tard.

Avant la perfusion de KYPROLIS, il faut s'assurer que les patients sont adéquatement hydratés et qu'ils reçoivent de la dexaméthasone afin de réduire la fréquence et la gravité des réactions (voir la section 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT) ayant parfois entraîné la mort ont été signalés chez des patients qui avaient reçu KYPROLIS. Au cours de l'étude ENDEAVOR, qui est l'étude de phase III comparant KYPROLIS et la dexaméthasone (Kd) avec le bortézomib et la dexaméthasone (Vd), la fréquence des événements liés au SLT a été de 0,6 % chez les patients ayant reçu l'association Kd. Au cours de l'étude ARROW, une étude de phase III évaluant l'administration une fois par semaine de l'association Kd, la fréquence des événements liés au SLT a été de 2,9 % chez les patients ayant reçu l'association Kd une fois par semaine. Au cours de l'étude ASPIRE, la fréquence des événements liés au SLT chez les patients ayant reçu l'association KRd a été de 0,8 %. Au cours de l'étude CANDOR, l'étude de phase III visant à comparer l'administration deux fois par semaine de KYPROLIS en association avec la dexaméthasone et le daratumumab (KdD) à celle de l'association Kd, la fréquence des événements liés au SLT a été de 1,0 % chez les patients ayant reçu l'association KdD.

Les patients dont la charge tumorale est importante devraient être considérés comme exposés à un risque plus élevé de SLT. Durant le premier cycle et, au besoin, lors des cycles suivants il faut s'assurer que le patient est bien hydraté avant de lui administrer KYPROLIS. Pour les patients exposés à un risque élevé de SLT, il faut envisager l'emploi d'un médicament servant à réduire le taux d'acide urique (voir la section 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Durant le traitement, il faut surveiller l'apparition de tout signe de SLT, y compris par le dosage régulier des électrolytes sériques, et traiter le patient dans les meilleurs délais. L'administration de KYPROLIS doit être interrompue jusqu'à la disparition du SLT (voir la section 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Infections

Des cas d'infections, y compris des cas graves et mortels, ont été signalés chez des patients recevant KYPROLIS (voir la section 8, EFFETS INDÉSIRABLES). Il faut surveiller chez les patients l'apparition de signes et symptômes d'infection, et traiter ces infections promptement.

Cancérogenèse et mutagenèse

Second cancer primitif

L'apparition d'un second cancer primitif est plus fréquente chez les patients dont le schéma thérapeutique comprend l'isatuximab. Au cours de l'étude IKEMA, des cas de second cancer primitif ont été signalés chez 13 patients (7,3 %) traités par l'association IsaKd et chez 6 patients (4,9 %) traités par l'association Kd. Veuillez consulter la monographie de l'isatuximab pour obtenir plus d'information.

Système cardiovasculaire

Troubles cardiaques

L'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque (p. ex., une insuffisance cardiaque congestive, un œdème pulmonaire ou une réduction de la fraction d'éjection), une cardiomyopathie ainsi que des cas d'ischémie myocardique et d'infarctus du myocarde ont été signalés après l'administration de KYPROLIS. Des décès par arrêt cardiaque sont survenus dans la journée suivant l'administration de KYPROLIS; en outre, des cas d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde ayant entraîné la mort ont été signalés. Pendant l'étude ASPIRE, la fréquence des événements liés à l'insuffisance cardiaque a été de 7,1 % dans le groupe KRd et de 4,1 % dans le groupe Rd; la fréquence d'infarctus du myocarde a été de 6,9 % et de 4,6 %, respectivement. Pendant l'étude ENDEAVOR, la fréquence des événements liés à l'insuffisance cardiaque a été de 10,8 % dans le groupe Kd et de 3,3 % dans le groupe Vd. Pendant l'étude ARROW, la fréquence des événements liés à l'insuffisance cardiaque a été de 3,8 % dans le groupe recevant l'association Kd à 20/70 mg/m² une fois par semaine. Au cours de l'étude CANDOR, la fréquence des événements liés à l'insuffisance cardiaque a été de 7,5 % dans le groupe KdD deux fois par semaine et de 10,5 % dans le groupe Kd deux fois par semaine.

Au cours de l'étude IKEMA, des cas d'insuffisance cardiaque (y compris l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance cardiaque aiguë, l'insuffisance cardiaque chronique, l'insuffisance ventriculaire gauche et l'œdème pulmonaire) ont été signalés chez 7,3 % des patients du groupe IsaKd (grade ≥ 3 : 4,0 %) et chez 6,6 % des patients du groupe Kd (grade ≥ 3 : 4,1 %). Des cas d'insuffisance cardiaque grave ont été observés chez 4,0 % des patients du groupe IsaKd et 3,3 % des patients du groupe Kd. Des événements mortels liés à des troubles cardiaques sont survenus chez 1,1 % des patients du groupe IsaKd (insuffisance cardiaque) et 0,8 % des patients du groupe Kd (infarctus du myocarde aigu).

Le risque d'insuffisance cardiaque est plus élevé chez les patients asiatiques. Pendant l'étude ENDEAVOR, la fréquence des événements liés à l'insuffisance cardiaque dans le groupe Kd a été de 21 % (11/53) pour les patients originaires de pays asiatiques et de 10 % (40/410) chez les patients originaires d'autres pays. Des événements liés à l'insuffisance cardiaque de grade ≥ 3 ont été signalés chez 11 % des patients originaires de pays asiatiques et 5 % des patients originaires d'autres pays. Pendant l'étude ARROW, la fréquence des événements liés à l'insuffisance cardiaque dans le groupe recevant l'association Kd à 20/70 mg/m² a été de 19 % (5/26) pour les patients originaires de pays asiatiques et de 2 % (4/212) chez les patients

originaires d'autres pays. Des événements liés à l'insuffisance cardiaque de grade ≥ 3 ont été signalés chez 15 % des patients originaires de pays asiatiques et 1 % des patients originaires d'autres pays. Lors de l'étude CANDOR, la fréquence des événements liés à l'insuffisance cardiaque dans le groupe KdD deux fois par semaine a été de 6,8 % (3/44) chez les patients originaires de pays asiatiques et de 7,6 % (20/264) chez les patients originaires d'autres pays.

Bien que les patients doivent être adéquatement hydratés avant de commencer le premier cycle de traitement, tous les patients doivent être soumis à une surveillance visant à déceler les signes d'une surcharge liquidienne, en particulier ceux qui risquent de souffrir d'insuffisance cardiaque. En ce qui concerne les patients atteints d'insuffisance cardiaque au départ ou ceux exposés à un risque élevé d'insuffisance cardiaque, le volume total de liquides peut être ajusté selon l'état clinique (voir la section 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

En cas d'événement cardiaque de grade 3 ou 4, le traitement par KYPROLIS est interrompu jusqu'à la résolution de l'événement. Il faut ensuite peser avec soin les risques et les bienfaits au moment de décider si le traitement par KYPROLIS devrait être recommencé; le cas échéant, la dose est réduite de 1 palier par rapport à la dose antérieure (voir la section 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le risque d'insuffisance cardiaque augmente chez les patients âgés (≥ 75 ans).

Les patients présentant l'un des troubles suivants n'étaient pas admissibles aux essais cliniques sur KYPROLIS : insuffisance cardiaque des classes III ou IV selon la New York Heart Association (NYHA), infarctus du myocarde récent, trouble de la conduction, angine de poitrine ou arythmie non maîtrisée par un médicament. De plus, les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 % n'étaient pas admissibles à l'étude ENDEAVOR. Ces patients pourraient être exposés à un risque accru de complications cardiaques; ils devraient donc subir une évaluation médicale complète (en particulier en ce qui concerne la maîtrise de la tension artérielle et la gestion des liquides) avant le début du traitement par KYPROLIS et continuer d'être soumis à une surveillance étroite par la suite.

Électrophysiologie

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été signalés chez des patients qui ont reçu KYPROLIS au cours des essais cliniques. La possibilité que KYPROLIS ait un effet sur l'intervalle QT ne peut pas être exclue (voir la section 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Thrombose veineuse

Des événements liés à la thromboembolie veineuse, y compris la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire ayant entraîné la mort, ont été signalés chez des patients qui ont reçu KYPROLIS. Pendant l'étude ASPIRE, la fréquence des événements liés à la thromboembolie veineuse a été de 15,6 % dans le groupe KRd et de 9,0 % dans le groupe témoin (Rd). Pendant l'étude ENDEAVOR, la fréquence des événements liés à la thromboembolie veineuse a été de 12,5 % dans le groupe Kd et de 3,3 % dans le groupe témoin (Vd). Pendant l'étude ARROW, la fréquence des événements liés à une embolie veineuse et des événements thrombotiques a été de 4,2 % dans le groupe recevant l'association Kd à 20/70 mg/m² une fois par semaine. Lors de l'étude CANDOR, la fréquence des événements liés à la thromboembolie veineuse a été de 6,2 % dans le groupe KdD deux fois par semaine et de 11,1 % dans le groupe témoin (Kd deux fois par semaine). Au cours de l'étude IKEMA, des événements liés à la thromboembolie veineuse ou artérielle ont été signalés à une fréquence similaire dans les groupes IsaKd et Kd (respectivement 15,3 % et 16,4 %), et la plupart des événements n'étaient pas graves (grade ≥ 3 : 4,0 % et 5,7 %, respectivement).

Les protocoles des études ASPIRE et IKEMA exigeaient l'emploi d'un traitement thromboprophylactique (entre autres l'acide acétylsalicylique), tandis que les protocoles des études ENDEAVOR, ARROW et CANDOR ne l'exigeaient pas.

Une thromboprophylaxie est recommandée pour les patients qui prennent KYPROLIS. Le choix de l'antithrombotique devrait être fondé sur l'évaluation des risques sous-jacents pour le patient et de son état clinique. Il faut assurer une surveillance pour détecter les signes et les symptômes d'une thromboembolie veineuse et d'une embolie pulmonaire.

Hypertension

Des cas d'hypertension, y compris de crise hypertensive et d'urgence hypertensive, ont été signalés lors du traitement par KYPROLIS; certains de ces événements ont entraîné la mort. Chez les patients recevant l'association KRd dans le cadre de l'étude ASPIRE, la fréquence des événements liés à l'hypertension a été de 15,8 % et celle des crises hypertensives et des urgences hypertensives, de 0,5 %. Dans les études ENDEAVOR et ARROW, la fréquence des événements liés à l'hypertension a été de 33,7 % et de 21,8 % dans les groupes recevant l'association Kd à 20/56 mg/m² deux fois par semaine et à 20/70 mg/m² une fois par semaine, respectivement, tandis que la fréquence des crises hypertensives et des urgences hypertensives a été de 0,9 % et de 0,0 %, respectivement. Dans le cadre de l'étude CANDOR, la fréquence des événements liés à l'hypertension a été de 31,8 % chez les patients recevant l'association KdD deux fois par semaine. Aucun cas de crise hypertensive ou d'urgence hypertensive n'est survenu chez ce groupe de patients lors de cette étude. Au cours de l'étude IKEMA, une différence supérieure à 5 % a été observée entre le groupe IsaKd et le groupe Kd pour ce qui est de la fréquence des cas d'hypertension, tous grades confondus (36,7 % dans le groupe IsaKd et 31,1 % dans le groupe Kd). Des cas d'hypertension de grade ≥ 3 ont toutefois été signalés à une fréquence similaire dans les deux groupes (20,3 % dans le groupe IsaKd et 19,7 % dans le groupe Kd).

L'hypertension doit être bien maîtrisée avant le début du traitement par KYPROLIS. En outre, tous les patients doivent subir une évaluation régulière relative à l'hypertension et recevoir un traitement, le cas échéant. En cas de crise hypertensive ou d'urgence hypertensive, l'administration de KYPROLIS doit être interrompue jusqu'à ce que la crise soit résolue ou que l'hypertension soit maîtrisée. À la reprise du traitement par KYPROLIS, il faut envisager une réduction de la dose. La décision de recommencer ou non le traitement par KYPROLIS après une crise hypertensive ou une urgence hypertensive sera fondée sur une évaluation minutieuse des risques et des bienfaits du traitement (voir la section 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance cardiaque

Les patients ayant une insuffisance cardiaque des classes III ou IV de la NYHA n'étaient pas admissibles aux essais cliniques. Par conséquent, l'innocuité et l'efficacité de KYPROLIS chez cette population n'ont pas été établies.

Hématologie

Hémorragie

Des hémorragies (p. ex., gastro-intestinales, intracrâniennes ou pulmonaires), dont certaines ayant entraîné la mort, ont été signalées chez des patients traités par KYPROLIS. Pendant l'étude ASPIRE, la fréquence des événements hémorragiques a été de 17,3 % chez les patients traités par l'association KRd (la fréquence des événements de grade ≥ 3 a été de 1,3 % et la fréquence des événements mortels a été de 0,5 %). Dans les études ENDEAVOR et ARROW,

la fréquence des événements hémorragiques a été de 22,7 % et de 8,8 % chez les patients traités par l'association Kd à 20/56 mg/m² deux fois par semaine et à 20/70 mg/m² une fois par semaine, respectivement (la fréquence des événements de grade ≥ 3 a été de 2,8 % et de 2,5 %, respectivement; la fréquence des événements mortels a été de 0,0 % et de 0,4 %, respectivement). Lors de l'étude CANDOR, la fréquence des événements hémorragiques a été de 14,3 % chez les patients recevant l'association KdD deux fois par semaine (la fréquence des événements de grade ≥ 3 a été de 1,9 %; aucun événement mortel n'est survenu dans le cadre de cette étude). Au cours de l'étude IKEMA, des cas d'hémorragie ont été signalés plus fréquemment dans le groupe IsaKd (19,8 %) que dans le groupe Kd (12,3 %). Des cas d'hémorragie de grade 3 ou de grade 4 ont été signalés respectivement chez 4 patients (2,3 %) et 1 patient (0,6 %) du groupe IsaKd, tandis que dans le groupe Kd, un cas de grade 3 a été signalé chez 1 patient (0,8 %) et aucun cas de grade 4 n'a été signalé.

Thrombocytopénie

KYPROLIS cause une thrombocytopénie, et le nombre de plaquettes atteint un nadir les jours 8 ou 15 de chaque cycle de 28 jours; le retour à la numération plaquettaire initiale s'effectue habituellement avant le début du cycle suivant (voir la section 8, EFFETS INDÉSIRABLES). Durant l'étude ASPIRE, la fréquence des événements liés à la thrombocytopénie a été de 32,7 % chez les patients traités par l'association KRd (la fréquence des événements de grade ≥ 3 a été de 20,2 %). Dans les études ENDEAVOR et ARROW, la fréquence des événements liés à la thrombocytopénie a été de 31,7 % et de 22,3 % chez les patients traités par l'association Kd à 20/56 mg/m² deux fois par semaine et à 20/70 mg/m² une fois par semaine, respectivement (la fréquence des événements de grade ≥ 3 a été de 12,3 % et de 10,9 %, respectivement). Au cours de l'étude CANDOR, la fréquence des événements liés à la thrombocytopénie chez les patients recevant l'association KdD deux fois par semaine a été de 37,3 % (la fréquence des événements de grade ≥ 3 a été de 24,7 %). Au cours de l'étude IKEMA, des cas de thrombocytopénie ont été signalés plus fréquemment dans le groupe Kd (9,8 %) que dans le groupe IsaKd (2,8 %).

Pendant le traitement par KYPROLIS, la numération plaquettaire doit être vérifiée fréquemment. Il faut réduire la dose ou interrompre l'administration du médicament si une telle mesure s'avère appropriée (voir la section 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Microangiopathie thrombotique

Des cas de microangiopathie thrombotique, y compris de purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) et de syndrome hémolytique et urémique (SHU), ont été signalés chez des patients qui ont reçu KYPROLIS. Certains de ces événements ont eu une issue mortelle.

Il faut assurer une surveillance pour détecter les signes et les symptômes de PTT et de SHU. Si un tel diagnostic est soupçonné, l'administration de KYPROLIS doit être interrompue, et le patient doit être soumis à une évaluation. Si le diagnostic de PTT ou de SHU est confirmé, il faut mettre fin au traitement par KYPROLIS.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Toxicité hépatique

Des cas d'insuffisance hépatique – parfois mortelle – ont été signalés chez des patients ayant reçu KYPROLIS. Selon les données regroupées provenant de la population des études sur l'innocuité de KYPROLIS (n = 3878), une insuffisance hépatique a été signalée chez 0,2 % des sujets.

KYPROLIS peut causer une hausse des taux sériques des transaminases (alanine aminotransférase [ALAT] et aspartate aminotransférase [ASAT]) et de la bilirubine (voir la section 8, EFFETS INDÉSIRABLES). Une surveillance régulière des enzymes hépatiques s'impose, peu importe les valeurs initiales. Il faut réduire la dose ou interrompre le traitement si une telle mesure s'avère appropriée (voir la section 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été signalés chez des patients traités par KYPROLIS.

Les patients doivent faire l'objet d'un test de dépistage de l'infection par le VHB avant le début du traitement. L'administration d'un traitement antiviral prophylactique doit être envisagée avant et pendant le traitement par KYPROLIS et pendant au moins 6 mois après la fin de ce traitement chez les patients porteurs du VHB. Il faut surveiller de près l'apparition des signes et des symptômes d'une infection active par le VHB (jaunisse, douleur abdominale, douleur articulaire, faiblesse et fatigue, nausées et vomissements) pendant toute la durée du traitement et après la fin du traitement chez les patients porteurs du VHB chez qui un traitement par KYPROLIS est nécessaire. La consultation d'un spécialiste doit être envisagée pour les patients qui obtiennent un résultat positif au test de dépistage de l'infection par le VHB avant ou pendant le traitement.

Il n'a pas été établi s'il était sécuritaire de reprendre le traitement par KYPROLIS après la réactivation du VHB, une fois que l'infection a été maîtrisée adéquatement. Les médecins doivent donc soupeser les risques et les bienfaits de KYPROLIS lorsqu'ils envisagent la reprise du traitement dans un cas semblable.

Insuffisance hépatique

La dose de KYPROLIS est réduite de 25 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée au début du traitement (voir la section 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique). Aucune recommandation ne peut être émise en ce qui concerne la posologie de KYPROLIS chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave au début du traitement.

Dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique, l'aire sous la courbe (ASC) du carfilzomib a augmenté d'environ 50 % chez les patients qui présentaient une insuffisance hépatique légère ou modérée au début du traitement comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale. Les événements indésirables graves étaient plus fréquents chez les patients présentant une insuffisance hépatique au début du traitement (22/35 ou 63 %) que chez ceux ayant une fonction hépatique normale (3/11 ou 27 %). Une surveillance régulière des enzymes hépatiques s'impose, quelles que soient les valeurs initiales, et il faut modifier la dose en fonction de la toxicité (voir la section 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique).

La pharmacocinétique de KYPROLIS n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir la section 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Surveillance et tests de laboratoire

La tension artérielle et les constantes biologiques suivantes doivent être vérifiées au départ et tout au long du traitement par KYPROLIS : hémogramme (y compris numération et formule leucocytaires), taux d'hémoglobine, numération plaquettaire et constantes biochimiques (y compris taux d'ASAT et d'ALAT, de bilirubine totale, de créatinine [ou clairance de la créatinine] et d'électrolytes, potassium compris).

Il faut surveiller l'apparition d'une infection par le virus de l'hépatite B avant le début du traitement par KYPROLIS; de plus, les patients porteurs du VHB doivent faire l'objet d'une surveillance pendant toute la durée du traitement par KYPROLIS.

Système nerveux

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR; aussi appelé syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible) ont été signalés chez des patients ayant reçu KYPROLIS. Ces patients présentaient les symptômes suivants : convulsions, céphalée, léthargie, confusion, cécité, altération de la conscience et/ou autres perturbations visuelles et neurologiques accompagnées d'hypertension. Si un tel diagnostic est soupçonné, l'administration de KYPROLIS doit être interrompue, et un examen d'imagerie neuroradiologique (p. ex., une imagerie par résonance magnétique) doit être réalisé pour évaluer la situation. Si le diagnostic est confirmé, il faut mettre fin au traitement par KYPROLIS.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (vision trouble ou double, cécité, aphasie, faiblesse musculaire, problèmes de coordination et difficulté à marcher, engourdissement persistant, déficience sensorielle, trouble cognitif), maladie qui peut être mortelle, ont été signalés chez des patients traités par KYPROLIS recevant un traitement immunosuppresseur concomitant ou ayant déjà reçu un tel traitement.

Il faut surveiller l'apparition ou l'aggravation de signes ou symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux évocateurs d'une LEMP dans le cadre du diagnostic différentiel des troubles du système nerveux central.

Si la présence d'une LEMP est soupçonnée, suspendre l'administration de KYPROLIS; le patient doit être orienté vers un spécialiste dans les plus brefs délais et les épreuves diagnostiques appropriées doivent être entreprises. Il faut mettre fin au traitement par KYPROLIS si le diagnostic de LEMP est confirmé.

Fonction rénale

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés chez des patients qui ont reçu KYPROLIS. Certains de ces événements ont eu une issue mortelle. Pendant l'étude ASPIRE, la fréquence des événements liés à l'insuffisance rénale aiguë a été de 9,2 % chez les patients traités par l'association KRd (la fréquence des événements de grade ≥ 3 a été de 3,8 %; la fréquence des événements indésirables graves a été de 2,6 %). Dans les études ENDEAVOR et ARROW, la fréquence des événements liés à l'insuffisance rénale aiguë a été de 10,4 % et de 7,1 % chez les patients recevant l'association Kd à 20/56 mg/m² deux fois par semaine et à 20/70 mg/m² une fois par semaine, respectivement (la fréquence des événements de grade ≥ 3 a été de 5,6 % et de 3,8 %, respectivement, tandis que la fréquence des événements indésirables

graves a été de 3,9 % et de 4,6 %, respectivement). Lors de l'étude CANDOR, la fréquence des événements liés à l'insuffisance rénale aiguë chez les patients recevant l'association KdD deux fois par semaine a été de 5,8 % (la fréquence des événements de grade ≥ 3 a été de 2,9 %; la fréquence des événements indésirables graves a été de 2,3 %).

La surveillance de la fonction rénale est assurée par un dosage régulier de la créatinine sérique et/ou une estimation régulière de la clairance de la créatinine. Il faut réduire la dose de KYPROLIS, interrompre l'administration du médicament ou mettre fin au traitement si une telle mesure s'avère appropriée (voir la section 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale

Aucune modification de la dose initiale de KYPROLIS n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave au début du traitement, ni chez les patients sous dialyse chronique (voir la section 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

Les données sur l'innocuité de KYPROLIS administré en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (KRd) à des patients présentant une insuffisance rénale ($Cl_{Cr} < 50$ mL/min) sont limitées. Néanmoins, des patients présentant une insuffisance rénale modérée (Cl_{Cr} de 30 à 50 mL/min) ou grave (Cl_{Cr} de 15 à < 30 mL/min) ont été admis aux études suivantes : étude de phase III ENDEAVOR comparant l'innocuité et l'efficacité des associations Kd et Vd; étude de phase III CANDOR comparant l'innocuité et l'efficacité des associations KdD et Kd. Aucun patient atteint d'insuffisance rénale grave au départ n'a été inscrit à l'étude ARROW. La fréquence des événements indésirables associés à l'insuffisance rénale aiguë augmentait en fonction de la gravité de l'insuffisance rénale au départ chez les patients traités par l'association Kd à 56 mg/m² deux fois par semaine et à 70 mg/m² une fois par semaine. Lors de l'étude CANDOR, la fréquence des événements indésirables graves était plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale au départ ($Cl_{Cr} < 50$ mL/min) traités par l'association KdD (voir la section 8, EFFETS INDÉSIRABLES). Les concentrations d'un métabolite majeur du carfilzomib dans la circulation générale augmentent en fonction de la gravité de l'insuffisance rénale (voir la section 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

La fonction rénale doit être suivie de près et la posologie de KYPROLIS doit être modifiée de manière appropriée (voir les sections 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Puisque l'élimination du carfilzomib par dialyse n'a pas fait l'objet d'études, le médicament devrait être administré après la séance de dialyse. Il est également recommandé de consulter la monographie de la lénalidomide pour connaître les modifications posologiques appropriées de la lénalidomide chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

Appareil respiratoire

Des cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), d'insuffisance respiratoire aiguë et de maladie pulmonaire infiltrante diffuse aiguë, comme la pneumonite et la maladie pulmonaire interstitielle, ont été signalés chez des patients traités par KYPROLIS; certains de ces événements ont eu une issue mortelle. Pendant l'étude ASPIRE, la fréquence des événements liés au SDRA a été de 2,0 % chez les patients traités par l'association KRd, et la fréquence des événements liés à la maladie pulmonaire interstitielle, de 1,8 %. Dans les études ENDEAVOR et ARROW, la fréquence des événements liés au SDRA a été de 0,4 % et de 0,4 % chez les patients traités par l'association Kd à 20/56 mg/m² deux fois par semaine et à 20/70 mg/m² une fois par semaine, respectivement; la fréquence des événements liés à la maladie pulmonaire interstitielle a été de 1,5 % et de 0,8 %, respectivement. Lors de l'étude

CANDOR, la fréquence des événements liés au SDRA chez les patients recevant l'association KdD deux fois par semaine a été de 1,0 %; la fréquence des événements liés à la maladie pulmonaire interstitielle a été de 1,9 %.

L'administration de KYPROLIS devrait être interrompue jusqu'à ce que les événements indésirables se soient résorbés. Par la suite, la décision de recommencer ou non le traitement par KYPROLIS sera fondée sur une évaluation minutieuse des risques et des bienfaits du traitement (voir la section 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hypertension pulmonaire

Des cas d'hypertension pulmonaire ayant parfois entraîné la mort ont été signalés chez des patients traités par KYPROLIS. Pendant l'étude ASPIRE, la fréquence des événements liés à l'hypertension pulmonaire a été de 0,8 % chez les patients traités par l'association KRd. Dans les études ENDEAVOR et ARROW, la fréquence des événements liés à l'hypertension pulmonaire a été de 1,7 % et de 1,7 % chez les patients traités par l'association Kd à 20/56 mg/m² deux fois par semaine et à 20/70 mg/m² une fois par semaine, respectivement. Lors de l'étude CANDOR, la fréquence des événements liés à l'hypertension pulmonaire chez les patients recevant l'association KdD deux fois par semaine a été de 1,9 %.

Il faut effectuer les évaluations appropriées et interrompre l'administration de KYPROLIS jusqu'à ce que l'hypertension pulmonaire disparaisse ou jusqu'au retour aux valeurs initiales. La décision de recommencer ou non le traitement par KYPROLIS sera fondée sur une évaluation minutieuse des risques et des bienfaits du traitement (voir la section 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dyspnée

La dyspnée a été signalée fréquemment chez les patients traités par KYPROLIS. Pendant l'étude ASPIRE, la fréquence des événements liés à la dyspnée a été de 23,0 % chez les patients traités par l'association KRd (la fréquence des événements de grade ≥ 3 a été de 2,8 %). Dans les études ENDEAVOR et ARROW, la fréquence des événements liés à la dyspnée a été de 35,2 % et de 11,8 % chez les patients traités par l'association Kd à 20/56 mg/m² deux fois par semaine et à 20/70 mg/m² une fois par semaine, respectivement (la fréquence des événements de grade ≥ 3 a été de 6,5 % et de 0,4 %, respectivement). Dans le cadre de l'étude CANDOR, la fréquence des événements liés à la dyspnée a été de 22,4 % chez les patients recevant l'association KdD deux fois par semaine (la fréquence des événements de grade ≥ 3 a été de 3,9 %). Au cours de l'étude IKEMA, la fréquence des cas de dyspnée a été de 27,7 % (grade ≥ 3 : 5,1 %) dans le groupe IsaKd et de 21,3 % (grade ≥ 3 : 0,8 %) dans le groupe Kd.

Il faut évaluer la dyspnée afin d'exclure les troubles cardiopulmonaires, entre autres l'insuffisance cardiaque et les syndromes pulmonaires. En cas de dyspnée de grade 3 ou 4, l'administration de KYPROLIS doit être interrompue jusqu'à ce que la dyspnée disparaisse ou jusqu'au retour aux valeurs initiales. La décision de recommencer ou non le traitement par KYPROLIS sera fondée sur une évaluation minutieuse des risques et des bienfaits du traitement (voir les sections 8, EFFETS INDÉSIRABLES et 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas de données sur l'emploi de KYPROLIS chez la femme enceinte. Le carfilzomib s'est montré clastogène lors des tests *in vitro*. Chez l'animal, le carfilzomib a causé des effets toxiques embryo-fœtaux. Malgré l'absence d'effet tératogène pendant la période d'organogenèse, les taux d'exposition étaient plus bas chez les animaux que chez les patientes ayant reçu les doses cliniques recommandées de KYPROLIS (voir la section 16, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Compte tenu de ces constatations et du mode d'action de KYPROLIS, le produit peut faire du tort au fœtus quand il est administré à une femme enceinte. Il faut conseiller aux patientes aptes à procréer d'éviter de devenir enceinte pendant le traitement par KYPROLIS. Si une grossesse se produit au cours de cette période, la patiente doit être informée du risque éventuel pour le fœtus. KYPROLIS ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits possibles pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

Les patientes aptes à procréer qui prennent KYPROLIS et/ou leurs partenaires masculins doivent employer des méthodes de contraception efficaces ou s'abstenir d'avoir des rapports sexuels durant le traitement par KYPROLIS et les 30 jours qui suivent la fin du traitement.

Les patients de sexe masculin et/ou leurs partenaires féminines (aptes à procréer) doivent employer des méthodes de contraception efficaces ou s'abstenir d'avoir des rapports sexuels durant le traitement par KYPROLIS et les 90 jours qui suivent la fin du traitement.

KYPROLIS est associé à un risque accru de thrombose veineuse (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Thrombose veineuse). En outre, il n'a pas été établi si le carfilzomib réduit l'efficacité des contraceptifs oraux par l'intermédiaire d'une interaction médicament-médicament (voir la section 9, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Par conséquent, l'utilisation concomitante de KYPROLIS et d'un contraceptif oral ou d'une méthode contraceptive hormonale entraînant un risque de thrombose devrait faire l'objet d'une évaluation sérieuse et être fondée sur une évaluation individuelle des risques et des bienfaits.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'a pas été établi si le carfilzomib passe dans le lait maternel humain. KYPROLIS ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent. Puisque KYPROLIS pourrait causer des effets indésirables chez le nourrisson allaité, il faudra déterminer s'il convient de mettre fin à l'allaitement ou plutôt à l'administration de KYPROLIS, en tenant compte des bienfaits possibles de KYPROLIS pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de KYPROLIS chez l'enfant n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Au total, 392 patients (âge médian de 64 ans) ont reçu KYPROLIS en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (KRd). De ces patients, 185 (47 %) avaient au moins 65 ans et 43 (11 %) avaient au moins 75 ans. La fréquence des événements indésirables graves a été

de 57 % chez les patients de moins de 65 ans, de 73 % chez les patients de 65 à 74 ans et de 81 % chez ceux de 75 ans ou plus.

Au total, 463 patients (âge médian de 65 ans) ont reçu KYPROLIS en association avec la dexaméthasone (Kd). De ces patients, 240 (52 %) avaient au moins 65 ans et 77 (17 %) avaient au moins 75 ans. La fréquence des événements indésirables graves a été de 54 % chez les patients de moins de 65 ans, de 60 % chez les patients de 65 à 74 ans et de 69 % chez ceux de 75 ans ou plus.

Au total, 308 patients (âge médian de 64 ans) ont reçu KYPROLIS deux fois par semaine en association avec la dexaméthasone et le daratumumab (KdD). De ces patients, 146 (47 %) avaient au moins 65 ans et 28 (9 %) avaient au moins 75 ans. La fréquence des événements indésirables graves a été de 52 % chez les patients de moins de 65 ans, de 61 % chez les patients de 65 à 74 ans et de 57 % chez ceux de 75 ans ou plus. Dans le groupe traité par l'association KdD, des événements indésirables survenus en cours de traitement (ÉIST) mortels ont été signalés chez 6 % des patients de moins de 65 ans et 14 % des patients de 65 ans ou plus. Dans le groupe traité par l'association Kd, des ÉIST mortels ont été signalés chez 8 % des patients de moins de 65 ans et 3 % des patients de 65 ans ou plus (voir la section 8, EFFETS INDÉSIRABLES).

Il y a un risque accru d'événements cardiovasculaires chez les patients ayant au moins 75 ans comparativement aux patients âgés de moins de 75 ans lorsqu'ils sont traités par les associations KRd, Kd ou KdD.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des données sur l'innocuité de KYPROLIS ont été obtenues à partir d'essais cliniques dont les résultats pour les populations à l'étude (n = 3878) ont été regroupés. Selon ces données regroupées des évaluations de l'innocuité, les effets indésirables signalés le plus souvent (> 20 %) étaient l'anémie, la thrombocytopénie, la neutropénie, les nausées, la diarrhée, la fatigue, la pyrexie, l'infection des voies respiratoires, la dyspnée, la toux et l'hypertension. Les effets indésirables graves signalés le plus souvent (≥ 2 %) pendant le traitement par KYPROLIS, selon les résultats regroupés des évaluations de l'innocuité, étaient, entre autres, la pneumonie (10,2 %), la lésion rénale aiguë (4,1 %), la pyrexie (3,1 %), l'insuffisance cardiaque (3,0 %), l'infection des voies respiratoires (2,6 %), la sepsie (2,1 %), la dyspnée (2,1 %) et l'anémie (2,0 %). Les événements indésirables le plus fréquemment signalés comme le motif d'abandon de n'importe lequel des médicaments à l'étude (≥ 1 %) comprenaient la progression de la maladie, la pneumonie et la lésion rénale aiguë; toutefois, la fréquence de chacun de ces événements était inférieure à 2 %.

Dans le cadre de l'étude ASPIRE, qui comptait 392 patients traités par au moins 1 dose de l'association KRd, les effets indésirables signalés le plus souvent (> 20 % dans le groupe KRd) comprenaient la diarrhée, l'anémie, la neutropénie, la fatigue, l'infection des voies respiratoires supérieures, la pyrexie, la toux, l'hypokaliémie, la thrombocytopénie, les spasmes musculaires, la pneumonie, les nausées, la constipation, l'insomnie, l'infection virale des voies respiratoires supérieures et la bronchite. Les effets indésirables graves signalés le plus souvent dans le groupe KRd, comparativement au groupe lénalidomide et dexaméthasone (Rd), étaient la pneumonie (17,1 % contre 13,4 %), l'infection des voies respiratoires (4,1 % contre 2,1 %), la pyrexie (3,6 % contre 2,8 %), l'embolie pulmonaire (3,1 % contre 2,1 %), la fibrillation auriculaire (2,3 % contre 2,1 %), la thrombose veineuse profonde (2,3 % contre 1,5 %), la lésion rénale aiguë (2,0 % contre 1,0 %), et la neutropénie fébrile (2,0 % contre 1,0 %). Les événements

indésirables ayant le plus souvent mené à l'abandon de KYPROLIS comprenaient la pneumonie (1,0 %), l'infarctus du myocarde (0,8 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (0,8 %).

Dans le cadre de l'étude ENDEAVOR, dont le groupe recevant l'association KYPROLIS et dexaméthasone (Kd) comptait 463 patients, les effets indésirables signalés le plus souvent (> 20 % dans le groupe Kd) étaient, entre autres, l'anémie, la thrombocytopenie, la diarrhée, les nausées, la fatigue, la pyrexie, l'œdème périphérique, l'asthénie, l'infection des voies respiratoires, la bronchite, la dorsalgie, la céphalée, l'insomnie, la dyspnée, la toux et l'hypertension (Tableau 11). Les effets indésirables graves signalés le plus souvent dans le groupe Kd, comparativement au groupe bortézomib et dexaméthasone (Vd), étaient la pneumonie (2,6 % contre 2,9 %), la dyspnée (2,4 % contre 0 %), la pyrexie (2,2 % contre 0,2 %), l'insuffisance cardiaque (1,3 % contre 0,2 %), l'embolie pulmonaire (1,1 % contre 0,4 %), la bronchite (0,9 % contre 0,4 %) et la diarrhée (0,9 % contre 2,0 %). Les événements indésirables ayant mené le plus souvent à l'abandon de KYPROLIS comprenaient l'insuffisance cardiaque (1,7 %), l'asthénie (1,1 %), la réduction de la fraction d'éjection (1,1 %), l'insuffisance rénale aiguë (1,1 %), la dyspnée (0,9 %), le myélome multiple (0,9 %), la pyrexie (0,9 %), la progression de la maladie (0,6 %) et la pneumonie (0,6 %).

Dans le cadre de l'étude ARROW, qui comptait 238 patients dans le groupe recevant l'association Kd une fois par semaine, les effets indésirables signalés le plus souvent (> 20 %) étaient, entre autres, l'infection des voies respiratoires, l'anémie, la pyrexie, la thrombocytopenie, l'hypertension et la fatigue (Tableau 12). Les effets indésirables graves signalés le plus souvent (fréquence \geq 2 %) dans le groupe recevant l'association Kd une fois par semaine étaient la pneumonie (8,4 %), la lésion rénale aiguë (4,2 %), la sepsie (2,5 %) et le choc septique (2,1 %). Les événements indésirables ayant mené le plus souvent à l'abandon de KYPROLIS dans le groupe recevant l'association Kd une fois par semaine étaient la lésion rénale aiguë (1,7 %), le myélome plasmocytaire (1,3 %), l'insuffisance cardiaque (0,8 %), l'insuffisance cardiaque aiguë (0,8 %), la réduction de la fraction d'éjection (0,8 %), l'atteinte pulmonaire aiguë (0,8 %), l'embolie pulmonaire (0,8 %) et la sepsie (0,8 %).

Dans le cadre de l'étude CANDOR, qui comptait 153 patients dans le groupe recevant l'association Kd deux fois par semaine et 308 patients dans le groupe recevant l'association KdD deux fois par semaine, les effets indésirables signalés le plus souvent (> 20 %) étaient, entre autres : la thrombocytopenie, l'anémie, la diarrhée, la fatigue, l'infection des voies respiratoires, la toux et l'hypertension (Tableau 13). Des événements indésirables graves ont été signalés chez 56 % des patients du groupe KdD et chez 46 % des patients du groupe Kd. Les effets indésirables graves signalés le plus souvent (fréquence \geq 2 %) dans l'un ou l'autre des groupes de traitement étaient la pneumonie, l'infection des voies urinaires, la grippe, la sepsie, la pyrexie, l'embolie pulmonaire, la dyspnée, l'insuffisance cardiaque, la lésion rénale aiguë, l'anémie et le myélome plasmocytaire. Des événements indésirables de grade \geq 3 sont survenus chez 82 % des patients du groupe KdD comparativement à 74 % des patients du groupe Kd. L'abandon de tout traitement à l'étude en raison d'événements indésirables est survenu chez 22 % des patients du groupe KdD et chez 25 % de ceux du groupe Kd. Les effets indésirables ayant le plus souvent mené à l'abandon du médicament à l'étude, quel qu'il soit, étaient l'insuffisance cardiaque (n = 6, 2 %) et la fatigue (n = 6, 2 %) dans le groupe KdD, et l'insuffisance cardiaque (n = 3, 2 %), l'hypertension (n = 3, 2 %) et la lésion rénale aiguë (n = 3, 2 %) dans le groupe Kd. Les réactions ayant le plus souvent mené à l'abandon de KYPROLIS étaient l'insuffisance cardiaque (n = 6, 2 %) et la fatigue (n = 6, 2 %) dans le groupe KdD, et l'insuffisance cardiaque (n = 3, 2 %), l'hypertension (n = 3, 2 %) et la lésion rénale aiguë (n = 3, 2 %) dans le groupe Kd. La réaction ayant le plus souvent mené à l'abandon du daratumumab était la pneumonie (n = 4, 1 %). De plus, la mort attribuable à un événement indésirable est

survenue au cours des 30 jours suivant l'administration de la dernière dose de tout traitement à l'étude chez 30 patients sur 308 (10 %) dans le groupe KdD et chez 8 patients sur 153 (5 %) dans le groupe Kd. La cause de décès la plus fréquente chez les patients des deux groupes était l'infection (14 patients [5 %] du groupe KdD et 4 patients [3 %] du groupe Kd). Le risque d'ÉIST mortels était plus élevé chez les patients de 65 ans ou plus (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

Dans le cadre de l'étude IKEMA, qui visait à comparer l'association IsaKd à l'association Kd, les effets indésirables signalés le plus souvent (chez ≥ 20 % des patients ayant reçu l'association IsaKd) étaient l'infection des voies respiratoires supérieures (66,7 %), les réactions liées à la perfusion (45,8 %), la fatigue (41,8 %), l'hypertension (37,3%), la pneumonie (36,2 %), la diarrhée (36,2 %), la dyspnée (28,8 %), l'insomnie (23,7%), la bronchite (23,7 %) et la dorsalgie (22,0 %). Des effets indésirables graves sont survenus chez 59,3 % des patients ayant reçu l'association IsaKd et 57,4 % des patients ayant reçu l'association Kd. Les effets indésirables graves signalés le plus souvent (chez > 5 % des patients) étaient la pneumonie (24,9 % dans le groupe IsaKd contre 18,0 % dans le groupe Kd) et l'infection des voies respiratoires supérieures (9,0 % dans le groupe IsaKd contre 8,2 % dans le groupe Kd). Des effets indésirables ayant entraîné la mort au cours du traitement ont été signalés chez 3,4 % des patients du groupe IsaKd et 3,3 % des patients du groupe Kd (ceux dont la fréquence était supérieure à 1 %, la pneumonie et l'insuffisance cardiaque, sont tous deux survenus chez 1,1 % des patients du groupe IsaKd et 0,8 % des patients du groupe Kd). L'abandon définitif du traitement en raison d'effets indésirables a été signalé chez 8,5 % des patients ayant reçu l'association IsaKd et 13,9 % des patients ayant reçu l'association Kd. Les effets indésirables ayant le plus souvent nécessité l'abandon définitif du traitement chez les patients recevant l'association IsaKd étaient les infections (2,8 %). Le traitement par isatuximab seul a été abandonné chez 0,6 % des patients en raison de réactions liées à la perfusion. Des effets indésirables ont entraîné l'interruption du traitement par l'isatuximab chez 32,8 % des patients. Les effets indésirables ayant le plus souvent nécessité l'interruption du traitement par l'isatuximab étaient les réactions liées à la perfusion (29,9 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

KYPROLIS en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (KRd)

L'innocuité de KYPROLIS a été évaluée au cours de l'étude ASPIRE. La population de l'analyse de l'innocuité était celle d'une étude pivot de phase III, ouverte et à répartition aléatoire portant sur des patients atteints d'un myélome multiple récidivant qui ont reçu au moins 1 dose de KYPROLIS en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (N = 392), comparativement aux patients ayant reçu au moins une dose de lénalidomide et de dexaméthasone (N = 389) (voir la section 14, ESSAIS CLINIQUES). La durée globale médiane du traitement par n'importe lequel des médicaments à l'étude dans les groupes KRd et Rd a été de 88,0 et de 57,0 semaines, respectivement; chaque cycle de traitement durait 4 semaines (28 jours). Dans le groupe KRd, le nombre médian de cycles de KYPROLIS amorcés a été de 18,0 (le nombre maximal de cycles permis par le protocole de cette étude; durant le reste de l'étude, les patients de ce groupe ont reçu l'association Rd). Les effets indésirables qui se sont produits chez au moins 5 % des patients sont présentés au Tableau 10.

Tableau 10. Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients de l'étude ASPIRE

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	KRd (N = 392)		Rd (N = 389)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Troubles du sang et du système lymphatique				
Anémie ^a	173 (44,1 %)	75 (19,1 %)	161 (41,4 %)	69 (17,7 %)
Neutropénie ^b	170 (43,4 %)	132 (33,7 %)	150 (38,6 %)	114 (29,3 %)
Thrombocytopénie ^c	128 (32,7 %)	79 (20,2 %)	102 (26,2 %)	58 (14,9 %)
Leucopénie ^d	38 (9,7 %)	15 (3,8 %)	28 (7,2 %)	17 (4,4 %)
Troubles cardiaques				
Insuffisance cardiaque ^e	20 (5,1 %)	9 (2,3 %)	13 (3,3 %)	6 (1,5 %)
Troubles oculaires				
Cataracte	44 (11,2 %)	20 (5,1 %)	37 (9,5 %)	17 (4,4 %)
Vision trouble	24 (6,1 %)	0	15 (3,9 %)	1 (0,3 %)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	174 (44,4 %)	18 (4,6 %)	145 (37,3 %)	17 (4,4 %)
Nausées	82 (20,9 %)	3 (0,8 %)	56 (14,4 %)	4 (1,0 %)
Constipation	81 (20,7 %)	1 (0,3 %)	70 (18,0 %)	2 (0,5 %)
Vomissements	49 (12,5 %)	1 (0,3 %)	33 (8,5 %)	2 (0,5 %)
Douleur abdominale ^f	58 (14,8 %)	7 (1,8 %)	38 (9,8 %)	5 (1,3 %)
Dyspepsie	24 (6,1 %)	0	22 (5,7 %)	2 (0,5 %)
Odontalgie	20 (5,1 %)	1 (0,3 %)	12 (3,1 %)	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue	131 (33,4 %)	32 (8,2 %)	124 (31,9 %)	26 (6,7 %)
Pyrexie	117 (29,8 %)	7 (1,8 %)	84 (21,6 %)	3 (0,8 %)
Œdème périphérique	78 (19,9 %)	4 (1,0 %)	66 (17,0 %)	2 (0,5 %)
Asthénie	73 (18,6 %)	15 (3,8 %)	57 (14,7 %)	8 (2,1 %)
Frissons	26 (6,6 %)	0	9 (2,3 %)	0
Infections et infestations				
Bronchite	79 (20,2 %)	8 (2,0 %)	59 (15,2 %)	12 (3,1 %)
Pneumonie	91 (23,2 %)	63 (16,1 %)	66 (17,0 %)	47 (12,1 %)
Infection des voies respiratoires ^g	195 (49,7 %)	28 (7,1 %)	161 (41,4 %)	17 (4,4 %)
Infection des voies urinaires	38 (9,7 %)	5 (1,3 %)	22 (5,7 %)	2 (0,5 %)

Tableau 10. Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients de l'étude ASPIRE

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	KRd (N = 392)		Rd (N = 389)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Grippe	29 (7,4 %)	2 (0,5 %)	15 (3,9 %)	3 (0,8 %)
Infection virale	28 (7,1 %)	0	11 (2,8 %)	0
Gastro-entérite	20 (5,1 %)	4 (1,0 %)	13 (3,3 %)	2 (0,5 %)
Examens				
Hausse du taux de créatinine sérique	27 (6,9 %)	5 (1,3 %)	20 (5,1 %)	1 (0,3 %)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	21 (5,4 %)	9 (2,3 %)	15 (3,9 %)	3 (0,8 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypokaliémie	116 (29,6 %)	41 (10,5 %)	58 (14,9 %)	23 (5,9 %)
Hypocalcémie	66 (16,8 %)	13 (3,3 %)	48 (12,3 %)	7 (1,8 %)
Hypophosphatémie	57 (14,5 %)	35 (8,9 %)	33 (8,5 %)	20 (5,1 %)
Hyperglycémie	50 (12,8 %)	21 (5,4 %)	39 (10,0 %)	18 (4,6 %)
Diminution de l'appétit	47 (12,0 %)	0	35 (9,0 %)	2 (0,5 %)
Hypomagnésémie	40 (10,2 %)	4 (1,0 %)	29 (7,5 %)	3 (0,8 %)
Hyperuricémie	22 (5,6 %)	2 (0,5 %)	10 (2,6 %)	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Spasmes musculaires	106 (27,0 %)	5 (1,3 %)	82 (21,1 %)	4 (1,0 %)
Dorsalgie	73 (18,6 %)	6 (1,5 %)	83 (21,3 %)	12 (3,1 %)
Arthralgie	57 (14,5 %)	2 (0,5 %)	58 (14,9 %)	2 (0,5 %)
Douleur aux extrémités	48 (12,2 %)	4 (1,0 %)	43 (11,1 %)	6 (1,5 %)
Douleur osseuse	39 (9,9 %)	2 (0,5 %)	36 (9,3 %)	5 (1,3 %)
Faiblesse musculaire	28 (7,1 %)	5 (1,3 %)	24 (6,2 %)	7 (1,8 %)
Douleur musculosquelettique	25 (6,4 %)	1 (0,3 %)	36 (9,3 %)	3 (0,8 %)
Douleur thoracique musculosquelettique	26 (6,6 %)	1 (0,3 %)	29 (7,5 %)	2 (0,5 %)
Myalgie	25 (6,4 %)	0	22 (5,7 %)	0
Troubles du système nerveux				
Céphalée	56 (14,3 %)	4 (1,0 %)	32 (8,2 %)	2 (0,5 %)
Étourdissements	53 (13,5 %)	2 (0,5 %)	44 (11,3 %)	2 (0,5 %)
Neuropathie périphérique ^h	57 (14,5 %)	9 (2,3 %)	54 (13,9 %)	7 (1,8 %)

Tableau 10. Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients de l'étude ASPIRE

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	KRd (N = 392)		Rd (N = 389)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Paresthésie	27 (6,9 %)	1 (0,3 %)	23 (5,9 %)	1 (0,3 %)
Troubles psychiatriques				
Insomnie	81 (20,7 %)	12 (3,1 %)	65 (16,7 %)	11 (2,8 %)
Anxiété	33 (8,4 %)	1 (0,3 %)	17 (4,4 %)	2 (0,5 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux ⁱ	128 (32,7 %)	2 (0,5 %)	78 (20,1 %)	0
Dyspnée	78 (19,9 %)	10 (2,6 %)	59 (15,2 %)	7 (1,8 %)
Douleur oropharyngée	28 (7,1 %)	0	22 (5,7 %)	0
Épistaxis	20 (5,1 %)	1 (0,3 %)	17 (4,4 %)	1 (0,3 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée	52 (13,3 %)	5 (1,3 %)	60 (15,4 %)	6 (1,5 %)
Érythème	30 (7,7 %)	0	13 (3,3 %)	0
Prurit	31 (7,9 %)	0	16 (4,1 %)	1 (0,3 %)
Hyperhidrose	28 (7,1 %)	0	18 (4,6 %)	1 (0,3 %)
Troubles vasculaires				
Hypertension	62 (15,8 %)	21 (5,4 %)	31 (8,0 %)	9 (2,3 %)
Thrombose veineuse profonde	26 (6,6 %)	7 (1,8 %)	15 (3,9 %)	4 (1,0 %)
Hypotension	26 (6,6 %)	8 (2,0 %)	24 (6,2 %)	4 (1,0 %)

^a La catégorie « Anémie » comprend les termes privilégiés suivants : anémie, baisse de l'hématocrite et baisse du taux d'hémoglobine.

^b La catégorie « Neutropénie » comprend les termes privilégiés suivants : baisse du nombre de neutrophiles et neutropénie.

^c La catégorie « Thrombocytopénie » comprend les termes privilégiés suivants : baisse du nombre de plaquettes et thrombocytopénie.

^d La catégorie « Leucopénie » comprend les termes privilégiés suivants : leucopénie et baisse du nombre de leucocytes.

^e La catégorie « Insuffisance cardiaque » comprend les termes privilégiés suivants : insuffisance cardiaque et insuffisance cardiaque congestive.

^f La catégorie « Douleur abdominale » comprend les termes privilégiés suivants : douleur abdominale et douleur abdominale haute.

^g La catégorie « Infection des voies respiratoires » comprend les termes privilégiés suivants : infection des voies respiratoires, infection des voies respiratoires inférieures, infection des voies respiratoires supérieures et infection virale des voies respiratoires supérieures.

^h La catégorie « Neuropathie périphérique » comprend les termes privilégiés suivants : neuropathie sensorielle périphérique et neuropathie périphérique.

ⁱ La catégorie « Toux » comprend les termes privilégiés suivants : toux productive et toux.

KYPROLIS en association avec la dexaméthasone (Kd)

Schéma Kd deux fois par semaine

L'innocuité de KYPROLIS a été évaluée au cours de l'étude ENDEAVOR. La population de l'analyse de l'innocuité était celle d'une étude ouverte de phase III, à répartition aléatoire et portant sur des patients atteints d'un myélome multiple récidivant qui ont reçu au moins 1 dose de KYPROLIS en association avec la dexaméthasone (Kd; N = 463), comparativement aux patients ayant reçu au moins 1 dose de bortézomib et de dexaméthasone (Vd; N = 456). La durée globale médiane du traitement a été de 48,0 semaines (12 cycles) dans le groupe Kd et de 27,0 semaines (8 cycles) dans le groupe Vd; le cycle de traitement par l'association Kd durait 4 semaines (28 jours) et le cycle de traitement par l'association Vd durait 3 semaines (21 jours). Les effets indésirables qui se sont produits chez au moins 5 % des sujets sont présentés au Tableau 11.

Tableau 11. Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients du groupe Kd de l'étude ENDEAVOR

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Kd (N = 463)		Vd (N = 456)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Troubles du sang et du système lymphatique				
Anémie	197 (42,5 %)	76 (16,4 %)	129 (28,3 %)	46 (10,1 %)
Thrombocytopénie ^a	147 (31,7 %)	57 (12,3 %)	123 (27,0 %)	67 (14,7 %)
Lymphopénie ^b	71 (15,3 %)	50 (10,8 %)	43 (9,4%)	23 (5,0 %)
Neutropénie	28 (6,0 %)	11 (2,4 %)	26 (5,7 %)	10 (2,2 %)
Troubles cardiaques				
Insuffisance cardiaque ^c	26 (5,6 %)	13 (2,8 %)	5 (1,1 %)	3 (0,7 %)
Palpitations	23 (5,0 %)	0	6 (1,3 %)	0
Tachycardie	23 (5,0 %)	0	10 (2,2 %)	0
Troubles oculaires				
Cataracte	32 (6,9 %)	11 (2,4 %)	17 (3,7 %)	9 (2,0 %)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	168 (36,3 %)	18 (3,9 %)	185 (40,6 %)	39 (8,6 %)
Nausées	109 (23,5 %)	9 (1,9 %)	91 (20,0 %)	3 (0,7 %)
Vomissements	77 (16,6 %)	7 (1,5 %)	45 (9,9 %)	7 (1,5 %)
Constipation	75 (16,2 %)	2 (0,4 %)	127 (27,9 %)	8 (1,8 %)
Douleur abdominale ^d	51 (11,0 %)	5 (1,1 %)	68 (14,9 %)	7 (1,5 %)
Dyspepsie	35 (7,6 %)	3 (0,6 %)	25 (5,5 %)	1 (0,2 %)

Tableau 11. Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients du groupe Kd de l'étude ENDEAVOR

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Kd (N = 463)		Vd (N = 456)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Pyrexie	150 (32,4 %)	14 (3,0 %)	70 (15,4 %)	3 (0,7 %)
Fatigue	149 (32,2 %)	31 (6,7 %)	140 (30,7 %)	35 (7,7 %)
Œdème périphérique	116 (25,1 %)	5 (1,1 %)	87 (19,1 %)	3 (0,7 %)
Asthénie	107 (23,1 %)	21 (4,5 %)	79 (17,3 %)	14 (3,1 %)
Douleur thoracique	43 (9,3 %)	3 (0,6 %)	21 (4,6 %)	3 (0,7 %)
Frissons	26 (5,6 %)	0	12 (2,6 %)	1 (0,2 %)
Maladie d'allure grippale	24 (5,2 %)	0	10 (2,2 %)	0
Malaise	24 (5,2 %)	0	8 (1,8 %)	1 (0,2 %)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires ^e	166 (35,9 %)	26 (5,6 %)	121 (26,5 %)	15 (3,3 %)
Bronchite	108 (23,3 %)	13 (2,8 %)	48 (10,5 %)	4 (0,9 %)
Rhinopharyngite	81 (17,5 %)	1 (0,2 %)	61 (13,4 %)	1 (0,2 %)
Pneumonie ^f	66 (14,3 %)	50 (10,8 %)	57 (12,5 %)	41 (9,0 %)
Infection des voies urinaires	39 (8,4 %)	11 (2,4 %)	30 (6,6 %)	3 (0,7 %)
Rhinite	29 (6,3 %)	0	10 (2,2 %)	0
Gastro-entérite	23 (5,0 %)	4 (0,9 %)	16 (3,5 %)	3 (0,7 %)
Examens				
Hausse du taux de créatinine sérique	53 (11,4 %)	4 (0,9 %)	28 (6,1 %)	2 (0,4 %)
Baisse de la clairance rénale de la créatinine	29 (6,3 %)	10 (2,2 %)	18 (3,9 %)	3 (0,7 %)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	23 (5,0 %)	6 (1,3 %)	20 (4,4 %)	3 (0,7 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypokaliémie	60 (13,0 %)	11 (2,4 %)	51 (11,2 %)	17 (3,7 %)
Hyperglycémie	54 (11,7 %)	22 (4,8 %)	42 (9,2 %)	17 (3,7 %)
Diminution de l'appétit	50 (10,8 %)	4 (0,9 %)	62 (13,6 %)	6 (1,3 %)
Hypophosphatémie	32 (6,9 %)	15 (3,2 %)	28 (6,1 %)	6 (1,3 %)
Hyperuricémie	31 (6,7 %)	5 (1,1 %)	8 (1,8 %)	3 (0,7 %)
Hypocalcémie	27 (5,8 %)	6 (1,3 %)	19 (4,2 %)	1 (0,2 %)

Tableau 11. Effets indésirables survenus chez $\geq 5\%$ des patients du groupe Kd de l'étude ENDEAVOR

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Kd (N = 463)		Vd (N = 456)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	107 (23,1 %)	10 (2,2 %)	81 (17,8 %)	14 (3,1 %)
Spasmes musculaires	92 (19,9 %)	1 (0,2 %)	28 (6,1 %)	3 (0,7 %)
Arthralgie	60 (13,0 %)	3 (0,6 %)	52 (11,4 %)	4 (0,9 %)
Douleur osseuse	55 (11,9 %)	9 (1,9 %)	40 (8,8 %)	6 (1,3 %)
Douleur aux extrémités	55 (11,9 %)	3 (0,6 %)	50 (11,0 %)	4 (0,9 %)
Faiblesse musculaire	44 (9,5 %)	8 (1,7 %)	47 (10,3 %)	8 (1,8 %)
Douleur thoracique musculosquelettique	39 (8,4 %)	2 (0,4 %)	20 (4,4 %)	3 (0,7 %)
Myalgie	28 (6,0 %)	1 (0,2 %)	18 (3,9 %)	1 (0,2 %)
Douleur musculosquelettique	25 (5,4 %)	3 (0,6 %)	24 (5,3 %)	3 (0,7 %)
Troubles du système nerveux				
Céphalée	95 (20,5 %)	4 (0,9 %)	49 (10,7 %)	3 (0,7 %)
Neuropathie périphérique ^g	72 (15,6 %)	7 (1,5 %)	192 (42,1 %)	33 (7,2 %)
Paresthésie	43 (9,3 %)	3 (0,6 %)	76 (16,7 %)	2 (0,4 %)
Étourdissements	42 (9,1 %)	1 (0,2 %)	70 (15,4 %)	3 (0,7 %)
Hypoesthésie	24 (5,2 %)	1 (0,2 %)	14 (3,1 %)	0
Troubles psychiatriques				
Insomnie	125 (27,0 %)	12 (2,6 %)	122 (26,8 %)	12 (2,6 %)
Troubles rénaux et urinaires				
Insuffisance rénale aiguë	23 (5,0 %)	12 (2,6 %)	15 (3,3 %)	7 (1,5 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée	149 (32,2 %)	29 (6,3 %)	62 (13,6 %)	10 (2,2 %)
Toux ^h	143 (30,9 %)	0	80 (17,5 %)	2 (0,4 %)
Douleur oropharyngée	28 (6,0 %)	0	19 (4,2 %)	0
Épistaxis	24 (5,2 %)	3 (0,6 %)	14 (3,1 %)	1 (0,2 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée	41 (8,9 %)	4 (0,9 %)	35 (7,7 %)	1 (0,2 %)
Prurit	34 (7,3 %)	0	29 (6,4 %)	0

Tableau 11. Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients du groupe Kd de l'étude ENDEAVOR

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Kd (N = 463)		Vd (N = 456)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Troubles vasculaires				
Hypertension	149 (32,2 %)	67 (14,5 %)	45 (9,9 %)	15 (3,3 %)
Hypotension	29 (6,3 %)	5 (1,1 %)	40 (8,8 %)	8 (1,8 %)
Bouffées vasomotrices	24 (5,2 %)	1 (0,2 %)	7 (1,5 %)	0

^a La catégorie « Thrombocytopénie » comprend les termes privilégiés suivants : thrombocytopénie avec baisse du nombre de plaquettes.

^b La catégorie « Lymphopénie » comprend les termes privilégiés suivants : lymphopénie avec baisse du nombre de lymphocytes.

^c La catégorie « Insuffisance cardiaque » comprend les termes privilégiés suivants : insuffisance cardiaque et insuffisance cardiaque congestive.

^d La catégorie « Douleur abdominale » comprend les termes privilégiés suivants : douleur abdominale et douleur abdominale haute.

^e La catégorie « Infection des voies respiratoires » comprend les termes privilégiés suivants : infection des voies respiratoires, infection des voies respiratoires inférieures et infection des voies respiratoires supérieures.

^f La catégorie « Pneumonie » comprend les termes privilégiés suivants : bronchopneumonie et pneumonie.

^g La catégorie « Neuropathie périphérique » comprend les termes privilégiés suivants : neuropathie sensorielle périphérique et neuropathie périphérique.

^h La catégorie « Toux » comprend les termes privilégiés suivants : toux productive et toux.

Schéma Kd une fois par semaine

L'innocuité de KYPROLIS administré une fois par semaine a été évaluée dans l'étude ARROW (voir la section 14, ESSAIS CLINIQUES). La population de l'analyse de l'innocuité de l'étude ARROW, une étude ouverte de phase III, inclut des patients atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire qui ont reçu au moins une dose de KYPROLIS et de dexaméthasone selon un schéma d'administration une fois par semaine (Kd à 20/70 mg/m²; N = 238) comparativement à des patients qui ont reçu au moins une dose de KYPROLIS et de dexaméthasone selon un schéma d'administration deux fois par semaine (Kd à 20/27 mg/m²; N = 235). Le schéma d'administration deux fois par semaine (Kd à 20/27 mg/m²) n'est pas un schéma approuvé. Dans l'étude ARROW, la durée globale médiane du traitement par le schéma Kd administré une fois par semaine a été de 38,0 semaines (9,5 cycles); la durée du cycle de traitement du schéma Kd administré une fois par semaine dans l'étude ARROW était de 4 semaines (28 jours). Les effets indésirables qui se sont produits chez au moins 5 % des sujets recevant le schéma Kd administré une fois par semaine dans l'étude ARROW sont présentés au Tableau 12.

Tableau 12. Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients recevant le schéma Kd une fois par semaine dans l'étude ARROW

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Kd à 20/70 mg/m ² une fois par semaine (N = 238)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Troubles du sang et du système lymphatique		
Anémie ^a	64 (26,9 %)	42 (17,6 %)
Thrombocytopénie ^b	53 (22,3 %)	26 (10,9 %)
Neutropénie ^c	30 (12,6 %)	21 (8,8 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	44 (18,5 %)	2 (0,8 %)
Nausées	34 (14,3 %)	1 (0,4 %)
Constipation	19 (8,0 %)	0
Vomissements	19 (8,0 %)	0
Douleur abdominale ^d	12 (5,0 %)	2 (0,8 %)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Pyrexie	55 (23,1 %)	2 (0,8 %)
Fatigue	48 (20,2 %)	11 (4,6 %)
Asthénie	24 (10,1 %)	3 (1,3 %)
Œdème périphérique	18 (7,6 %)	0 (0,0 %)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires ^e	70 (29,4 %)	7 (2,9 %)
Pneumonie	28 (11,8 %)	24 (10,1 %)
Bronchite	27 (11,3 %)	2 (0,8 %)
Grippe	12 (5,0 %)	4 (1,7 %)
Examens		
Hausse du taux de créatinine sérique	14 (5,9 %)	2 (0,8 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypokaliémie	19 (8,0 %)	6 (2,5 %)
Diminution de l'appétit	13 (5,5 %)	1 (0,4 %)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	28 (11,8 %)	2 (0,8 %)
Spasmes musculaires	21 (8,8 %)	0
Douleur osseuse	20 (8,4 %)	2 (0,8 %)
Arthralgie	15 (6,3 %)	0

Tableau 12. Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients recevant le schéma Kd une fois par semaine dans l'étude ARROW

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Kd à 20/70 mg/m ² une fois par semaine (N = 238)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Douleur aux extrémités	15 (6,3 %)	1 (0,4 %)
Douleur musculosquelettique	12 (5,0 %)	0
Troubles du système nerveux		
Céphalée	25 (10,5 %)	1 (0,4 %)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	35 (14,7 %)	2 (0,8 %)
Troubles rénaux et urinaires		
Lésion rénale aiguë	15 (6,3 %)	8 (3,4 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux ^f	37 (15,5 %)	2 (0,8 %)
Dyspnée	23 (9,7 %)	1 (0,4 %)
Troubles vasculaires		
Hypertension	51 (21,4 %)	13 (5,5 %)

^a La catégorie « Anémie » comprend les termes privilégiés suivants : anémie, baisse de l'hématocrite et baisse du taux d'hémoglobine.

^b La catégorie « Thrombocytopénie » comprend les termes privilégiés suivants : baisse du nombre de plaquettes et thrombocytopénie.

^c La catégorie « Neutropénie » comprend les termes privilégiés suivants : baisse du nombre de neutrophiles et neutropénie.

^d La catégorie « Douleur abdominale » comprend les termes privilégiés suivants : douleur abdominale et douleur abdominale haute.

^e La catégorie « Infection des voies respiratoires » comprend les termes privilégiés suivants : infection des voies respiratoires, infection des voies respiratoires inférieures, infection des voies respiratoires supérieures et infection virale des voies respiratoires supérieures.

^f La catégorie « Toux » comprend les termes privilégiés suivants : toux productive et toux.

KYPROLIS en association avec la dexaméthasone et le daratumumab (KdD)

L'innocuité de KYPROLIS administré à la dose de 20/56 mg/m² deux fois par semaine en association avec la dexaméthasone et le daratumumab (KdD) a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte de phase III, à répartition aléatoire (CANDOR) (voir la section 14, ESSAIS CLINIQUES).

KdD deux fois par semaine

L'étude CANDOR avait pour but d'évaluer le traitement de patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire. La population de l'analyse de l'innocuité était composée de patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire ayant reçu au moins une dose de KYPROLIS en association avec la dexaméthasone et le daratumumab (KdD; N = 308), comparativement à un groupe de patients ayant reçu au moins une dose de l'association Kd (N = 153). La durée médiane du traitement par tout médicament à l'étude a été de 70 semaines dans le groupe KdD, et de 40 semaines dans le groupe Kd. La durée médiane du traitement par KYPROLIS a été de 58 semaines dans le groupe KdD, et de 40 semaines dans le groupe Kd.

La durée médiane du traitement par le daratumumab a été de 68 semaines dans le groupe KdD. Les effets indésirables qui se sont produits chez au moins 5 % des sujets sont présentés au Tableau 13.

Tableau 13. Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients des groupes Kd et KdD deux fois par semaine de l'étude CANDOR

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	KdD à 20/56 mg/m ² 2 f.p.s. (N = 308)		Kd à 20/56 mg/m ² 2 f.p.s. (N = 153)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Troubles du sang et du système lymphatique				
Thrombocytopénie ^a	115 (37,3)	76 (24,7)	46 (30,1)	25 (16,3)
Anémie ^b	101 (32,8)	51 (16,6)	48 (31,4)	22 (14,4)
Neutropénie ^c	45 (14,6)	28 (9,1)	15 (9,8)	9 (5,9)
Lymphopénie ^d	27 (8,8)	21 (6,8)	12 (7,8)	11 (7,2)
Leucopénie ^e	20 (6,5)	9 (2,9)	6 (3,9)	2 (1,3)
Troubles cardiaques				
Insuffisance cardiaque ^f	15 (4,9)	7 (2,3)	8 (5,2)	7 (4,6)
Troubles oculaires				
Cataracte	17 (5,5)	7 (2,3)	5 (3,3)	3 (2,0)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	97 (31,5)	12 (3,9)	22 (14,4)	1 (0,7)
Nausées	56 (18,2)	0 (0,0)	20 (13,1)	1 (0,7)
Vomissements	37 (12,0)	0 (0,0)	13 (8,5)	0 (0,0)
Constipation	22 (7,1)	0 (0,0)	6 (3,9)	0 (0,0)
Douleur abdominale ^g	20 (6,5)	0 (0,0)	11 (7,2)	2 (1,3)
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue	75 (24,4)	24 (7,8)	28 (18,3)	7 (4,6)
Pyrexie	60 (19,5)	6 (1,9)	23 (15,0)	1 (0,7)
Œdème périphérique	33 (10,7)	0 (0,0)	14 (9,2)	1 (0,7)
Asthénie	30 (9,7)	9 (2,9)	17 (11,1)	5 (3,3)
Frissons	17 (5,5)	0 (0,0)	6 (3,9)	0 (0,0)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires ^h	124 (40,3)	22 (7,1)	45 (29,4)	5 (3,3)
Pneumonie	55 (17,9)	41 (13,3)	19 (12,4)	13 (8,5)
Bronchite	52 (16,9)	8 (2,6)	18 (11,8)	2 (1,3)
Grippe	34 (11,0)	11 (3,6)	10 (6,5)	1 (0,7)

Tableau 13. Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients des groupes Kd et KdD deux fois par semaine de l'étude CANDOR

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	KdD à 20/56 mg/m ² 2 f.p.s. (N = 308)		Kd à 20/56 mg/m ² 2 f.p.s. (N = 153)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Rhinopharyngite	27 (8,8)	1 (0,3)	13 (8,5)	1 (0,7)
Infection des voies urinaires	18 (5,8)	4 (1,3)	4 (2,6)	3 (2,0)
Lésions, intoxications et complications liées à une intervention				
Réaction liée à la perfusion	24 (7,8)	2 (0,6)	3 (2,0)	0 (0,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperglycémie	28 (9,1)	13 (4,2)	11 (7,2)	5 (3,3)
Diminution de l'appétit	27 (8,8)	3 (1,0)	9 (5,9)	1 (0,7)
Hypokaliémie	18 (5,8)	5 (1,6)	9 (5,9)	2 (1,3)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	50 (16,2)	6 (1,9)	15 (9,8)	2 (1,3)
Spasmes musculaires	36 (11,7)	2 (0,6)	18 (11,8)	2 (1,3)
Arthralgie	26 (8,4)	2 (0,6)	8 (5,2)	1 (0,7)
Douleur aux extrémités	19 (6,2)	1 (0,3)	10 (6,5)	1 (0,7)
Troubles du système nerveux				
Neuropathie périphérique ⁱ	45 (14,6)	0 (0,0)	7 (4,6)	0 (0,0)
Céphalée	41 (13,3)	2 (0,6)	18 (11,8)	1 (0,7)
Étourdissements	23 (7,5)	2 (0,6)	4 (2,6)	0 (0,0)
Troubles psychiatriques				
Insomnie	55 (17,9)	12 (3,9)	17 (11,1)	3 (2,0)
Troubles rénaux et urinaires				
Lésion rénale aiguë	12 (3,9)	7 (2,3)	9 (5,9)	7 (4,6)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux ⁱ	63 (20,5)	0 (0,0)	32 (20,9)	0 (0,0)
Dyspnée	61 (19,8)	12 (3,9)	34 (22,2)	4 (2,6)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée	17 (5,5)	0 (0,0)	10 (6,5)	1 (0,7)

Tableau 13. Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients des groupes Kd et KdD deux fois par semaine de l'étude CANDOR

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	KdD à 20/56 mg/m ² 2 f.p.s. (N = 308)		Kd à 20/56 mg/m ² 2 f.p.s. (N = 153)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Troubles vasculaires				
Hypertension	94 (30,5)	54 (17,5)	42 (27,5)	20 (13,1)

K : KYPROLIS; d : dexaméthasone; D : daratumumab; f.p.s. : fois par semaine.

^a La catégorie « Thrombocytopénie » comprend les termes privilégiés suivants : baisse du nombre de plaquettes et thrombocytopénie.

^b La catégorie « Anémie » comprend les termes privilégiés suivants : anémie, baisse de l'hématocrite et baisse du taux d'hémoglobine.

^c La catégorie « Neutropénie » comprend les termes privilégiés suivants : baisse du nombre de neutrophiles et neutropénie.

^d La catégorie « Lymphopénie » comprend les termes privilégiés suivants : baisse du nombre de lymphocytes et lymphopénie.

^e La catégorie « Leucopénie » comprend les termes privilégiés suivants : leucopénie et baisse du nombre de leucocytes.

^f La catégorie « Insuffisance cardiaque » comprend les termes privilégiés suivants : insuffisance cardiaque et insuffisance cardiaque congestive.

^g La catégorie « Douleur abdominale » comprend les termes privilégiés suivants : douleur abdominale et douleur abdominale haute.

^h La catégorie « Infection des voies respiratoires » comprend les termes privilégiés suivants : infection des voies respiratoires, infection des voies respiratoires inférieures, infection des voies respiratoires supérieures et infection virale des voies respiratoires supérieures.

ⁱ La catégorie « Neuropathie périphérique » comprend les termes privilégiés suivants : neuropathie sensorielle périphérique et neuropathie périphérique.

^j La catégorie « Toux » comprend les termes privilégiés suivants : toux productive et toux.

Des 307 patients du groupe KdD dont on connaissait la Cl_{Cr} au départ, 174 avaient une Cl_{Cr} ≥ 80 mL/min (fonction rénale normale), 96 avaient une Cl_{Cr} ≥ 50 et < 80 mL/min (insuffisance rénale légère), 32 avaient une Cl_{Cr} ≥ 30 et < 50 mL/min (insuffisance rénale modérée), et 5 avaient une Cl_{Cr} ≥ 15 et < 30 mL/min (insuffisance rénale grave). Des événements indésirables graves ont été signalés chez 58,0 %, 56,3 %, 87,5 % et 80,0 % des patients présentant respectivement une fonction rénale normale, une insuffisance rénale légère, une insuffisance rénale modérée ou une insuffisance rénale grave; des événements indésirables mortels ont été signalés chez 9,2 %, 7,3 %, 18,8 % et 20,0 % de ces patients, respectivement. Des 293 patients du groupe KdD dont on connaissait l'état de la fonction hépatique au départ (d'après les taux de bilirubine et de transaminases), 269 avaient une fonction hépatique normale et 24, une insuffisance hépatique légère. Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave étaient exclus de l'étude. Des événements indésirables graves ont été signalés chez 58,7 % et 70,8 % des patients présentant respectivement une fonction hépatique normale ou une insuffisance hépatique légère; des événements indésirables mortels ont été signalés chez 8,9 % et 12,5 % de ces patients, respectivement (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale et Insuffisance hépatique).

KYPROLIS en association avec l'isatuximab et la dexaméthasone (IsaKd)

Le Tableau 14 présente les effets indésirables observés au cours de la période de traitement de l'étude IKEMA, chez 299 patients atteints de myélome multiple qui ont reçu un traitement par l'isatuximab à 10 mg/kg en association avec KYPROLIS et la dexaméthasone (IsaKd) ou KYPROLIS en association avec la dexaméthasone (Kd) (voir la section 14, ESSAIS CLINIQUES).

Tableau 14. Effets indésirables survenus chez ≥ 10 % des patients ayant reçu l'association IsaKd au cours de l'étude IKEMA

Effet indésirable	IsaKd (N = 177)		Kd (N = 122)	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Infections				
Infection des voies respiratoires supérieures ^a	67	9	57	7
Pneumonie ^b	36	22	30	18
Bronchite ^c	24	2,3	13	0,8
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Réaction liée à la perfusion ^d	46	0,6	3,3	0
Fatigue ^e	42	5	32	3,3
Troubles vasculaires				
Hypertension ^f	37	21	32	20
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	36	2,8	29	2,5
Vomissements	15	1,1	9	0,8
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée ^g	29	5	24	0,8
Toux ^h	23	0	15	0

IsaKd : Kyprolis, isatuximab et dexaméthasone

^a Le terme « infection des voies respiratoires supérieures » inclut : sinusite aiguë, sinusite chronique, grippe H1N1, grippe H3N2, grippe, laryngite, laryngite virale, herpès nasal, rhinopharyngite, pharyngite, pharyngoamygdalite, infection à virus respiratoire syncytial, rhinite, sinusite, sinusite bactérienne, amygdalite, trachéite, infection des voies respiratoires supérieures, rhinite virale, infection des voies respiratoires, infection virale des voies respiratoires, maladie d'allure grippale, infection à para-influenza, infection bactérienne des voies respiratoires et infection virale des voies respiratoires supérieures.

^b Le terme « pneumonie » inclut : pneumonie atypique, infection des voies respiratoires inférieures, infection virale des voies respiratoires inférieures, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumonie grippale, pneumonie à *Legionella*, pneumonie à pneumocoque, pneumonie à virus respiratoire syncytial, pneumonie à streptocoque, pneumonie virale, sepsie pulmonaire et tuberculose pulmonaire.

^c Le terme « bronchite » inclut : bronchite, bronchite virale, bronchite à virus respiratoire syncytial, bronchite chronique et trachéo-bronchite.

^d Le terme « réaction liée à la perfusion » inclut : réaction liée à la perfusion, syndrome de libération des cytokines et hypersensibilité.

^e Le terme « fatigue » inclut : fatigue et asthénie.

^f Le terme « hypertension » inclut : hypertension, augmentation de la tension artérielle et crise hypertensive.

^g Le terme « dyspnée » inclut : dyspnée et dyspnée à l'effort.

^h Le terme « toux » inclut : toux, toux productive et toux allergique.

Veillez consulter la monographie de l'isatuximab pour obtenir plus d'information sur certains effets indésirables.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables peu courants (< 5 %)* observés au cours de l'étude ASPIRE

TROUBLES DU SANG ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE : neutropénie fébrile (3,6 %), lymphopénie (3,3 %)

TROUBLES CARDIAQUES : fibrillation auriculaire (4,6 %), palpitations (3,6 %), infarctus du myocarde (3,1 %), tachycardie (2,3 %), infarctus aigu du myocarde (1,3 %), arrêt cardiaque (0,5 %), ischémie myocardique (0,5 %), épanchement péricardique (0,3 %)

TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE : acouphène (1,5 %)

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX : hémorragie gastro-intestinale (0,3 %)

TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION : douleur thoracique (3,8 %), maladie d'allure grippale (3,8 %), douleur (3,8 %), malaise (2,8 %), réaction au point de perfusion (2,0 %), syndrome de défaillance multiviscérale (0,5 %)

TROUBLES HÉPATO-BILIAIRES : hyperbilirubinémie (4,1 %)

TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE : hypersensibilité à un médicament (1,3 %)

INFECTIONS ET INFESTATIONS : rhinite (4,8 %), rhinopharyngite (3,1 %), colite à *Clostridium difficile* (1,8 %), sepsie (1,8 %), infection pulmonaire (1,3 %)

LÉSIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIÉES À UNE INTERVENTION : réaction liée à la perfusion (0,8 %)

EXAMENS : hausse du taux de protéine C réactive (4,1 %), baisse de la clairance rénale de la créatinine (3,3 %), hausse du taux d'aspartate aminotransférase (2,3 %), hausse du taux de gamma-glutamyltransférase (1,8 %), hausse du taux sanguin d'acide urique (1,3 %)

TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION : hyponatrémie (4,6 %), hyperkaliémie (3,1 %), hypoalbuminémie (2,6 %), déshydratation (1,5 %), hypercalcémie (1,3 %), syndrome de lyse tumorale (0,8 %)

TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX : hypoesthésie (4,6 %), accident vasculaire cérébral (1,0 %), hémorragie intracrânienne (0,5 %)

TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES : lésion rénale aiguë (4,3 %), insuffisance rénale (2,6 %), dysfonctionnement rénal (2,6 %)

TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX : dysphonie (4,8 %), embolie pulmonaire (3,6 %), syndrome de détresse respiratoire aiguë (1,0 %), œdème pulmonaire (1,0 %), hémorragie pulmonaire (0,3 %), pneumonite (0,5 %), hypertension pulmonaire (0,5 %), insuffisance respiratoire aiguë (0,3 %), maladie pulmonaire interstitielle (0,3 %), respiration sifflante (0,3 %)

TROUBLES VASCULAIRES : bouffées vasomotrices (3,3 %), crise hypertensive (0,5 %), hémorragie (0,3 %)

* Tous les effets indésirables survenus à une fréquence < 5 % selon les données concernant le groupe KYPROLIS.

Effets indésirables peu courants (< 5%)* observés au cours de l'étude ENDEAVOR

TROUBLES DU SANG ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE : leucopénie (3,7 %), neutropénie fébrile (1,1 %), microangiopathie thrombotique (0,4 %), purpura thrombocytopénique thrombotique (0,2 %)

TROUBLES CARDIAQUES : fibrillation auriculaire (2,8 %), infarctus du myocarde (1,3 %), arrêt cardiaque (0,4 %), épanchement péricardique (0,4 %)

TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE : acouphène (3,0 %)

TROUBLES OCULAIRES : vision trouble (4,8 %)

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX : odontalgie (2,8 %), hémorragie gastro-intestinale (0,9 %)

TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION : douleur (3,5 %), réactions au point de perfusion (3,2 %)

TROUBLES HÉPATO-BILIAIRES : hyperbilirubinémie (1,5 %), cholestase (1,1 %), insuffisance hépatique (0,4 %)

TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE : hypersensibilité à un médicament (1,1 %)

INFECTIONS ET INFESTATIONS : grippe (4,5 %), infection virale (2,6 %), infection pulmonaire (1,7 %), sepsie (1,5 %)

EXAMENS : réduction de la fraction d'éjection (3,2 %), hausse du taux de gamma-glutamyltransférase (3,2 %), hausse du taux d'aspartate aminotransférase (3,0 %), hausse du taux de protéine C réactive (1,9 %), hausse du taux sanguin d'acide urique (1,7 %)

TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION : hyperkaliémie (3,2 %), hyponatrémie (3,2 %), déshydratation (2,4 %), hypercalcémie (1,7 %), hypomagnésémie (1,7 %), hypoalbuminémie (1,5 %), syndrome de lyse tumorale (0,6 %)

TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX : accident vasculaire cérébral (0,9 %), syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (0,4 %)

TROUBLES PSYCHIATRIQUES : anxiété (4,1 %)

TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES : insuffisance rénale (3,0 %), dysfonctionnement rénal (2,2 %)

TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX : embolie pulmonaire (3,0 %), dysphonie (3,0 %), respiration sifflante (2,6 %), hypertension pulmonaire (1,3 %), œdème pulmonaire (1,1 %), maladie pulmonaire interstitielle (0,6 %), pneumonite (0,4 %), syndrome de détresse respiratoire aiguë (0,4 %), hémorragie pulmonaire (0,2 %)

TROUBLES DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ : érythème (4,3 %), hyperhidrose (2,6 %)

TROUBLES VASCULAIRES : thrombose veineuse profonde (4,8 %), crise hypertensive (0,6 %), urgence hypertensive (0,2 %)

* Tous les effets indésirables survenus à une fréquence < 5 % selon les données concernant le groupe KYPROLIS.

Effets indésirables peu courants (< 5 %)* observés au cours de l'étude ARROW

TROUBLES DU SANG ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE : leucopénie (3,4 %), neutropénie fébrile (1,7 %), lymphopénie (1,7 %), microangiopathie thrombotique (0,4 %)

TROUBLES CARDIAQUES : tachycardie (2,5 %), palpitations (2,1 %), insuffisance cardiaque (1,7 %), fibrillation auriculaire (1,3 %), infarctus du myocarde (0,4 %), ischémie myocardique (0,4 %), épanchement péricardique (0,4 %)

TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE : acouphène (0,4 %)

TROUBLES OCULAIRES : cataracte (4,6 %), vision trouble (1,7 %)

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX : dyspepsie (1,7 %), odontalgie (1,3 %), hémorragie gastro-intestinale (0,4 %)

TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION : douleur thoracique (4,6 %), maladie d'allure grippale (2,5 %), malaise (2,1 %), réactions au point de perfusion (1,7 %), douleur (1,7 %), frissons (0,8 %)

TROUBLES HÉPATO-BILIAIRES : cholestase (0,4 %), hyperbilirubinémie (0,4 %)

INFECTIONS ET INFESTATIONS : rhinite (4,2 %), infection des voies urinaires (4,2 %), sepsie (2,5 %), gastro-entérite (2,1 %), infection pulmonaire (2,1 %), rhinopharyngite (0,8 %), colite à *Clostridium difficile* (0,4 %), infection virale (0,4 %)

LÉSIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIÉES À UNE INTERVENTION : réaction liée à la perfusion (1,7 %)

EXAMENS : hausse du taux de gamma-glutamyltransférase (3,4 %), hausse du taux de protéine C réactive (2,1 %), hausse du taux d'alanine aminotransférase (1,3 %), hausse du taux d'aspartate aminotransférase (1,3 %), hausse du taux sanguin d'acide urique (1,3 %), baisse de la clairance rénale de la créatinine (0,8 %), réduction de la fraction d'éjection (0,8 %)

TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION : hyperglycémie (4,2 %), hyperuricémie (3,8 %), syndrome de lyse tumorale (2,9 %), hyponatrémie (2,5 %), hypercalcémie (2,1 %), hypophosphatémie (2,1 %), hyperkaliémie (1,7 %), hypoalbuminémie (1,7 %), hypocalcémie (1,7 %), hypomagnésémie (1,7 %), déshydratation (0,8 %)

TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR ET DU TISSU CONJONCTIF : faiblesse musculaire (2,9 %), douleur thoracique musculosquelettique (2,9 %), myalgie (2,1 %)

TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX : neuropathie périphérique (3,8 %), paresthésie (2,5 %), étourdissements (2,1 %), hypoesthésie (0,8 %), accident vasculaire cérébral (0,4 %), hémorragie intracrânienne (0,4 %)

TROUBLES PSYCHIATRIQUES : anxiété (1,7 %)

TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES : insuffisance rénale (0,8 %)

TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX : épistaxis (3,8 %), douleur oropharyngée (3,8 %), embolie pulmonaire (1,7 %), respiration sifflante (0,8 %), hypertension pulmonaire (1,3 %), syndrome de détresse respiratoire aiguë (0,4 %), insuffisance respiratoire aiguë (0,4 %), dysphonie (0,4 %), maladie pulmonaire interstitielle (0,4 %), pneumonite (0,4 %), hémorragie pulmonaire (0,4 %)

TROUBLES DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ : éruption cutanée (2,9 %), hyperhidrose (2,1 %), prurit (1,7 %), érythème (0,4 %)

TROUBLES VASCULAIRES : bouffées vasomotrices (1,7 %), thrombose veineuse profonde (1,3 %), hypotension (0,4 %)

* Tous les effets indésirables survenus à une fréquence < 5 % selon les données concernant le groupe recevant KYPROLIS une fois par semaine.

Effets indésirables peu courants (< 5 %)* observés au cours de l'étude CANDOR

TROUBLES DU SANG ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE : neutropénie fébrile (1,3 %), purpura thrombocytopénique thrombotique (0,6 %)

TROUBLES CARDIAQUES : insuffisance cardiaque (4,9 %), tachycardie (4,2 %), fibrillation auriculaire (2,9 %), palpitations (2,9 %), arrêt cardiaque (1,0 %), infarctus du myocarde (1,0 %), ischémie myocardique (0,6 %), épanchement péricardique (0,3 %)

TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE : acouphène (1,6 %)

TROUBLES OCULAIRES : vision trouble (2,6 %)

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX : dyspepsie (2,9 %), odontalgie (1,6 %), hémorragie gastro-intestinale (1,0 %)

TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION : douleur thoracique (4,2 %), douleur (4,2 %), maladie d'allure grippale (3,6 %), malaise (3,2 %), réaction au point de perfusion (0,6 %)

TROUBLES HÉPATOBIILAIRES : hyperbilirubinémie (1,9 %), cholestase (0,3 %)

INFECTIONS ET INFESTATIONS : sepsie (3,9 %), infection virale (3,9 %), gastro-entérite (2,9 %), infection pulmonaire (2,6 %), rhinite (2,6 %), colite à *Clostridium difficile* (0,3 %)

EXAMENS : hausse du taux d'alanine aminotransférase (3,9 %), hausse du taux de créatinine sérique (2,3 %), hausse du taux d'aspartate aminotransférase (1,9 %), hausse du taux de gamma-glutamyltransférase (1,9 %), hausse du taux de protéine C réactive (1,3 %), réduction de la fraction d'éjection (0,6 %), baisse de la clairance rénale de la créatinine (0,0 %)

TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION : hypocalcémie (4,9 %), hypomagnésémie (3,6 %), hyperkaliémie (1,9 %), hyperuricémie (1,6 %), hypoalbuminémie (1,3 %), hyponatrémie (1,3 %), hypophosphatémie (1,3 %), déshydratation (1,0 %), syndrome de lyse tumorale (1,0 %), hypercalcémie (0,6 %)

TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR ET DU TISSU CONJONCTIF : myalgie (4,5 %), douleur thoracique musculosquelettique (4,2 %), faiblesse musculaire (3,6 %), douleur osseuse (2,9 %), douleur musculosquelettique (2,9 %)

TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX : hypoesthésie (1,6 %), accident vasculaire cérébral (0,6 %), syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (0,6 %), hémorragie intracrânienne (0,3 %), paresthésie (0,3 %)

TROUBLES PSYCHIATRIQUES : anxiété (1,9 %)

TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES : lésion rénale aiguë (3,9 %), dysfonctionnement rénal (1,3 %), insuffisance rénale (1,0 %)

TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASINAUX : dysphonie (4,2 %), douleur oropharyngée (3,9 %), épistaxis (2,6 %), embolie pulmonaire (2,3 %), hypertension pulmonaire (1,6 %), œdème pulmonaire (1,6 %), maladie pulmonaire interstitielle (1,0 %), respiration sifflante (1,0 %), pneumonite (0,6 %), hémorragie pulmonaire (0,6 %), insuffisance respiratoire aiguë (0,0 %)

TROUBLES DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ : prurit (4,5 %), érythème (1,6 %), hyperhidrose (1,6 %)

TROUBLES VASCULAIRES : hypotension (4,2 %), thrombose veineuse profonde (1,6 %), bouffées vasomotrices (0,6 %), crise hypertensive (0,0 %)

* Tous les effets indésirables survenus à une fréquence < 5 % selon les données concernant le groupe KdD deux fois par semaine.

Autres ÉIST d'importance clinique observés dans le groupe IsaKd au cours de l'étude IKEMA

TROUBLES OCULAIRES : cataracte

TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE : vertige

TROUBLES CARDIAQUES : angine de poitrine

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX : dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, stomatite

EXAMENS : perte de poids

TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION : diminution de l'appétit, hyperglycémie, rétention hydrique

TUMEURS BÉNIGNES, MALIGNES ET NON SPÉCIFIÉES (Y COMPRIS KYSTES ET POLYPPES) : cancer de la peau, tumeur solide autre qu'un cancer de la peau

TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX : paresthésie

TROUBLES PSYCHIATRIQUES : anxiété

TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASINAUX : hypertension pulmonaire

TROUBLES DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ : érythème, purpura

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Les résultats hématologiques et biochimiques anormaux (atteinte de grade 3 ou 4) signalés au cours de l'étude ASPIRE sont présentés au Tableau 15 et au Tableau 16.

Tableau 15. Résultats hématologiques anormaux durant l'étude ASPIRE*

	Résultats indiquant une atteinte de grade 3 ou 4	
	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Baisse du nombre absolu de neutrophiles	184 (47,0 %)	171 (44,0 %)
Baisse du taux d'hémoglobine	84 (21,4 %)	97 (24,9 %)
Baisse du nombre de lymphocytes	200 (51,0 %)	147 (37,8 %)
Baisse du nombre de plaquettes	119 (30,4 %)	79 (20,4 %)
Baisse du nombre total de leucocytes	128 (32,7 %)	94 (24,2 %)

* Les patients chez qui le grade est demeuré le même après le début de l'étude ont été exclus de ce tableau.

Tableau 16. Résultats biochimiques anormaux durant l'étude ASPIRE*

	Résultats indiquant une atteinte de grade 3 ou 4	
	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Hausse du taux d'ALAT	24 (6,1 %)	13 (3,4 %)
Hausse du taux d'ASAT	17 (4,4 %)	1 (0,3 %)
Hypocalcémie	42 (10,7 %)	30 (7,7 %)
Hypercalcémie	16 (4,1 %)	12 (3,0 %)
Hypermagnésémie	23 (5,9 %)	11 (2,9 %)
Hypophosphatémie	154 (39,3 %)	135 (34,7 %)
Hypokaliémie	73 (18,7 %)	43 (11,1 %)
Hyperkaliémie	20 (5,1 %)	19 (4,9 %)
Hausse du taux de créatinine sérique	35 (8,9 %)	24 (6,2 %)
Hyponatrémie	47 (12,0 %)	34 (8,7 %)
Hausse du taux de bilirubine totale	43 (11,0 %)	14 (3,6 %)

* Les patients chez qui le grade est demeuré le même après le début de l'étude ont été exclus de ce tableau.

Les résultats hématologiques et biochimiques anormaux (atteinte de grade 3 ou 4) signalés au cours de l'étude ENDEAVOR sont présentés au Tableau 17 et au Tableau 18.

Tableau 17. Résultats hématologiques anormaux durant l'étude ENDEAVOR

	Résultats indiquant une atteinte de grade 3 ou 4	
	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Baisse du nombre de lymphocytes	377 (81,4 %)	257 (56,4 %)
Baisse du nombre de plaquettes	127 (27,4 %)	106 (23,2 %)
Baisse du taux d'hémoglobine	103 (22,2 %)	75 (16,4 %)
Baisse du nombre de neutrophiles	54 (11,7 %)	47 (10,3 %)
Baisse du nombre total de leucocytes	44 (9,5 %)	37 (8,1 %)

Tableau 18. Résultats biochimiques anormaux durant l'étude ENDEAVOR

	Résultats indiquant une atteinte de grade 3 ou 4	
	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Hausse du taux d'acide urique	337 (72,7 %)	237 (52,0 %)
Hypophosphatémie	106 (22,9 %)	86 (18,9 %)
Clairance de la créatinine	92 (19,9 %)	62 (13,6 %)
Hyperkaliémie	94 (20,3 %)	33 (7,2 %)
Hyponatrémie	41 (8,9 %)	43 (9,4 %)
Hypocalcémie	43 (9,3 %)	8 (1,8 %)
Hypokaliémie	28 (6,0 %)	30 (6,6 %)
Hausse du taux de créatinine sérique	21 (4,5 %)	25 (5,5 %)
Hypoglycémie	12 (2,6 %)	9 (2,0 %)
Hypercalcémie	9 (1,9 %)	17 (3,7 %)
Baisse du taux d'albumine sérique	9 (1,9 %)	4 (0,9 %)
Hausse du taux d'ALAT	9 (1,9 %)	3 (0,7 %)
Hausse du taux d'ASAT	7 (1,5 %)	3 (0,7 %)
Hausse du taux de phosphatase alcaline sérique	3 (0,6 %)	3 (0,7 %)
Hypomagnésémie	3 (0,6 %)	1 (0,2 %)
Hypermagnésémie	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Hypernatrémie	0	1 (0,2 %)
Hausse du taux de bilirubine totale	2 (0,4 %)	1 (0,2 %)

Les résultats hématologiques et biochimiques anormaux (atteinte de grade 3 ou 4) signalés au cours de l'étude ARROW sont présentés au Tableau 19 et au Tableau 20.

Tableau 19. Résultats hématologiques anormaux durant l'étude ARROW

	Résultats indiquant une atteinte de grade 3 ou 4	
	Kd à 20/70 mg/m ² une fois par semaine (N = 238) n (%)	
Baisse du nombre de lymphocytes	102 (42,9 %)	
Baisse du nombre de plaquettes	52 (21,8 %)	
Baisse du taux d'hémoglobine	38 (16,0 %)	
Baisse du nombre de leucocytes	37 (15,5 %)	
Baisse du nombre de neutrophiles	32 (13,4 %)	

Tableau 20. Résultats biochimiques anormaux durant l'étude ARROW

	Résultats indiquant une atteinte de grade 3 ou 4 Kd à 20/70 mg/m ² une fois par semaine (N = 238) n (%)
Hausse du taux d'acide urique	30 (12,6 %)
Hypophosphatémie	24 (10,1 %)
Hyponatrémie	18 (7,6 %)
Hypokaliémie	15 (6,3 %)
Hausse de la glycémie	15 (6,3 %)
Hypercalcémie	7 (2,9 %)
Hausse du taux de créatinine sérique	4 (1,7 %)
Hypocalcémie	4 (1,7 %)
Hausse du taux d'ASAT	3 (1,3 %)
Hausse du taux d'ALAT	2 (0,8 %)
Hausse du taux de phosphatase alcaline	2 (0,8 %)
Baisse du taux d'albumine sérique	1 (0,4 %)
Hypomagnésémie	1 (0,4 %)
Hypermagnésémie	1 (0,4 %)

Les résultats hématologiques et biochimiques anormaux (atteinte de grade 3 ou 4) signalés au cours de l'étude CANDOR sont présentés au Tableau 21 et au Tableau 22.

Tableau 21. Résultats hématologiques anormaux durant l'étude CANDOR

	Résultats indiquant une atteinte de grade 3 ou 4	
	KdD (N = 308) n (%)	Kd (N = 153) n (%)
Baisse du nombre absolu de neutrophiles	31 (10,1)	13 (8,5)
Baisse du taux d'hémoglobine	28 (9,1)	20 (13,1)
Baisse du nombre de lymphocytes	177 (57,5)	56 (36,6)
Baisse du nombre de plaquettes	59 (19,2)	16 (10,5)
Baisse du nombre total de leucocytes	58 (18,8)	14 (9,2)

Tableau 22. Résultats biochimiques anormaux durant l'étude CANDOR

	Résultats indiquant une atteinte de grade 3 ou 4	
	KdD (N = 308) n (%)	Kd (N = 153) n (%)
Hausse du taux d'ALAT	7 (2,3)	1 (0,7)
Hausse du taux d'ASAT	1 (0,3)	1 (0,7)
Hypocalcémie	6 (1,9)	1 (0,7)
Hypercalcémie	6 (1,9)	4 (2,6)
Hypokaliémie	13 (4,2)	1 (0,7)
Hyperkaliémie	5 (1,6)	0 (0,0)
Hausse du taux de créatinine sérique	7 (2,3)	2 (1,3)
Hyponatrémie	8 (2,6)	8 (5,2)
Baisse du taux d'albumine sérique	1 (0,3)	3 (2,0)
Hausse du taux de bilirubine totale	1 (0,3)	0 (0,0)

Tableau 23. Résultats anormaux aux analyses de laboratoire obtenus au cours du traitement chez les patients traités par l'association IsaKd comparativement aux patients traités par l'association Kd – étude IKEMA

Paramètre de laboratoire	IsaKd (N = 177)			Kd (N = 122)		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
Anémie	99,4 %	22,0 %	0 %	99,2 %	19,7 %	0 %
Lymphopénie	94,4 %	52,0 %	16,9 %	95,1 %	43,4 %	13,9 %
Thrombocytopénie	94,4 %	18,6 %	11,3 %	87,7 %	15,6 %	8,2 %
Neutropénie	54,8 %	17,5 %	1,7 %	43,4 %	6,6 %	0,8 %

Le dénominateur utilisé pour le calcul des pourcentages est le nombre de patients pour lesquels on disposait d'au moins 1 examen de laboratoire au cours de la période d'observation considérée.

CTCAE, version 4.03.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables additionnels précisés ci-dessous ont été signalés après la commercialisation du produit. La liste comprend les cas signalés spontanément ainsi que les effets indésirables signalés au cours d'autres essais cliniques.

- **Troubles du sang et du système lymphatique** : syndrome hémolytique et urémique
- **Troubles cardiaques** : péricardite, myocardiopathie
- **Troubles gastro-intestinaux** : perforation gastro-intestinale, occlusion intestinale, pancréatite aiguë

- **Infections et infestations** : chorioretinite à cytomégalovirus, réactivation du virus de l'hépatite B
- **Troubles neurologiques** : leucoencéphalopathie multifocale progressive
- **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : œdème laryngé

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Aucune interaction médicamenteuse grave n'avait été établie au moment de l'autorisation.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le carfilzomib est métabolisé principalement par l'intermédiaire des enzymes peptidase et époxyde hydrolase; par conséquent, il est peu probable que l'administration concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs du cytochrome P450 ait un effet sur le profil pharmacocinétique du carfilzomib (voir la section 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions entre le médicament et les comportements n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Selon les études *in vitro*, le carfilzomib n'inhibe pas les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6; par conséquent, il ne devrait pas inhiber l'activité d'autres médicaments qui sont des substrats de ces enzymes.

Lors des études *in vitro*, le carfilzomib n'a pas agi comme inducteur des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 à la plus haute concentration évaluée (2,5 µM [micromoles]) sur des cultures d'hépatocytes humains. Par ailleurs, lors d'une étude *in vitro* sur des microsomes provenant d'hépatocytes humains, le carfilzomib a exercé une inhibition modeste directe (constante d'inhibition [K_i] = 1,7 µM) et dépendante du temps (K_i = 11 µM) des isoenzymes 3A4 et 3A5 du cytochrome P450 humain.

Dix-huit patients évaluable présentant une tumeur solide ont été admis à une étude ouverte de phase I, sans répartition aléatoire, à séquence fixe et portant sur les interactions médicament-médicament qui visait à évaluer les effets de KYPROLIS sur la pharmacocinétique du midazolam, un substrat de la CYP3A. L'administration répétée de KYPROLIS (27 mg/m²) n'a pas eu d'effet important sur la pharmacocinétique du midazolam, ce qui indique que le carfilzomib ne devrait pas inhiber la biotransformation des substrats de la CYP3A4 et de la CYP3A5; en outre, le carfilzomib n'a pas agi comme inducteur de la CYP3A4 chez les patients.

Il n'a pas été établi si le carfilzomib administré à des concentrations thérapeutiques est un inducteur des isoenzymes 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2B6 du cytochrome P 450. La prudence est de mise lorsque le carfilzomib est administré en concomitance avec des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes, y compris les contraceptifs oraux.

In vitro, le carfilzomib a réduit de 25 % le transport d'efflux de la digoxine, un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), à travers une monocouche de cellules Caco-2 lorsqu'il a été testé à 3 µM. Le carfilzomib est un substrat de la P-gp. Cependant, comme le carfilzomib est administré par voie intraveineuse et subit une biotransformation importante, il est peu probable que les inhibiteurs ou les inducteurs de la P-gp exercent un effet sur le profil pharmacocinétique du carfilzomib.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions entre le médicament et les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions entre le médicament et les plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats des examens de laboratoire n'ont pas été établis. Consulter la monographie de l'isatuximab lors de l'utilisation d'un schéma thérapeutique comprenant ce médicament.

9.8 Effets du médicament sur le mode de vie

Les patients traités par KYPROLIS pourraient ressentir de la fatigue, avoir des étourdissements ou subir une chute de la tension artérielle pouvant nuire à leur capacité de conduire ou d'opérer de la machinerie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le carfilzomib est une époxy-cétone tétrapeptidique inhibitrice du protéasome qui se lie de manière irréversible à la thréonine N-terminale des sites actifs du protéasome 20S, le noyau protéolytique du protéasome 26S. Le carfilzomib exerce une activité antiproliférative et proapoptotique dans des modèles précliniques. Chez l'animal, le carfilzomib inhibe l'activité du protéasome dans le sang et les tissus, en plus de ralentir la croissance tumorale dans des modèles de myélome multiple et de tumeurs hématologiques et solides. *In vitro*, le carfilzomib a exercé une inhibition minime sur un groupe de 21 protéases non protéasomales.

10.2 Pharmacodynamie

L'administration intraveineuse de carfilzomib a conduit à l'inhibition de l'activité chymotrypsique (ou CT-L, de *chymotrypsin-like*) du protéasome, mise en évidence par une analyse sanguine effectuée 1 heure après l'administration de la première dose. Des doses de 15 mg/m² ou plus ont inhibé (par au moins 80 %) l'activité chymotrypsique du protéasome. En outre, l'administration de carfilzomib à la dose de 20 mg/m² a mené à une inhibition de 26 à 32 % et de 41 à 49 %, respectivement, du polypeptide de faible masse moléculaire 2 (LMP2) et du complexe endopeptidase multicatalytique 1 (MECL1) des sous-unités de l'immunoprotéasome. Au cours de chacune des semaines de traitement, l'inhibition du protéasome (activité CT-L) dans le sang et les cellules mononucléées du sang périphérique s'est maintenue durant au moins 48 heures après la première dose de carfilzomib. L'association avec la lénalidomide et la dexaméthasone n'a pas eu d'effet sur l'inhibition du protéasome.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Les valeurs moyennes de la concentration maximale (C_{max}) et de l'aire sous la courbe (ASC) après la perfusion intraveineuse de 15 mg/m², de 20 mg/m² et de 27 mg/m² en 2 à 10 minutes sont présentées au Tableau 24.

Tableau 24. Résumé des paramètres pharmacocinétiques observés lors de l'administration du carfilzomib en perfusion i.v. sur une période de 2 à 10 minutes

	15 mg/m ² (n = 8)	20 mg/m ² (n = 30)	27 mg/m ² (n = 5)
C _{max} (ng/mL)	2077 (91,4)	2390 (104)	4232 (48,8)
ASC _{0-dernière} (ng•h/mL)	187 (75,3)	251 (92,0)	379 (24,8)

Les valeurs présentées sont des moyennes géométriques (coefficient de variation géométrique, %).

Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC après la perfusion intraveineuse de 20 mg/m², de 45 mg/m², de 56 mg/m² et de 70 mg/m² en 30 minutes sont présentées au Tableau 25.

Tableau 25. Résumé des paramètres pharmacocinétiques observés lors de l'administration du carfilzomib en perfusion i.v. sur une période de 30 minutes

	20 mg/m ² (n = 30)	45 mg/m ² (n = 4)	56 mg/m ² (n = 12)	70 mg/m ² (n = 21)
C _{max} (ng/mL)	722 (62,1)	1758 (25,8)	2079 (43,9)	2390 (30,7)
ASC _{0-dernière} (ng•h/mL)	269 (54,3)	740 (24,8)	948 (34,0)	1040 (21,7)

Les valeurs présentées sont des moyennes géométriques (coefficient de variation géométrique, %).

Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC_{0-dernière} ont été calculées en fonction d'une dose unique pour les schémas comportant l'administration du médicament deux fois par semaine (20, 45 et 56 mg/m²) ou une fois par semaine (70 mg/m²).

À des doses allant de 20 à 70 mg/m², l'administration de carfilzomib en perfusion de 30 minutes a produit une hausse liée à la dose des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) et de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, de zéro à la dernière concentration quantifiable (ASC_{0-dernière}). Après l'administration de doses répétées de carfilzomib de l'ordre de 70 mg/m², l'exposition générale (mesurée par l'ASC) et la demi-vie du produit étaient comparables le jour 15 du premier et du deuxième cycle, ce qui semble indiquer une absence d'accumulation générale du carfilzomib. Comparativement aux résultats obtenus lors d'une perfusion de 2 à 10 minutes, la perfusion de la même dose en 30 minutes a été associée à une demi-vie et à une ASC similaires, mais à une C_{max} 2 à 3 fois moindre.

Distribution

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre avec la dose de 20 mg/m² de carfilzomib était de 28 L le jour 1 du premier cycle. Lors d'une étude *in vitro*, la liaison du carfilzomib aux protéines plasmatiques humaines a atteint en moyenne 97 % pour l'éventail des concentrations allant de 0,4 à 4 µM.

Métabolisme

Le carfilzomib est métabolisé rapidement et largement. Trois métabolites prédominants ont été identifiés dans le plasma et l'urine de l'humain. Deux métabolites (M14 et M15) sont issus de l'hydrolyse des peptides du carfilzomib, tandis que le troisième métabolite (M16), dont la masse moléculaire est comparable à celle du carfilzomib, est formé par l'hydrolyse de l'anneau céto-époxyde. Les métabolites ne possèdent aucune activité biologique connue.

Élimination

Après l'administration intraveineuse de doses de 15 mg/m² ou plus, le carfilzomib a été éliminé rapidement de la circulation générale, et sa demi-vie était de 1 heure ou moins le jour 1 du premier cycle. Sa clairance générale allait de 151 à 263 L/h, ce qui est conforme à son métabolisme et à sa distribution tissulaire rapides. Le carfilzomib est éliminé principalement par voie métabolique, puis ses métabolites sont excrétés dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

- **Âge**

Les analyses pharmacocinétiques de population ont révélé que l'âge n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du carfilzomib.

- **Sexe**

Les analyses pharmacocinétiques de population ont révélé que le sexe n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du carfilzomib.

- **Origine ethnique**

Les analyses pharmacocinétiques de population ont révélé que la race n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du carfilzomib.

- **Insuffisance hépatique**

La dose de KYPROLIS est réduite de 25 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée au début du traitement. Aucune recommandation ne peut être émise en ce qui concerne la posologie de KYPROLIS chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave au début du traitement (voir la section 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique).

La pharmacocinétique et l'innocuité du carfilzomib ont été étudiées auprès de 46 patients atteints d'un cancer récidivant ou évolutif au stade avancé (tumeurs solides, n = 43; cancers hématologiques, n = 3) et présentant une fonction hépatique normale (n = 11), une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine > 1 à 1,5 fois la LSN ou taux d'ASAT > la LSN, n = 17), une insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine > 1,5 à 3 fois la LSN, n = 14) ou une insuffisance hépatique grave (taux de bilirubine > 3 fois la LSN, n = 4). Les données pharmacocinétiques n'ont pas été recueillies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. KYPROLIS a été administré au moyen d'une perfusion intraveineuse de 30 minutes à la dose de 20 mg/m² les jours 1 et 2, et à la dose de 27 mg/m² les jours 8, 9, 15 et 16 du premier cycle. Si le traitement était toléré, les patients recevaient la dose de 56 mg/m² à compter du deuxième cycle. Le rapport des moyennes géométriques (%) de l'ASC_{dernière} du carfilzomib à la dose de 27 mg/m² chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée, comparativement à ceux ayant une fonction hépatique normale, était respectivement de 144 % et de 126 %; à la dose de 56 mg/m², il était de 145 % et de 121 %. L'exposition générale aux métabolites M15 et M16 augmentait d'environ 60 % à 80 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée comparativement à ceux ayant une fonction hépatique normale. Ces métabolites n'exercent aucune activité biologique connue.

Les anomalies de la fonction hépatique, les événements indésirables de grade ≥ 3 et les événements indésirables graves étaient plus fréquents chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave au début du traitement que chez les patients ayant une fonction hépatique normale.

- **Insuffisance rénale**

Aucune modification de la dose initiale de KYPROLIS n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale au début du traitement.

La pharmacocinétique du carfilzomib a été évaluée dans le cadre de 2 études sur l'insuffisance rénale.

La première étude a été effectuée auprès de 50 patients atteints d'un myélome multiple qui présentaient une fonction rénale normale ($Cl_{cr} > 80$ mL/min, $n = 12$), une insuffisance rénale légère (Cl_{cr} de 50 à 80 mL/min, $n = 12$), modérée (Cl_{cr} de 30 à 49 mL/min, $n = 10$) ou grave ($Cl_{cr} < 30$ mL/min, $n = 8$), ou encore qui étaient sous dialyse chronique ($n = 8$). KYPROLIS a été administré par voie intraveineuse, en monothérapie, sur une période de 2 à 10 minutes, à des doses atteignant 20 mg/m². Les données pharmacocinétiques ont été recueillies après l'administration d'une dose de 15 mg/m² au premier cycle et d'une dose de 20 mg/m² au deuxième cycle. La deuxième étude a été menée auprès de 23 patients atteints d'un myélome multiple récidivant ayant une $Cl_{cr} \geq 75$ mL/min ($n = 13$) et de patients atteints d'insuffisance rénale terminale devant recevoir une dialyse ($n = 10$). Les données pharmacocinétiques ont été recueillies après l'administration d'une dose de 27 mg/m² au moyen d'une perfusion de 30 minutes le jour 16 du premier cycle, et d'une dose de 56 mg/m² le jour 1 du deuxième cycle.

Les résultats des 2 études indiquent que l'état de la fonction rénale n'avait aucun effet important sur l'exposition au carfilzomib après l'administration d'une dose unique ou de doses répétées. Le rapport des moyennes géométriques (%) de l'ASC_{dernière} à la dose de 15 mg/m² chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave et ceux qui étaient sous dialyse chronique, comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale, était respectivement de 124 %, de 111 %, de 85 % et de 122 %. Le rapport des moyennes géométriques de l'ASC_{dernière} à la dose de 27 mg/m² et à la dose de 56 mg/m² était respectivement de 140 % et de 133 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale comparativement à ceux ayant une fonction rénale normale.

Comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition générale au métabolite M14 était multipliée par un facteur de 4 à 7 environ chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, et l'exposition générale au métabolite M15 était multipliée par un facteur de 2 environ. Ces métabolites n'exercent aucune activité biologique connue.

Au cours de l'étude de phase III ENDEAVOR, les événements indésirables graves liés à la détérioration de la fonction rénale ont été plus fréquents chez les patients qui présentaient un dysfonctionnement rénal au départ.

- **Électrophysiologie cardiaque**

Les effets du carfilzomib sur le tracé électrocardiographique (ECG) ont été analysés dans le cadre de 2 essais cliniques auxquels ont participé 154 patients atteints d'un cancer au stade avancé, y compris d'un myélome multiple. À cette fin, des ECG ont été obtenus à 3 reprises et les tracés ont été interprétés à l'insu par un laboratoire central. Rien dans l'évaluation de l'effet du carfilzomib sur la repolarisation cardiaque, réalisée à partir de l'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia (intervalle QTcF) et de l'analyse du rapport entre la concentration du produit et l'intervalle QTc, n'a permis de conclure à un effet en fonction de la dose. La limite supérieure d'un intervalle de confiance à 95 % unilatéral pour l'effet prédit sur l'intervalle QTcF à la C_{\max} était de 4,8 millisecondes (ms). Selon la correction effectuée d'après la formule de Bazett (intervalle QTcB), la limite supérieure d'un intervalle de confiance à 95 % unilatéral pour l'effet prédit sur l'intervalle QTcB à la C_{\max} était de 5,9 ms.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Les flacons non ouverts doivent être conservés au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans leur emballage original pour les protéger de la lumière. Il n'est pas nécessaire de protéger le produit reconstitué ou dilué de la lumière au moment de l'administration.

La poudre KYPROLIS est stable jusqu'à la date indiquée sur l'emballage si elle est conservée dans le flacon non ouvert et dans son emballage original à une température entre 2 °C et 8 °C.

Solution reconstituée

La période écoulée entre la reconstitution et l'administration du produit ne doit pas dépasser 24 heures. Le produit reconstitué peut être conservé jusqu'à 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans le flacon, la seringue ou le sac à perfusion intraveineuse ou durant un maximum de 4 heures à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

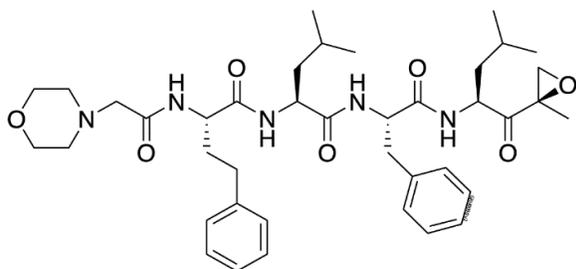
Substance pharmaceutique

Nom propre : carfilzomib

Nom chimique : ((2S)-N-[(1S)-1-benzyl-2-[[[(1S)-3-méthyl-1-[[[(2R)-2-méthylloxiran-2-yl]carbonyl]butyl]amino]-2-oxoéthyl]-4-méthyl-2-[[[(2S)-2-[(morpholin-4-ylacétyl)amino]-4-phénylbutanol]amino]pentamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₄₀H₅₇N₅O₇; 719,9 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : KYPROLIS est une poudre lyophilisée stérile, de couleur blanc à blanc cassé, utilisée en solution pour injection. Le carfilzomib est pratiquement insoluble dans l'eau et très peu soluble en milieu acide.

Caractéristiques du produit : Le carfilzomib est un époxyde térapeptide modifié, isolé sous la forme d'une base libre cristalline.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

L'efficacité et l'innocuité de KYPROLIS en association avec la dexaméthasone seule (schéma thérapeutique Kd), en association avec la dexaméthasone et le daratumumab (schéma thérapeutique KdD) ou en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (schéma thérapeutique KRd) dans le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ont été évaluées dans des études ouvertes de phase III contrôlées par un produit actif. La description de ces études est fournie au Tableau 26.

Tableau 26. Résumé des essais cliniques pivots appuyant l'utilisation de KYPROLIS dans le traitement du myélome multiple récidivant

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe (H/F)
ASPIRE	Essai ouvert de phase III, à répartition aléatoire et contrôlé par un produit actif	<p>KRd : KYP (i.v. en 10 min) à 20/27 mg/m² en cycles de 28 jours^a (jusqu'à 12 cycles), puis les jours 1, 2, 15 et 16 des cycles 13 à 18 (jusqu'à 18 cycles); LEN à 25 mg les jours 1 à 21; et DEX à 40 mg les jours 1, 8, 15 et 22 jusqu'à la progression de la maladie</p> <p><i>ou</i></p> <p>Rd : LEN à 25 mg les jours 1 à 21; et DEX à 40 mg les jours 1, 8, 15 et 22 jusqu'à la progression de la maladie</p>	<p>N = 792 (KRd : n = 396; Rd : n = 396)</p>	<p>KRd : 64,0 (38-87)</p> <p>Rd : 65,0 (31-91)</p>	<p>KRd : 215/181</p> <p>Rd : 232/164</p>
ENDEAVOR	Essai ouvert de phase III, à répartition aléatoire et contrôlé par un produit actif	<p>Kd : KYP (i.v. en 30 min) à 20/56 mg/m² en cycles de 28 jours^a; et DEX à 20 mg les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 de cycles de 28 jours jusqu'à la progression de la maladie</p> <p><i>ou</i></p> <p>Vd : BOR à 1,3 mg/m² les jours 1, 4, 8 et 11 de cycles de 21 jours; et DEX à 20 mg les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 de cycles de 21 jours jusqu'à la progression de la maladie</p>	<p>N = 929 (Kd : n = 464; Vd : n = 465)</p>	<p>Kd : 65,0 (35-89)</p> <p>Vd : 65,0 (30-88)</p>	<p>Kd : 240/224</p> <p>Vd : 229/236</p>

Tableau 26. Résumé des essais cliniques pivots appuyant l'utilisation de KYPROLIS dans le traitement du myélome multiple récidivant

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe (H/F)
ARROW	Essai ouvert de phase III, à répartition aléatoire et contrôlé par un produit actif	<p>Kd : KYP (i.v. en 30 min) à 20/70 mg/m² en cycles de 28 jours^b; DEX à 40 mg les jours 1, 8, 15 et 22 pour les 9 premiers cycles; DEX omise le jour 22 à partir du 10^e cycle</p> <p><i>ou</i></p> <p>Kd : KYP (i.v. en 10 min) à 20/27 mg/m² en cycles de 28 jours^a; DEX à 40 mg les jours 1, 8, 15 et 22 pour les 9 premiers cycles; DEX omise le jour 22 à partir du 10^e cycle</p>	<p>N = 473 (Kd 1 f.p.s. : n = 238; Kd 2 f.p.s. : n = 235)</p>	<p>Kd 1 f.p.s. : 65,5 (39-85)</p> <p>Kd 2 f.p.s. : 64,8 (35-83)</p>	<p>Kd 1 f.p.s. : 132/108</p> <p>Kd 2 f.p.s. : 128/110</p>
CANDOR	Essai ouvert de phase III, à répartition aléatoire et contrôlé par un produit actif	<p>KdD : KYP (i.v. en 30 min) à 20/56 mg/m² en cycles de 28 jours DEX à 40 mg les jours 1, 8, 15 et 22; DARA à 16 mg/kg (1^{er} et 2^e cycle : jours 1, 8, 15 et 22; du 3^e au 6^e cycle : toutes les deux semaines; à partir du 7^e cycle : toutes les 4 semaines)</p> <p><i>ou</i></p> <p>Kd : KYP (i.v. en 30 min) à 20/56 mg/m² en cycles de 28 jours DEX à 40 mg les jours 1, 8, 15 et 22</p>	<p>N = 466 KdD : n = 312</p>	<p>KdD : 64 (29-84)</p>	<p>KdD : 177/135</p>
		<p>Kd : n = 154</p>	<p>Kd : 65 (35-83)</p>	<p>Kd : 91/63</p>	

Tableau 26. Résumé des essais cliniques pivots appuyant l'utilisation de KYPROLIS dans le traitement du myélome multiple récidivant

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe (H/F)
IKEMA (EFC15246)	Essai ouvert, multicentrique et multinational de phase III, à répartition aléatoire, comportant 2 groupes de patients atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire ayant reçu de 1 à 3 traitements antérieurs	IsaKd : ISA (10 mg/kg i.v.) ^c + KYP i.v. ^d + DEX (20 mg i.v./voie orale) ^e Kd : KYP i.v. ^d + DEX (20 mg i.v./voie orale) ^e Cycles de 28 jours	N = 302 IsaKd : n = 179 Kd : n = 123	63,1 (33-90)	169/133

KYP = KYPROLIS; KRd = KYPROLIS, lénalidomide et dexaméthasone; DARA = daratumumab; DEX = dexaméthasone; LEN = lénalidomide; Rd = lénalidomide et dexaméthasone; Kd = KYPROLIS et dexaméthasone; KdD = KYPROLIS, dexaméthasone et daratumumab; Vd = bortézomib et dexaméthasone; BOR = bortézomib; ISA = isatuximab; IsaKd = KYPROLIS, isatuximab et dexaméthasone; i.v. = voie intraveineuse; f.p.s. = fois par semaine

^a KYPROLIS administré les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 de cycles de 28 jours. L'augmentation de la dose a lieu le jour 8 du cycle 1.

^b KYPROLIS administré les jours 1, 8 et 15 de cycles de 28 jours. L'augmentation de la dose a lieu le jour 8 du cycle 1.

^c Administré par voie intraveineuse une fois par semaine au cours du premier cycle, puis toutes les deux semaines.

^d 20 mg/m² les jours 1 et 2 du premier cycle, 56 mg/m² les jours 8, 9, 15 et 16 du premier cycle, puis 56 mg/m² les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 des cycles suivants; cycles de 28 jours.

^e Administrée par voie intraveineuse les jours des perfusions d'isatuximab ou de KYPROLIS, et par voie orale les autres jours; administrée les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 de chaque cycle de 28 jours.

KYPROLIS administré en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (KRd) pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant (étude ASPIRE)

L'innocuité et l'efficacité de KYPROLIS ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique ouverte à répartition aléatoire de phase III à laquelle ont participé 792 patients atteints d'un myélome multiple récidivant qui avaient reçu de 1 à 3 traitements antérieurs (nombre médian : 2); l'étude visait à comparer l'association de KYPROLIS, de lénalidomide et de dexaméthasone (KRd) avec l'administration de lénalidomide et de dexaméthasone seules (Rd), selon une répartition de 1:1.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans progression (SSP), déterminée par un comité d'examen indépendant qui s'est fondé sur les critères de réponse objectifs standard de l'IMWG/EBMT (International Myeloma Working Group/European Blood and Marrow Transplantation). Les principaux paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient la survie globale (SG) et le taux de réponse globale (TRG).

Les motifs d'exclusion importants comprenaient : clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min; progression de la maladie durant le traitement comportant du bortézomib; progression de la maladie durant les 3 premiers mois suivant le début du traitement par la lénalidomide et la dexaméthasone; enfin, progression de la maladie n'importe quand pendant le traitement par la lénalidomide et la dexaméthasone si ce traitement était le tout dernier

traitement administré au patient. L'intolérance au bortézomib ne constituait pas un critère d'exclusion. KYPROLIS était administré pendant 18 cycles au maximum, sauf si le traitement était arrêté prématurément en raison de la progression de la maladie ou d'effets toxiques inacceptables. L'administration de la lénalidomide et de la dexaméthasone pouvait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Les données démographiques, les caractéristiques de la maladie et les autres caractéristiques initiales des sujets de l'étude ASPIRE sont résumées au Tableau 27.

Tableau 27. Données démographiques, caractéristiques de la maladie et autres caractéristiques initiales

Caractéristique	Groupe KRd (N = 396)	Groupe Rd (N = 396)
Âge, ans		
Médian (min.-max.)	64,0 (38-87)	65,0 (31-91)
Groupe d'âge, ans, n (%)		
≥ 75 ans	43 (10,9)	53 (13,4)
Hommes	215 (54,3)	232 (58,6)
Indice fonctionnel ECOG, n (%)		
0	165 (41,7)	175 (44,2)
1	191 (48,2)	186 (47,0)
2	40 (10,1)	35 (8,8)
Stade ISS, n (%)		
III	73 (18,4)	82 (20,7)
Catégorie de maladie mesurable, n (%)		
Maladie confirmée par électrophorèse des protéines urinaires	97 (24,5)	98 (24,7)
Mutations génétiques, n (%)		
Mutations génétiques à risque élevé ^a	48 (12,1)	52 (13,1)
Mutations génétiques à risque standard	147 (37,1)	170 (42,9)
Mutations génétiques inconnues	201 (50,8)	174 (43,9)
Cl _{cr} (mL/min)		
Médiane (min.-max.)	78,6 (38,7-211,9)	79,2 (30,0-207,8)
30 - < 50, n (%) ^b	19 (4,8)	32 (8,1)
50 - < 80, n (%)	185 (46,7)	170 (42,9)
≥ 80, n (%)	192 (48,5)	194 (49,0)
Hémoglobine (g/L)		
Taux médian (min.-max.)	114,0 (71,0-154,0)	111,0 (57,0-166,0)
NAN (10 ⁹ /L)		
Médian (min.-max.)	2,6 (0,6-11,8)	2,7 (0,7-28,2)
Nombre de plaquettes (10 ⁹ /L)		
Médian (min.-max.)	185,0 (32,0-540,0)	192,5 (25,0-597,0)
Antécédents de neuropathie, n (%)	199 (50,3)	188 (47,5)
Taux sérique de β-2 microglobuline (mg/L)		
Médian (min.-max.)	3,5 (1,3-13,0)	3,6 (1,5-31,7)

Tableau 27. Données démographiques, caractéristiques de la maladie et autres caractéristiques initiales

Caractéristique	Groupe KRd (N = 396)	Groupe Rd (N = 396)
Chaîne lourde, n (%)		
IgG	275 (69,4)	281 (71,0)
Chaîne légère, n (%)		
Kappa	271 (68,4)	256 (64,6)
Lambda	124 (31,3)	139 (35,1)

Cl_{cr} = clairance de la créatinine; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IgG = immunoglobuline G; ISS = International Staging System; KRd = KYPROLIS, lénalidomide et dexaméthasone; NAN = nombre absolu de neutrophiles; Rd = lénalidomide et dexaméthasone

^a Les résultats sont fondés sur l'analyse par hybridation *in situ* en fluorescence (technique FISH) réalisée par un laboratoire central; le groupe à risque élevé présentait les sous-types génétiques t(4;14) ou t(14;16) ou encore une délétion du 17p dans ≥ 60 % des plasmocytes, selon les critères de l'International Myeloma Foundation.

^b Tous les patients sauf 2 avaient une Cl_{cr} > 50 mL/min au moment de la sélection (conformément aux critères d'admission); leur fonction rénale réduite a été évaluée avant l'administration de la dose. La Cl_{cr} de la moitié de ces patients est devenue > 50 mL/min entre le début de l'étude et la fin du deuxième cycle.

Les patients du groupe ayant reçu KYPROLIS, la lénalidomide et la dexaméthasone (KRd) ont connu une amélioration de la survie sans progression (SSP) par rapport aux patients du groupe lénalidomide et dexaméthasone (Rd) (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,69; valeur de *p* unilatérale < 0,0001). Cela représente une amélioration de la SSP de 45 % ou une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès de 31 %. La SSP médiane a été de 26,3 mois dans le groupe KRd contre 17,6 mois dans le groupe Rd (voir le Tableau 28 et la Figure 1).

Les bienfaits de l'association KRd sur la SSP ont été observés sans exception dans tous les sous-groupes, y compris ceux définis en fonction de l'âge, du risque cytogénétique et du nombre de schémas thérapeutiques antérieurs.

Une analyse prédéfinie de la survie globale (SG) a été effectuée après l'atteinte de 246 décès dans le groupe KRd et de 267 décès dans le groupe Rd. La durée médiane du suivi a été d'environ 67 mois. Un avantage statistiquement significatif sur le plan de la SG a été constaté chez les patients du groupe KRd par rapport à ceux du groupe Rd. Dans le groupe KRd, il y a eu une réduction du risque de décès de 21 % par rapport au groupe Rd (RRI = 0,79; IC à 95 % : de 0,67 à 0,95; *p* = 0,0045). La SG médiane s'est prolongée de 7,9 mois dans le groupe KRd par rapport au groupe Rd (voir le Tableau 28 et la Figure 2). Le taux de réponse globale (TRG) était plus élevé dans le groupe KRd que dans le groupe Rd (87,1 % contre 66,7 % ; valeur de *p* unilatérale < 0,0001).

Les patients traités par l'association KRd ont obtenu une amélioration statistiquement significative de leur état de santé global ainsi que de meilleurs scores au questionnaire sur l'état de santé global et la qualité de vie, comparativement au groupe ayant reçu l'association Rd, et ce, pour l'ensemble des 18 cycles de traitement; les résultats ont été mesurés à l'aide d'un instrument validé pour le myélome multiple, le questionnaire sur la qualité de vie QLQ-C30 (*Quality of Life Questionnaire Core 30*) de l'OERTC (Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer).

Tableau 28. Résumé de l'analyse de l'efficacité

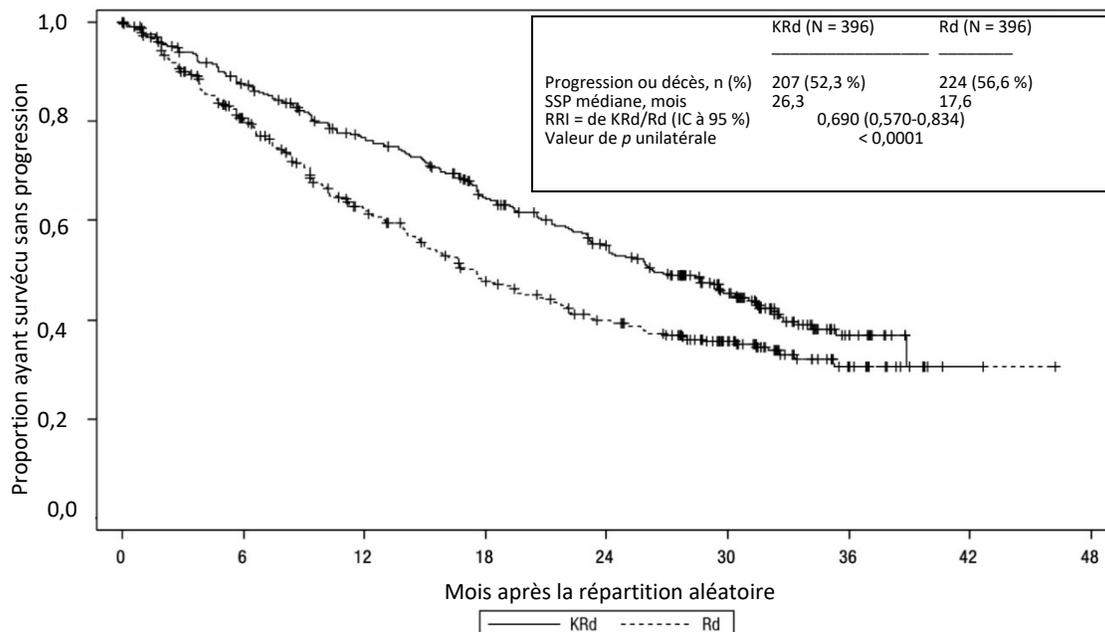
	Groupe KRd^a (N = 396)	Groupe Rd^a (N = 396)
SSP médiane, mois (IC à 95 %)	26,3 (23,3-30,5)	17,6 (15,0-20,6)
RRI (IC à 95 %); valeur de <i>p</i> unilatérale ^b	0,69 (0,57-0,83); < 0,0001	
SG médiane, mois (IC à 95 %)	48,3 (42,4-52,8)	40,4 (33,6-44,4)
RRI (IC à 95 %); valeur de <i>p</i> unilatérale	0,79 (0,67-0,95); 0,0045	
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)
Rapport des cotes (IC à 95 %)	3,47 (2,41-5,00)	

IC = intervalle de confiance; KRd = KYPROLIS, lénalidomide et dexaméthasone; NÉ = non évaluable; RC = réponse complète; RCs = réponse complète stricte; Rd = lénalidomide et dexaméthasone; RP = réponse partielle; RRI = rapport des risques instantanés; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; TBRP = très bonne réponse partielle; TRG = taux de réponse globale

^a Selon un comité d'examen indépendant qui s'est fondé sur les critères de réponse objectifs standard de l'IMWG/EBMT.

^b Statistiquement significatif.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression durant l'étude ASPIRE



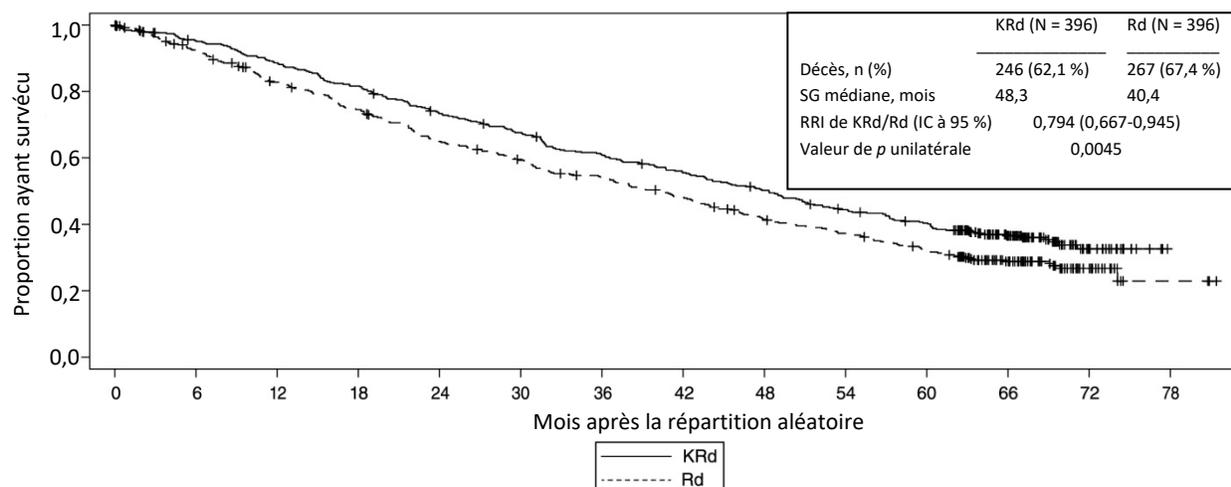
Nombre de sujets à risque :

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
KRd	396	332	279	222	179	112	24	1	
Rd	396	287	206	151	117	72	18	1	

EBMT = European Blood and Marrow Transplantation; IC = intervalle de confiance; IMWG = International Myeloma Working Group; KRd = KYPROLIS, lénalidomide et dexaméthasone; Rd = lénalidomide et dexaméthasone; RRI = rapport des risques instantanés; SSP = survie sans progression

Remarque : La réponse et les résultats relatifs à la progression de la maladie ont été établis à partir des critères de réponse objectifs standard de l'IMWG/EBMT.

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale durant l'étude ASPIRE^a



Nombre de sujets à risque :

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

IC = intervalle de confiance; KRd = KYPROLIS, lénalidomide et dexaméthasone; Rd = lénalidomide et dexaméthasone; RRI = rapport des risques instantanés; SG = survie globale

^a Étude PX-171-009

KYPROLIS en association avec la dexaméthasone (Kd) pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire (étude ENDEAVOR) (schéma deux fois par semaine)

L'innocuité et l'efficacité de KYPROLIS à 56 mg/m² deux fois par semaine ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique ouverte de phase III visant à comparer l'association de KYPROLIS et de dexaméthasone (Kd) avec l'association de bortézomib et de dexaméthasone (Vd) chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire ayant reçu 1 à 3 traitements antérieurs. Au total, 929 patients ont été admis à cette étude à répartition aléatoire (464 dans le groupe Kd; 465 dans le groupe Vd). Cette étude a évalué KYPROLIS à la dose initiale de 20 mg/m², qui a été portée à 56 mg/m² le jour 8 du premier cycle et administrée 2 fois par semaine en perfusion de 30 minutes jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans progression (SSP), déterminée par un comité d'examen indépendant à partir des critères de réponse objectifs standard de l'IMWG/EBMT (International Myeloma Working Group/European Blood and Marrow Transplantation). Les paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité incluaient la survie globale (SG), le taux de réponse globale (TRG) et la durée de la réponse.

Les patients admis à l'étude devaient avoir reçu au moins 1 traitement antérieur, mais pas plus de 3. En outre, les patients devaient avoir présenté une réponse partielle documentée à au moins 1 traitement antérieur. Le traitement antérieur par le bortézomib ou KYPROLIS était permis, à condition que le patient ait eu au moins une réponse partielle à un traitement antérieur par ces inhibiteurs du protéasome.

Les données démographiques, les caractéristiques de la maladie et les autres caractéristiques initiales sont résumées au Tableau 29.

Tableau 29. Données démographiques, caractéristiques de la maladie et autres caractéristiques initiales

Caractéristiques	Groupe Kd (N = 464)	Groupe Vd (N = 465)
Âge, ans		
Médian (min.-max.)	65,0 (35,0-89,0)	65,0 (30,0-88,0)
Groupe d'âge, ans, n (%)		
< 65	223 (48,1)	210 (45,2)
65 à 74	164 (35,3)	189 (40,6)
≥ 75	77 (16,6)	66 (14,2)
Sexe, n (%)		
Femmes	224 (48,3)	236 (50,8)
Hommes	240 (51,7)	229 (49,2)
Indice fonctionnel ECOG, n (%)		
0	221 (47,6)	232 (49,9)
1	210 (45,3)	203 (43,7)
2	33 (7,1)	30 (6,5)
Clairance de la créatinine déclarée (mL/min)		
Médiane (min.-max.)	73,0 (14,0-185,0)	72,0 (12,0-208,0)
< 30, n (%)	28 (6,0)	28 (6,0)
30-< 50, n (%)	57 (12,3)	71 (15,3)
50-< 80, n (%)	186 (40,1)	177 (38,1)
≥ 80, n (%)	193 (41,6)	189 (40,6)
Nombre absolu de neutrophiles (10 ⁹ /L)		
Médian (min.-max.)	2,8 (0,5-16,1)	2,9 (0,6-14,9)
< 1,5, n (%)	28 (6,0)	48 (10,3)
≥ 1,5, n (%)	436 (94,0)	417 (89,7)
Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence (technique FISH), n (%)		
Groupe à risque élevé ^a	97 (20,9)	113 (24,3)
Groupe à risque normal	284 (61,2)	291 (62,6)
Groupe à risque inconnu	55 (11,9)	30 (6,5)

Tableau 29. Données démographiques, caractéristiques de la maladie et autres caractéristiques initiales

Caractéristiques	Groupe Kd (N = 464)	Groupe Vd (N = 465)
Traitements antérieurs, n (%)	464 (100,0)	465 (100,0)
Traitement antérieur par un inhibiteur du protéasome	252 (54,3)	253 (54,4)
KYPROLIS	2 (0,4)	1 (0,2)
Bortézomib	250 (53,9)	252 (54,2)
Grefe antérieure pour traiter le myélome multiple	266 (57,3)	272 (58,5)
Traitement antérieur par la thalidomide	212 (45,7)	249 (53,5)
Traitement antérieur par la lénalidomide	177 (38,1)	178 (38,3)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Kd = KYPROLIS et dexaméthasone; Vd = bortézomib et dexaméthasone

^a Les résultats sont fondés sur l'analyse par hybridation *in situ* en fluorescence (technique FISH) réalisée par un laboratoire central; le groupe à risque élevé présentait les sous-types génétiques t(4;14) ou t(14;16) dans ≥ 10 % des plasmocytes évalués, ou encore une délétion du 17p dans ≥ 20 % des plasmocytes.

L'étude a montré une amélioration significative de la SSP dans le groupe Kd par rapport aux patients du groupe Vd (RRI : 0,53, IC à 95 % : 0,44-0,65 [$p < 0,0001$]), la différence relative à la SSP médiane étant de 9,3 mois (18,7 mois [IC à 95 % : 15,6-NÉ] dans le groupe Kd par rapport à 9,4 mois [IC à 95 % : 8,4-10,4] dans le groupe Vd) (voir le Tableau 30 et la Figure 3).

Les bienfaits relatifs à la SSP de l'association Kd par rapport à l'association Vd ont été observés sans exception dans tous les sous-groupes, y compris ceux définis en fonction de l'âge, du risque cytogénétique, du traitement antérieur par le bortézomib et du nombre de schémas thérapeutiques antérieurs.

L'analyse de la SG prédéfinie a été réalisée après la survenue de 189 décès dans le groupe Kd et de 209 décès dans le groupe Vd. La durée médiane du suivi a été d'environ 37 mois. Comparativement aux patients du groupe Vd, ceux du groupe Kd ont bénéficié d'un avantage relatif à la SG qui a atteint le seuil de signification statistique (RRI = 0,79; IC à 95 % : 0,65-0,96; $p = 0,010$) (voir le Tableau 30 et la Figure 4). Les résultats relatifs au TRG et à la durée de la réponse, des paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité, sont également présentés au Tableau 30.

Tableau 30. Résumé des principaux résultats

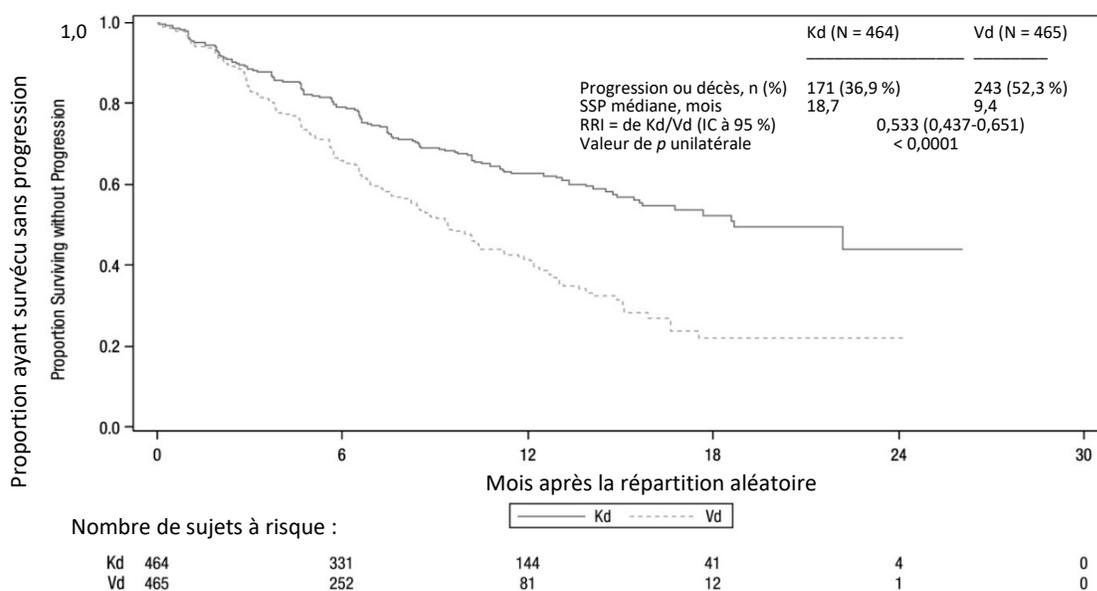
	Groupe Kd ^a (N = 464)	Groupe Vd ^a (N = 465)
SSP médiane, mois (IC à 95 %)	18,7 (15,6- —)	9,4 (8,4-10,4)
RRI (IC à 95 %); valeur de <i>p</i> unilatérale ^b	0,53 (0,44-0,65); < 0,0001	
SG médiane mois (IC à 95 %)	47,6 (42,5- —)	40,0 (32,6-42,3)
RRI (IC à 95 %); valeur de <i>p</i> unilatérale ^b	0,79 (0,65-0,96); 0,010	
TRG, n (%) (IC à 95 %)	357 (76,9) (72,8-80,7)	291 (62,6) (58,0-67,0)
RCs	8 (1,7)	9 (1,9)
RC	50 (10,8)	20 (4,3)
TBRP	194 (41,8)	104 (22,4)
RP	104 (22,4)	157 (33,8)
Rapport des cotes (IC à 95 %)	2,03 (1,52-2,72)	
DDR médiane, mois	21,3 (21,3- —)	10,4 (9,3-13,9)

DDR = durée de la réponse; IC = intervalle de confiance; Kd = KYPROLIS et dexaméthasone; RC = réponse complète; RCs = réponse complète stricte; RP = réponse partielle; RRI = rapport des risques instantanés; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; TBRP = très bonne réponse partielle; TRG = taux de réponse globale; Vd = bortézomib et dexaméthasone

^a Selon un comité d'examen indépendant qui s'est fondé sur les critères de réponse objectifs standard de l'IMWG/ EBMT.

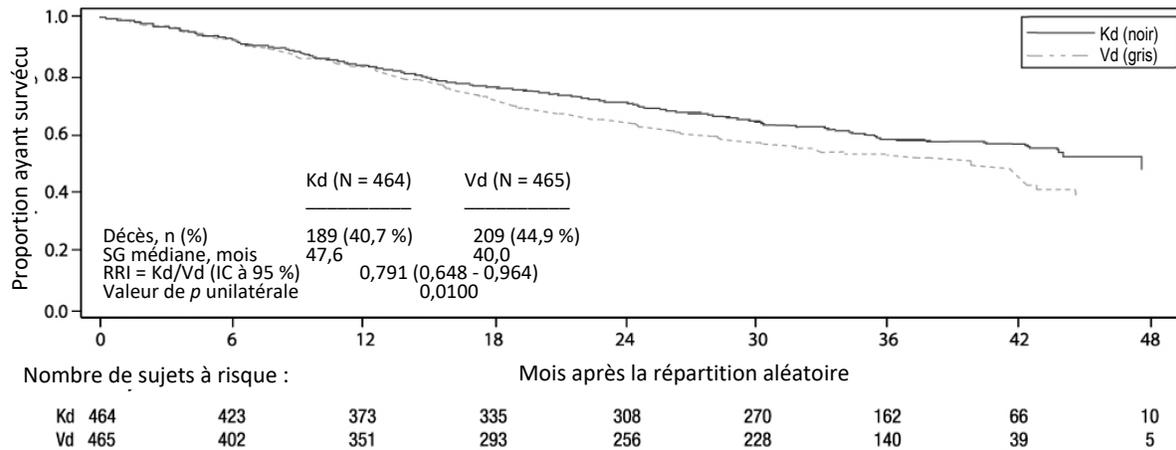
^b Statistiquement significatif.

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression durant l'étude ENDEAVOR



Kd = KYPROLIS et dexaméthasone; RRI = rapport des risques instantanés; SSP = survie sans progression; Vd = bortézomib et dexaméthasone

Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale durant l'étude ENDEAVOR



GRH0131 v4

IC = intervalle de confiance; Kd = KYPROLIS et dexaméthasone; RRI = rapport des risques instantanés; SG = survie globale; Vd = bortézomib et dexaméthasone

KYPROLIS en association avec la dexaméthasone (Kd) pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire (étude ARROW) (schéma une fois par semaine)

L'innocuité et l'efficacité de KYPROLIS à 70 mg/m² une fois par semaine ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique ouverte de phase III à répartition aléatoire visant à comparer le schéma Kd à 70 mg/m² une fois par semaine au schéma Kd à 27 mg/m² deux fois par semaine chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire ayant reçu 2 ou 3 traitements antérieurs. Au total, 478 patients ont été admis à cette étude et répartis aléatoirement (240 dans le groupe Kd à 70 mg/m²; 238 dans le groupe Kd à 27 mg/m²). Cette étude a évalué KYPROLIS à la dose initiale de 20 mg/m², qui a été portée à 70 mg/m² le jour 8 du premier cycle et administrée 1 fois par semaine en perfusion de 30 minutes jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Le schéma Kd à 20/27 mg/m² 2 fois par semaine n'est pas un traitement approuvé.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans progression (SSP), et les paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité incluaient le taux de réponse globale (TRG).

Les patients admis à l'étude avaient déjà reçu un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur, et devaient avoir présenté au minimum une réponse partielle à au moins 1 traitement antérieur. Les patients devaient aussi avoir une fraction d'éjection du ventricule gauche (FÉVG) d'au moins 40 %, une fonction organique et médullaire suffisante dans les 21 jours précédant la répartition aléatoire, et une maladie mesurable d'après les critères diagnostiques de l'IMWG (International Myeloma Working Group). Les principaux critères d'exclusion incluaient ce qui suit : traitement antérieur par carfilzomib, insuffisance cardiaque congestive évolutive, hypertension ou diabète non maîtrisés et présence d'une infection évolutive nécessitant un traitement par voie générale ou neuropathie importante (grade ≥ 3) dans les 14 jours précédant la répartition aléatoire.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales sont résumées au Tableau 31 et au Tableau 32. Les données sur l'efficacité du schéma Kd une fois par semaine sont résumées au Tableau 33.

Tableau 31. Données démographiques

Données démographiques	Groupe Kd à 20/70 mg/m ² une fois par semaine (N = 240)
Âge, ans	
Médian (min-max)	66 (39-85)
Groupe d'âge, ans, n (%)	
< 65	104 (43,3)
65 à 74	90 (37,5)
≥ 75	46 (19,2)
Sexe, n (%)	
Femmes	108 (45,0)
Hommes	132 (55,0)
Race, n (%)	
Blanche	200 (83,3)
Noire	3 (1,3)
Asiatique	30 (12,5)
Autre ou donnée manquante	7 (3,0)
Région géographique, n (%)	
Europe	192 (80,0)
Amérique du Nord	16 (6,7)
Asie-Pacifique	32 (13,3)

Kd = KYPROLIS et dexaméthasone

Tableau 32. Caractéristiques initiales

Caractéristiques	Groupe Kd à 20/70 mg/m ² une fois par semaine (N = 240)
Indice fonctionnel ECOG, n (%)	
0	118 (49,2)
1	121 (50,4)
2	1 (0,4)
Clairance de la créatinine déclarée, mL/min	
Médiane (min-max)	70,80 (27,6-211,8)
< 30, n (%)	2 (0,8)
30-< 50, n (%)	48 (20,0)
50-< 80, n (%)	91 (37,9)
≥ 80, n (%)	99 (41,3)
Nombre absolu de neutrophiles, 10 ⁹ /L	
Médian (min-max)	2,31 (0,6-7,3)
< 1,5, n (%)	39 (16,3)
≥ 1,5, n (%)	201 (83,8)
Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence (technique FISH), n (%)	
Groupe à risque élevé ^a	34 (14,2)
Groupe à risque standard	47 (19,6)
Groupe à risque inconnu	159 (66,3)
Traitements antérieurs, n (%)	
Bortézomib	236 (98,3)
Transplantation	146 (60,8)
Thalidomide	119 (49,6)
Lénalidomide	207 (86,3)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Kd = KYPROLIS et dexaméthasone

^a Les données sur l'hybridation *in situ* en fluorescence (technique FISH) provenaient de l'extérieur de l'étude et ont été saisies quand elles étaient disponibles. Le groupe à risque élevé présentait les sous-types génétiques t(4;14) ou t(14;16) ou encore une délétion du 17p.

Dans le groupe Kd à 70 mg/m² une fois par semaine, la SSP médiane était de 11,3 mois (IC à 95 % : 8,6-13,2) et le TRG, de 63,8 % (IC à 95 % : 57,3-69,8) (voir le Tableau 33 et la Figure 5).

Tableau 33. Résumé des principaux résultats

	Groupe Kd à 20/70 mg/m² une fois par semaine^a (N = 240)
SSP médiane, mois (IC à 95 %)	11,3 (8,6-13,2)
TRG ^b , n (%)	153 (63,8)
RCs	4 (1,7)
RC	10 (4,2)
TBRP	70 (29,2)
RP	69 (28,8)

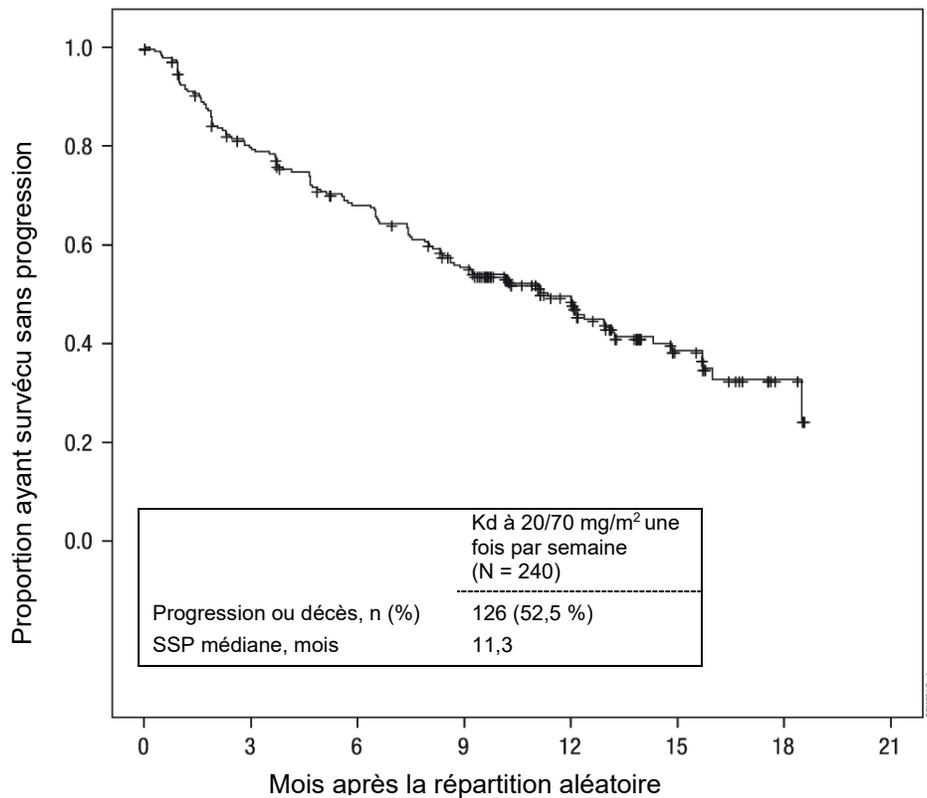
IC = intervalle de confiance; Kd = KYPROLIS et dexaméthasone; TRG = taux de réponse globale; RP = réponse partielle;

RC = réponse complète; RCs = réponse complète stricte; SSP = survie sans progression; TBRP = très bonne réponse partielle

^a Selon l'évaluation d'un comité d'examen indépendant à l'aide des critères de réponse de l'IMWG/EBMT (International Myeloma Working Group/European Blood and Marrow Transplantation).

^b La réponse globale est définie comme la meilleure réponse globale entre RP, TBRP, RC et RCs.

Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression durant l'étude ARROW^a



Nombre de sujets à risque :

Kd 20/70	240	180	148	116	69	24	5	0
----------	-----	-----	-----	-----	----	----	---	---

Kd = KYPROLIS et dexaméthasone; SSP = survie sans progression

^a Selon un comité d'examen indépendant

KYPROLIS en association avec la dexaméthasone et le daratumumab (KdD) pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple (étude CANDOR)

L'étude CANDOR, une étude multicentrique ouverte, à répartition aléatoire, visait à démontrer la supériorité de KYPROLIS administré en association avec la dexaméthasone et le daratumumab (KdD) deux fois par semaine (20/56 mg/m²) par rapport à KYPROLIS administré en association avec la dexaméthasone (Kd) deux fois par semaine (20/56 mg/m²) chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire ayant reçu 1 à 3 traitements antérieurs. Les patients étaient exclus de l'étude s'ils avaient des antécédents avérés d'asthme persistant modéré ou grave au cours des deux années précédentes, une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) avérée avec un VEMS < 50 % de la valeur théorique normale et une insuffisance cardiaque congestive évolutive. Au total, 466 patients ont été admis à l'étude et ont fait l'objet d'une répartition aléatoire selon un rapport de 2:1 (312 patients dans le groupe KdD et 154 patients dans le groupe Kd). La répartition aléatoire était stratifiée en fonction du stade ISS (système international de stadification; stade 1 ou 2 ou stade 3) au moment de la sélection, de l'exposition antérieure à un inhibiteur du protéasome (oui ou non), du nombre de traitements antérieurs (1 ou ≥ 2) et de l'utilisation antérieure d'un traitement par un anticorps ciblant la protéine CD38 (oui ou non).

Dans le groupe KdD et dans le groupe Kd, KYPROLIS a été évalué à une dose initiale de 20 mg/m², qui a été portée à 56 mg/m² à compter du jour 8 du premier cycle. KYPROLIS a été administré en perfusion de 30 minutes deux fois par semaine, soit les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 de chaque cycle de 28 jours. Dans le groupe KdD, le daratumumab a été évalué à une dose de 16 mg/kg fractionnée à 8 mg/kg les jours 1 et 2 du premier cycle. Par la suite, le daratumumab a été administré à raison de 16 mg/kg une fois par semaine, soit les jours 8, 15 et 22 du premier cycle et les jours 1, 8, 15 et 22 du deuxième cycle, puis toutes les 2 semaines pendant 4 cycles (cycles 3 à 6), et enfin toutes les 4 semaines pour les cycles restants ou jusqu'à la progression de la maladie. Dans les deux groupes, la dexaméthasone était administrée par voie orale ou i.v. à la dose de 20 mg les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16, et à la dose de 40 mg le jour 22 de chaque cycle de 28 jours. Les données démographiques et les caractéristiques initiales sont résumées au Tableau 34.

Tableau 34. Données démographiques et caractéristiques initiales

Caractéristiques	Groupe KdD (N = 312)	Groupe Kd (N = 154)
Âge à la répartition aléatoire (ans)		
Médian (min-max)	64 (29-84)	65 (35-83)
Groupe d'âge – n (%)		
18-64 ans	163 (52,2)	77 (50,0)
65-74 ans	121 (38,8)	55 (35,7)
≥ 75 ans	28 (9,0)	22 (14,3)
Sexe – n (%)		
Hommes	177 (56,7)	91 (59,1)
Femmes	135 (43,3)	63 (40,9)

Tableau 34. Données démographiques et caractéristiques initiales

Caractéristiques	Groupe KdD (N = 312)	Groupe Kd (N = 154)
Race – n (%)		
Asiatique	46 (14,7)	20 (13,0)
Noire ou afro-américaine	7 (2,2)	2 (1,3)
Blanche	243 (77,9)	123 (79,9)
Autre	16 (5,1)	9 (5,8)
Région géographique – n (%)		
Amérique du Nord	21 (6,7)	12 (7,8)
Europe	207 (66,3)	103 (66,9)
Asie-Pacifique	84 (26,9)	39 (25,3)
Indice fonctionnel ECOG – n (%)	295 (94,6)	147 (95,5)
0 ou 1	15 (4,8)	7 (4,5)
2	2 (0,6)	0 (0,0)
Groupe de risque selon la technique d'hybridation <i>in situ</i> en fluorescence – n (%)		
Risque élevé	48 (15,4)	26 (16,9)
Risque standard	104 (33,3)	52 (33,8)
Risque inconnu	160 (51,3)	76 (49,4)
Stade ISS à la sélection selon le système IxRS – n (%)		
I ou II	252 (80,8)	127 (82,5)
III	60 (19,2)	27 (17,5)
Nombre de traitements antérieurs – n (%)		
1	144 (46,2)	70 (45,5)
2	99 (31,7)	46 (29,9)
3	69 (22,1)	37 (24,0)
Traitements antérieurs – n (%)		
Lénalidomide	123 (39,4)	74 (48,1)
Résistance à la lénalidomide	99 (31,7)	55 (35,7)
Bortézomib	287 (92)	134 (87)
Carfilzomib	7 (2,2)	2 (1,3)
Anticorps anti-CD38	1 (0,3)	0 (0,0)
Antécédents de greffe de cellules souches (autologue)	195 (62,5)	75 (48,7)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISS = International Staging System; Kd = KYPROLIS et dexaméthasone; KdD = KYPROLIS, dexaméthasone et daratumumab

* Le nombre de sujets qui avaient reçu plus de 3 traitements antérieurs était de 0 dans le groupe KdD et de 1 dans le groupe Kd.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité dans le cadre de l'étude CANDOR était la SSP déterminée par un Comité d'examen indépendant à l'insu selon les critères de réponse uniformes de l'IMWG. Les principaux paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient le taux de réponse globale, le taux de réponse complète sans maladie résiduelle minimale (RC MRM[-]) à 12 mois et la survie globale. Une amélioration de la SSP a été constatée dans le groupe KdD comparativement au groupe Kd dans le cadre de l'étude. La SSP médiane n'a pas été atteinte dans le groupe KdD, alors qu'elle était de 15,8 mois dans le groupe Kd (RRI = 0,630; IC à 95 % = 0,464-0,854; $p = 0,0014$), ce qui représente une diminution de 37 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par l'association KdD.

Tableau 35. Résumé de l'analyse de l'efficacité

	Groupe KdD à 20/56 mg/m ² 2 f.p.s. (N = 312)	Groupe Kd à 20/56 mg/m ² 2 f.p.s. (N = 154)
SSP ^a		
Nombre d'événements, n (%)	110 (35,3)	68 (44,2)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NE (NE-NE)	15,8 (12,1-NE)
RRI (IC à 95 %)	0,630 (0,46-0,85)	
Valeur de p unilatérale	0,0014	
Réponse globale ^b		
N de patients présentant une réponse	263	115
TRG (%) (IC à 95 %)	84,3 (79,8-88,1)	74,7 (67,0-81,3)
Rapport des cotes (IC à 95 %)	1,925 (1,18-3,13)	
Valeur de p unilatérale	0,0040	
RC, n (%)	89 (28,5)	16 (10,4)
TBRP, n (%)	127 (40,7)	59 (38,3)
RP, n (%)	47 (15,1)	40 (26,0)
RC MRM[-] à 12 mois (au niveau de 10 ⁻⁵) ^{b,c}		
Taux de RC MRM[-] (%) (IC à 95 %)	12,5 (9,0-16,7)	1,3 (0,2-4,6)
Rapport des cotes	11,329 (2,70-47,48)	
Valeur de p unilatérale	< 0,0001	

f.p.s. = fois par semaine; IC = intervalle de confiance; Kd = KYPROLIS et dexaméthasone; KdD = KYPROLIS, dexaméthasone et daratumumab; NE = non estimable; RC = réponse complète; RC MRM[-] = réponse complète sans maladie résiduelle minimale; RP = réponse partielle; RRI = rapport des risques instantanés; SSP = survie sans progression; TBRP = très bonne réponse partielle; TRG = taux de réponse globale

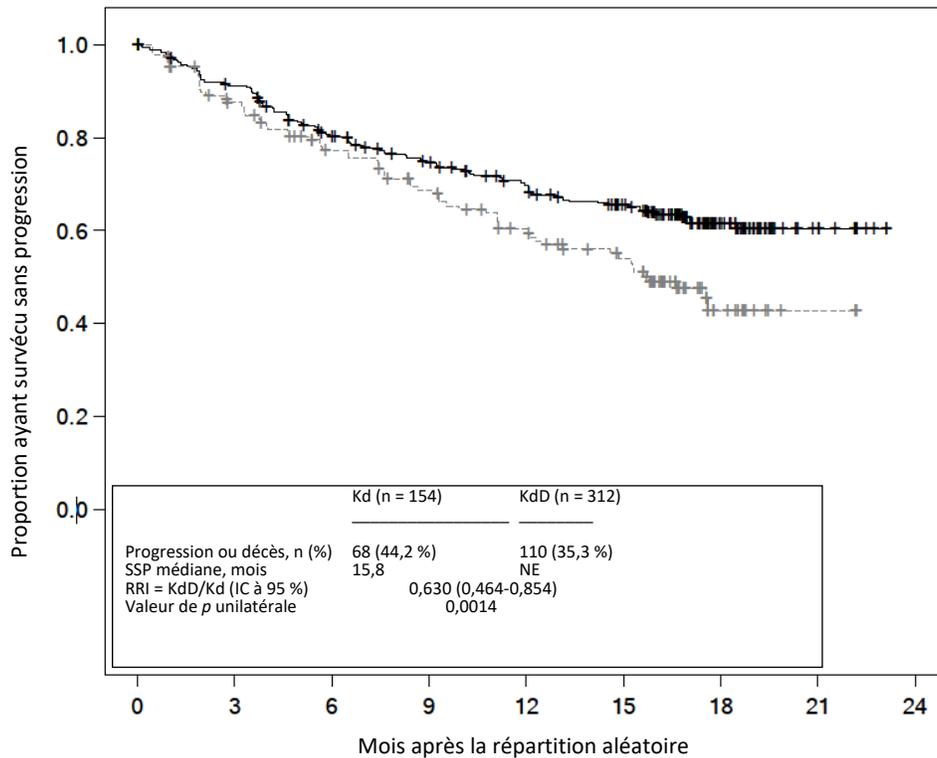
Les facteurs de stratification utilisés dans les analyses incluent (tels qu'ils ont été évalués au moment de la répartition aléatoire) : stade ISS (International Staging System) (stade 1 ou 2 ou stade 3) au moment de la sélection; exposition antérieure à un inhibiteur du protéasome (oui ou non), nombre de traitements antérieurs (1 ou ≥ 2).

^a On a estimé le rapport des risques instantanés et l'intervalle de confiance à 95 % à l'aide d'un modèle des risques proportionnels de Cox avec stratification; la valeur de p unilatérale a été calculée par la méthode de Mantel-Haenszel stratifiée selon les facteurs utilisés lors de la répartition aléatoire à la hauteur de 0,025 (valeur de p unilatérale); les valeurs médianes ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Les intervalles de confiance à 95 % des valeurs médianes ont été estimés à l'aide de la méthode de Klein et Moeschberger (1997) avec transformation bilogarithmique.

^b Le rapport des cotes et l'IC à 95 % ont été estimés par analyse stratifiée à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel; les valeurs de p unilatérales ont été calculées à l'aide du test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel tenant compte des facteurs de stratification à la hauteur de 0,025 (valeur de p unilatérale); les IC à 95 % pour les proportions ont été estimés à l'aide de la méthode de Clopper-Pearson.

^c La RC MRM[-] à 12 mois est définie comme l'obtention d'une RC ou mieux selon les critères de réponse uniformes de l'IMWG et d'un statut MRM[-] tel qu'évalué par séquençage de nouvelle génération à 12 mois (fenêtre de 8 à 13 mois).

Figure 6. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression



Nombre de sujets à risque :		----- Kd		————— KdD					
Kd	154	122	100	85	70	55	13	2	0
KdD	312	279	236	211	189	165	57	14	0

Les données sur la survie globale n'avaient pas atteint la maturité. La durée médiane de la réponse n'a pas pu être estimée dans le groupe KdD et était de 16,6 mois (13,9-NE) dans le groupe Kd. La médiane du temps écoulé avant la réponse était de 1 mois (min.-max. : 1-14) dans le groupe KdD et de 1 mois (min.-max. : 1-10) dans le groupe Kd.

KYPROLIS en association avec l'isatuximab et la dexaméthasone (IsaKd) pour le traitement du myélome multiple (étude IKEMA)

L'efficacité et l'innocuité de KYPROLIS administré en association avec l'isatuximab et la dexaméthasone ont été évaluées dans le cadre de l'étude IKEMA, une étude multicentrique, multinationale, ouverte, de phase III, à répartition aléatoire, comportant 2 groupes de patients atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire ayant reçu de 1 à 3 traitements antérieurs. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient répondre aux critères suivants : indice fonctionnel ECOG de 0 à 2, nombre de plaquettes $\geq 50\ 000$ cellules/mm³, nombre absolu de neutrophiles $\geq 1 \times 10^9$ /L, clairance de la créatinine ≥ 15 mL/min/1,73 m² (formule MDRD), taux d'ASAT $\leq 3 \times$ la LSN et taux d'ALAT $\leq 3 \times$ la LSN. Les patients étaient exclus de l'étude s'ils présentaient une atteinte initiale réfractaire ou une résistance à un traitement antérieur par anticorps monoclonal anti-CD38.

Au total, 302 patients ont fait l'objet d'une répartition aléatoire selon un rapport de 3:2 et ont reçu un traitement par KYPROLIS en association avec l'isatuximab et la dexaméthasone (IsaKd, 179 patients) ou par KYPROLIS en association avec la dexaméthasone (Kd,

123 patients). Dans les deux groupes, le traitement était administré en cycles de 28 jours jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. L'isatuximab était administré par perfusion intraveineuse à la dose de 10 mg/kg chaque semaine au cours du premier cycle, puis toutes les deux semaines. KYPROLIS était administré par perfusion intraveineuse à la dose de 20 mg/m² les jours 1 et 2 du premier cycle, à la dose de 56 mg/m² les jours 8, 9, 15 et 16 du premier cycle, puis à la dose de 56 mg/m² les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 des cycles suivants, chaque cycle comptant 28 jours. La dexaméthasone était administrée à la dose de 20 mg les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 de chaque cycle de 28 jours (par voie intraveineuse les jours des perfusions d'isatuximab ou de KYPROLIS, et par voie orale les autres jours). Les jours où KYPROLIS et l'isatuximab étaient tous deux administrés, la dexaméthasone était administrée en premier, suivie de la perfusion d'isatuximab, puis de la perfusion de KYPROLIS.

Dans l'ensemble, les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient semblables dans les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 64 ans (min.-max. : 33-90), 9 % des patients avaient au moins 75 ans, 71 % étaient de race blanche, 17 % étaient d'origine asiatique et 3 % étaient de race noire ou afro-américains. La proportion de patients présentant une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 60 mL/min/1,73 m²) était de 24 % dans le groupe IsaKd et de 15 % dans le groupe Kd. Lors de leur admission à l'étude, 53 % des patients présentaient une atteinte de stade I selon la classification ISS (International Staging System), 31 %, une atteinte de stade II et 15 %, une atteinte de stade III. Au total, 24 % des patients présentaient des aberrations chromosomiques à risque élevé lors de leur admission à l'étude; les anomalies del(17p), t(4;14) et t(14;16) étaient respectivement présentes chez 11 %, 14 % et 2 % des patients. De plus, le gain chromosomique en 1q21 était présent chez 42 % des patients.

Le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (min.-max. : 1-4); 44 % des patients avaient reçu 1 traitement antérieur. Dans l'ensemble, 90 % des patients avaient reçu des inhibiteurs du protéasome, 78 % avaient reçu des immunomodulateurs (y compris la lénalidomide, dans 43 % des cas) et 61 % avaient reçu une greffe de cellules souches. Au total, 33 % des patients avaient présenté une résistance au traitement antérieur par inhibiteur du protéasome, 45 %, une résistance au traitement antérieur par immunomodulateur (y compris la lénalidomide dans 33 % des cas) et 21 %, une résistance tant à un inhibiteur du protéasome qu'à un immunomodulateur.

La durée médiane du traitement était de 80 semaines dans le groupe IsaKd et de 61 semaines dans le groupe Kd.

L'efficacité était déterminée selon la SSP. Les résultats relatifs à la SSP ont fait l'objet d'une évaluation de la part d'un Comité indépendant d'évaluation de la réponse (CIER), qui a examiné les données du laboratoire central concernant le taux de protéine M et réalisé une évaluation centrale des examens radiologiques en fonction des critères de l'IMWG. L'amélioration de la SSP se manifestait par une réduction de 46,9 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients ayant reçu l'association IsaKd comparativement à ceux ayant reçu l'association Kd.

Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés au Tableau 36 et à la Figure 7.

Tableau 36. Efficacité de KYPROLIS en association avec l'isatuximab et la dexaméthasone (IsaKd) comparativement à KYPROLIS en association avec la dexaméthasone (Kd) dans le traitement du myélome multiple (étude IKEMA)^a

Paramètre	IsaKd N = 179	Kd N = 123
Survie sans progression^b		
Médiane, mois	NA	19,15
(IC à 95 %)	(NA-NA)	(15,77-NA)
RRI ^c (IC à 95 %)	0,531 (0,318-0,889)	
Valeur de <i>p</i> (test de Mantel-Haenszel stratifié) ^c	0,0013	
Taux de réponse globale^d		
Patients ayant obtenu une réponse (RCs+RC+TBRP+RP), n (%)	155 (86,6)	102 (82,9)
(IC à 95 %) ^e	(0,8071-0,9122)	(0,7509-0,8911)
Valeur de <i>p</i> (test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié) ^c	0,3859	
RC, n (%)	71 (39,7)	34 (27,6)
TBRP, n (%)	59 (33,0)	35 (28,5)
RP, n (%)	25 (14,0)	33 (26,8)

IC = intervalle de confiance; NA = non atteint; RC = réponse complète; RCs = réponse complète stricte; RP = réponse partielle; RRI = rapport des risques instantanés; TBRP = très bonne réponse partielle

* Durée médiane du suivi : 20,7 mois.

^a Résultats selon une analyse intermédiaire prédéterminée.

^b Les résultats relatifs à la SSP ont fait l'objet d'une évaluation de la part du CIER, qui a examiné les données du laboratoire central concernant le taux de protéine M et réalisé une évaluation centrale des examens radiologiques en fonction des critères de l'IMWG. Une comparaison est considérée comme significative sur le plan statistique lorsque la valeur de *p* est inférieure à 0,008 (seuil d'efficacité).

^c Stratification en fonction du nombre de traitements antérieurs (1 ou > 1) et du stade ISS (stade I ou II, stade III ou stade indéterminé) établi au moyen d'une technologie IRT.

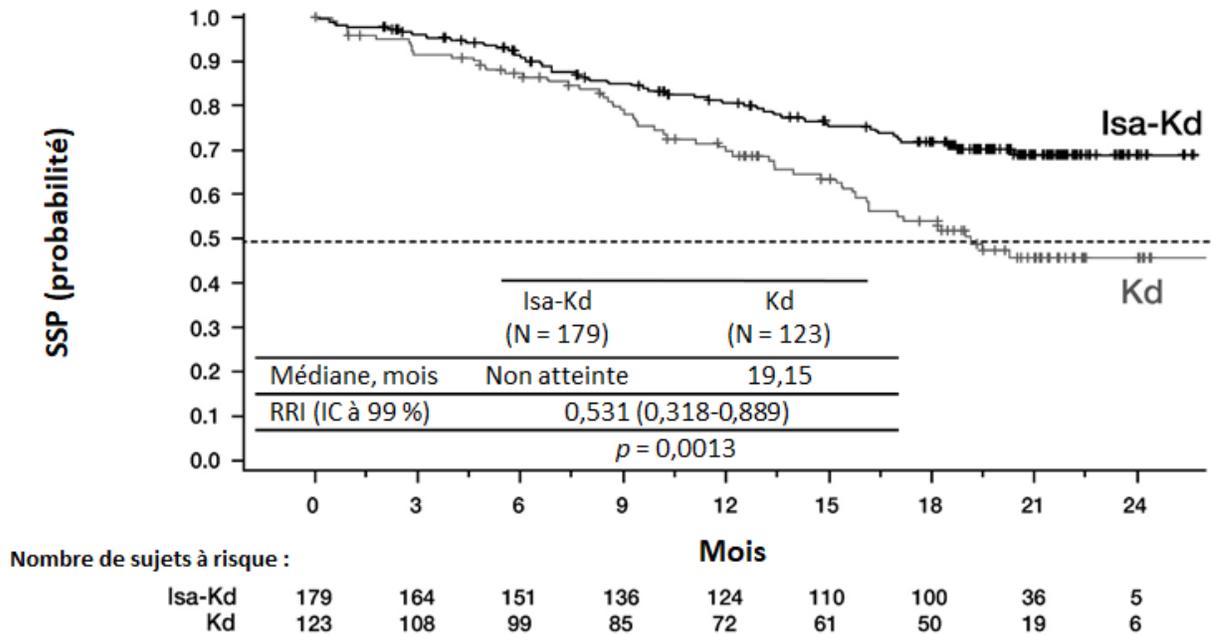
^d RCs, RC, TBRP et RP selon l'évaluation du CIER en fonction des critères de réponse de l'IMWG.

^e Estimation selon la méthode de Clopper-Pearson.

La proportion de patients chez qui la meilleure réponse globale obtenue était au minimum une TBRP, soit les patients obtenant une RCs, une RC ou une TBRP selon les critères de réponse de l'IMWG, d'après l'évaluation du CIER, était de 72,6 % dans le groupe IsaKd et de 56,1 % dans le groupe Kd.

Selon les analyses du RRI pour la SSP en fonction des sous-groupes, les résultats étaient constants pour l'ensemble des sous-groupes prédéfinis, y compris chez les patients du sous-groupe cytogénétique présentant un risque élevé, les patients de 65 ans ou plus, les patients ayant un DFG_e < 60 mL/min/1,73 m² (formule MDRD) au début de l'étude, les patients ayant reçu plus de 1 traitement antérieur et les patients ayant une atteinte de stade III selon la classification ISS au moment de leur admission à l'étude.

Figure 7. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression durant l'étude IKEMA (population en intention de traiter)



GRH2532 v1

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

L'effet possible de la durée de perfusion sur la tolérabilité et la toxicité du carfilzomib a été évalué dans le cadre d'une étude portant sur l'administration d'une seule dose chez le rat. L'administration d'une dose de 8 mg/kg (48 mg/m²) en bolus a entraîné la mort de 14 animaux sur 32. L'administration de la même dose au moyen d'une perfusion de 30 minutes n'a occasionné aucun décès chez 24 animaux, et l'administration de cette dose au moyen d'une perfusion de 10 minutes a entraîné la mort de 1 animal sur 8. Lorsque des doses plus élevées de carfilzomib, soit 10 et 12 mg/kg (60 et 72 mg/m²), ont été administrées au moyen d'une perfusion de 30 minutes, le décès de 1 animal sur 6 et de 4 animaux sur 6 a été constaté dans les groupes respectifs. De plus, l'administration de la dose de 8 mg/kg (48 mg/m²) de carfilzomib en bolus a donné lieu aux effets suivants chez presque tous les animaux : fourrure hérissée, dyspnée, léthargie et pâleur des oreilles. L'administration de la même dose au moyen d'une perfusion de 30 minutes a donné lieu à des effets cliniques moins nombreux et de moindre intensité, qui se limitaient à la présence de fourrure légèrement hérissée chez les animaux. Les modifications biochimiques suivantes ont été observées 24 heures après l'administration de la dose de 8 mg/kg de carfilzomib en bolus : multiplication par un facteur approchant 4 du taux d'azote uréique du sang, multiplication par un facteur de 2 du taux de créatinine, et multiplication par un facteur de 4 du taux d'ALAT. En ce qui concerne la même

dose de carfilzomib administrée au moyen d'une perfusion de 30 minutes, les modifications étaient les suivantes : multiplication par un facteur approchant 2 du taux d'azote uréique du sang, aucune modification du taux de créatinine, et multiplication par un facteur de 2 du taux d'ALAT. Les valeurs biochimiques étaient rétablies en 72 heures.

Toxicité de doses ponctuelles

Chez le rat et le singe, le carfilzomib s'est montré toxique après un seul bolus i.v. à des doses semblables ou inférieures (selon l'ASC) à la dose de 27 mg/m² donnée aux humains lors des études cliniques. Les rats qui ont reçu 7 mg/kg ou plus ont montré des signes de léthargie et de piloérection 1 et 4 heures après le bolus i.v., respectivement; des décès sont survenus chez des animaux ayant reçu 9 mg/kg. Chez le singe, une dose unique de carfilzomib de 4 mg/kg a provoqué des effets toxiques considérables, y compris des décès. Des signes de néphrotoxicité et des changements correspondant à une réponse en phase aiguë ont été constatés, entre autres : chez les rats, une hausse du taux de protéine C réactive, du nombre de neutrophiles et de monocytes et du taux de fibrinogène en plus d'une baisse de l'albuminémie; chez les singes, un épanchement péricardique, en plus d'une congestion hépatique et rénale et d'une coloration anormale des muqueuses gastro-intestinales. Les effets toxiques ont été plus graves chez les rats que chez les singes, peut-être en raison d'une exposition plus importante chez ces animaux.

Toxicité de doses répétées

Des études sur la toxicité de doses répétées ont été menées chez le rat (durée de 4 semaines et de 3 ou de 6 mois) et le singe (durée de 1 semaine, de 4 semaines et de 9 mois). Les schémas posologiques utilisés (jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 d'un cycle de 28 jours) lors des études de 3 ou de 6 mois chez le rat et de 9 mois chez le singe étaient semblables à ceux utilisés en clinique. Les doses de carfilzomib de 2 mg/kg ou plus dans le cas du rat et de 2 mg/kg dans le cas du singe étaient administrées par voie i.v. et équivalaient respectivement à environ 0,3 fois ou plus et à 0,1 fois l'exposition chez l'humain (selon l'ASC_{dernière}). Ces doses ont entraîné des décès qui ont été attribués à des effets toxiques de nature cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, fibrose cardiaque, accumulation de liquide péricardique, hémorragie ou dégénérescence cardiaques), gastro-intestinale (nécrose ou hémorragie), rénale (glomérulonéphrite, nécrose tubulaire ou dysfonctionnement rénal) et pulmonaire (hémorragie ou inflammation). La concentration du carfilzomib dans la circulation générale était plus élevée chez les rats que chez les singes qui avaient reçu des doses initiales équivalentes (fondées sur le rapport mg/kg) et les décès se produisaient généralement plus tôt chez les rats que chez les singes.

Cancérogénicité

Aucune étude sur la cancérogénicité de KYPROLIS n'a été effectuée.

Le carfilzomib s'est montré clastogène lors du test d'aberration chromosomique effectué *in vitro* sur des lymphocytes du sang périphérique. Par ailleurs, le carfilzomib n'a pas eu d'effet mutagène lors de l'épreuve de mutation inverse bactérienne effectuée *in vitro* (test d'Ames) (voir le Tableau 37).

Tableau 37. Résumé des études sur la mutagénicité

Titre de l'étude	Espèce et nombre d'individus	Posologie et voie d'administration	Principaux résultats
Test de mutation inverse bactérienne par le carfilzomib (<i>Carfilzomib Bacterial Reverse Mutation Test</i>)	<i>S. typhimurium</i> : TA1535, TA1537, TA98, TA100; <i>E. coli</i> : WP <i>uvrA</i> (pKM101)	<i>In vitro</i> 5- 5000 µg/plaque	Le carfilzomib n'a montré aucun potentiel mutagène.
Le carfilzomib et le test d'aberration chromosomique <i>in vitro</i> sur des lymphocytes humains (<i>Carfilzomib: In Vitro Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes</i>)	Lymphocytes humains	<i>In vitro</i> 0,001- 2500 µg/mL	Le carfilzomib a provoqué une hausse de la fréquence des aberrations chromosomiques structurales.
Le carfilzomib et le test du micronoyau chez la souris (<i>Carfilzomib: Mouse Micronucleus Test</i>)	Souris CD-1 : 5 individus de chaque sexe par groupe	Injection i.v. : doses de 0,31 à 7 mg/kg	Rien n'a indiqué que le carfilzomib augmente l'induction des érythrocytes polychromatiques micronucléés ou a des effets toxiques sur les cellules de la moelle osseuse.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucune étude n'a été effectuée pour déterminer les effets du carfilzomib sur la fertilité. Aucun effet sur les tissus reproducteurs n'a été noté durant les études de 28 jours sur la toxicité de doses répétées qui ont été menées chez le rat et le singe, ni lors des études sur la toxicité chronique après 6 mois chez le rat et 9 mois chez le singe. Le carfilzomib a causé une toxicité embryo-fœtale chez des lapines gravides et ce, à des doses inférieures à celles recommandées chez l'humain. Le carfilzomib administré à des rates gravides pendant la période d'organogenèse n'a pas été tératogène à des doses atteignant 2 mg/kg/jour, ce qui équivaut à environ la moitié de la dose de 27 mg/m² de surface corporelle recommandée chez l'humain (voir le Tableau 38).

Tableau 38. Résumé des études sur le développement embryo-fœtal

Titre de l'étude	Espèce et nombre d'individus	Posologie et voie d'administration	Principaux résultats
<p>Étude sur la toxicité embryo-fœtale du carfilzomib administré par voie i.v. à des rats (BPL) (<i>Carfilzomib: An Intravenous Embryo-fetal Toxicity Study in Rats [GLP]</i>)</p> <p>BPL = <i>Bonnes pratiques de laboratoire</i></p>	<p>Rats Sprague-Dawley en période d'accouplement – témoin : 22 femelles par groupe; carfilzomib : 28 femelles par groupe</p>	<p>Dose i.v. quotidienne du 6^e au 17^e jour de gestation inclusivement; doses de 0, 0,5, 1,0 ou 2,0 mg/kg</p>	<p>Dose de 2 mg/kg : décès les jours 9 et 15 de la gestation (2 femelles). À la nécropsie : liquide clair dans la cavité thoracique, distension du côlon, décoloration de la membrane séreuse jéjunale, petite rate et cœur hypertrophié. Dose ≥ 1 mg/kg : diminution de l'activité, coloration anogénitale, pâleur et respiration difficile; baisse du gain pondéral associée à une baisse de la consommation de nourriture à partir du 6^e jour de gestation jusqu'au 18^e jour; récupération et hausse du gain pondéral du 18^e au 20^e jour de gestation. Aucun effet sur le pourcentage de perte avant ou après l'implantation, le poids du placenta ou du fœtus, ou la fréquence des malformations des organes internes, des viscères ou du squelette n'a été constaté.</p> <p>Dose sans effet nocif observable (DSENO) chez la mère : 0,5 mg/kg; DSENO pour la toxicité embryo-fœtale : 2 mg/kg.</p>
<p>Étude préliminaire sur la toxicité embryo-fœtale du carfilzomib administré par voie i.v. à des lapins (non-BPL) (<i>Carfilzomib: Preliminary Intravenous Embryo-fetal Toxicity Study in Rabbits [Non-GLP]</i>)</p>	<p>Lapins blancs de Nouvelle-Zélande en période d'accouplement : 8 femelles par groupe</p>	<p>Dose i.v. quotidienne du 6^e au 19^e jour de gestation inclusivement : doses de 0, 0,2, 0,4 ou 0,8 mg/kg</p>	<p>Décès à la dose de 0,8 mg/kg (1 femelle) précédé d'une baisse de la consommation de nourriture. À la nécropsie : accumulation de liquide clair et rouge dans les cavités thoracique et péricardique, œdème du péricarde et du thymus et hypertrophie des ganglions lymphatiques médiastinaux.</p> <p>Dose de 0,8 mg/kg : baisse du poids corporel, du gain pondéral, de la consommation de nourriture et/ou du volume des selles du 6^e au 29^e jours de gestation. Dose de 0,4 mg/kg : baisses transitoires du poids corporel et de la consommation de nourriture sans importance toxicologique.</p> <p>À la nécropsie planifiée, pour la dose de 0,8 mg/kg : perte de 60 % après l'implantation chez 1 femelle, signes de toxicité fœtale et peut-être avortement précoce ou parturition prématurée le 29^e jour de gestation. Baisse du poids corporel des fœtus possiblement attribuable à la toxicité maternelle grave à la dose de 0,8 mg/kg.</p> <p>La dose sans effet nocif observable pour la toxicité embryo-fœtale a été établie à 0,4 mg/kg/jour, compte tenu de la baisse du poids corporel des fœtus à la dose de 0,8 mg/kg/jour qui a été considérée, en partie, attribuable à la toxicité maternelle.</p>

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrKyprolis^{MD}

carfilzomib pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **KYPROLIS** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **KYPROLIS**.

Votre cancer sera traité par KYPROLIS en association avec d'autres médicaments. Lisez les feuillets sur ces autres médicaments, en plus du présent feuillet. Ce matériel vous aidera à comprendre les renseignements sur ces médicaments.

Mises en garde et précautions importantes

KYPROLIS devrait être prescrit par un professionnel de la santé qui est expérimenté dans l'emploi des médicaments contre le cancer.

Si vous recevez la dose de 56 mg/m² ou de 70 mg/m² de KYPROLIS, elle devra être administrée en 30 minutes. Si vous recevez la dose de 27 mg/m² de KYPROLIS, elle devra être administrée en 10 minutes ou plus.

KYPROLIS peut avoir des effets secondaires graves qui sont susceptibles d'entraîner la mort, y compris les suivants :

- troubles cardiaques
- troubles respiratoires
- troubles du foie
- caillot de sang dans une veine (thrombose veineuse profonde) ou dans un poumon (embolie pulmonaire)
- caillot de sang dans un petit vaisseau sanguin (microangiopathie thrombotique)
- enflure dans la partie arrière du cerveau (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible [SEPR])
- saignement dans un organe, par exemple le cerveau, les poumons ou le tube digestif (estomac ou intestins)

Pourquoi KYPROLIS est-il utilisé?

KYPROLIS est employé pour traiter les patients atteints d'un myélome multiple qui ont reçu de 1 à 3 traitements antérieurs. Le myélome multiple est un cancer des plasmocytes (un type de globules blancs dans la moelle osseuse qui produisent des anticorps).

KYPROLIS peut être utilisé en association avec les médicaments suivants :

- la dexaméthasone seule,
- la lénalidomide et la dexaméthasone,
- le daratumumab et la dexaméthasone,
- l'isatuximab et la dexaméthasone.

Comment KYPROLIS agit-il?

KYPROLIS est un inhibiteur du protéasome. Les protéasomes jouent un rôle important dans les cellules en dégradant les protéines qui sont endommagées ou ne sont plus requises.

KYPROLIS bloque l'activité des protéasomes, ce qui peut causer l'accumulation de protéines à l'intérieur des cellules. KYPROLIS peut causer la mort des cellules et en particulier des cellules du myélome multiple parce que celles-ci contiennent une plus grande quantité de protéines anormales.

Quels sont les ingrédients de KYPROLIS?

Ingrédient médicamenteux : carfilzomib

Ingrédients non médicamenteux : acide citrique anhydre, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et éther butylsulfonique de la bêta-cyclodextrine

KYPROLIS est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Poudre pour solution : 10, 30 ou 60 mg par flacon

Ne prenez pas KYPROLIS si :

- Vous êtes allergique au carfilzomib ou à tout autre ingrédient de KYPROLIS.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre KYPROLIS afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous avez actuellement ou vous avez déjà eu un trouble cardiaque – y compris une douleur à la poitrine (angine de poitrine), une crise cardiaque, des battements cardiaques irréguliers ou une tension artérielle élevée –, ou encore vous avez déjà pris un médicament pour le cœur.
- Vous avez actuellement ou vous avez déjà eu un trouble pulmonaire, y compris un essoufflement au repos ou à l'effort (dyspnée).
- Vous avez actuellement ou vous avez déjà eu un trouble rénal, y compris une insuffisance rénale, ou vous avez déjà eu des traitements de dialyse.
- Vous avez actuellement ou vous avez déjà eu un trouble du foie, y compris une hépatite ou une accumulation anormale de graisses dans le foie, ou encore on vous a déjà dit que votre foie ne fonctionne pas normalement.
- Vous avez actuellement ou vous avez déjà eu des saignements inhabituels, y compris des ecchymoses fréquentes (des « bleus »), un saignement à cause d'une blessure (p. ex., une coupure qui n'arrête pas de saigner après un délai normal) ou une hémorragie interne (un signe possible que le nombre de vos plaquettes est bas).
- Vous avez actuellement ou vous avez déjà eu un caillot de sang dans une veine.
- Vous avez actuellement ou vous avez déjà eu tout autre problème de santé important ayant nécessité votre hospitalisation ou des médicaments.
- Vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir.

- Vous êtes un homme et vous avez l'intention d'engendrer un enfant.
- Vous allaitez ou vous avez l'intention de le faire.
- Vous suivez un régime alimentaire restreint en sel.

Autres mises en garde à connaître

- **Examens et analyses de laboratoire**

Votre professionnel de la santé vous examinera et passera en revue tous vos antécédents médicaux avant de commencer un traitement par KYPROLIS. Vous ferez l'objet d'un suivi étroit durant le traitement.

Votre professionnel de la santé pourrait :

- Effectuer des analyses de sang et/ou d'urine avant et pendant le traitement par KYPROLIS. Ces analyses permettront de s'assurer que vos globules sanguins sont en nombre adéquat et que votre foie et vos reins fonctionnent correctement.
- Mesurer votre tension artérielle. Si elle est trop élevée, il pourrait être nécessaire de l'abaisser avant que vous ne commenciez à prendre KYPROLIS.
- Vérifier si vous recevez suffisamment de liquides avant le début du traitement par KYPROLIS.

- **Infections**

- Des infections sont survenues chez des patients traités par KYPROLIS. Dans certains cas, ces infections ont été graves et ont même entraîné le décès de certaines personnes.
- Votre professionnel de la santé vous surveillera pour détecter tout signe ou symptôme d'infection. Si vous contractez une infection, votre professionnel de la santé la traitera sans délai.

- **Réactivation du virus de l'hépatite B**

- Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B, c'est-à-dire des cas où une infection virale antérieure du foie redevient active, ont été signalés chez des patients traités par KYPROLIS. Il s'agit d'une maladie grave qui peut entraîner la mort.
- Avant de commencer le traitement par KYPROLIS, votre professionnel de la santé vous fera passer des tests pour savoir si vous présentez une hépatite B. Si vous avez une infection par ce virus, vous devrez peut-être prendre des médicaments antiviraux avant de commencer les traitements par KYPROLIS et continuer à les prendre pendant votre traitement et pendant au moins 6 mois après votre dernière dose.
- Pendant le traitement par KYPROLIS, votre professionnel de la santé vous surveillera pour détecter tout signe de réactivation du virus de l'hépatite B. Si ce virus devient actif pendant votre traitement, vous devrez peut-être arrêter de prendre KYPROLIS. Si cela se produit, votre professionnel de la santé décidera si vous pouvez reprendre le traitement par KYPROLIS une fois que votre infection sera maîtrisée.

- **Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)**
 - Des cas de LEMP ont été signalés chez des patients traités par KYPROLIS qui recevaient ou avaient déjà reçu d'autres médicaments qui affaiblissent le système immunitaire (immunosuppresseurs). La LEMP est une maladie rare du cerveau causée par une infection et qui peut entraîner la mort.
 - Votre professionnel de la santé vous surveillera pour détecter tout signe ou symptôme de LEMP. S'il soupçonne la présence d'une LEMP, votre professionnel de la santé interrompra votre traitement et vous dirigera vers un spécialiste qui vous fera subir d'autres examens. Si ces examens confirment la présence d'une LEMP, votre professionnel de la santé mettra fin à votre traitement par KYPROLIS.
- **Grossesse, allaitement et contraception**

Pour les femmes qui prennent KYPROLIS :

 - Vous ne devez pas prendre KYPROLIS si vous êtes enceinte, si vous croyez que vous pourriez être enceinte ou si vous essayez de le devenir.
 - Durant le traitement par KYPROLIS et les 30 jours qui suivent la fin du traitement, vous devez employer une méthode de contraception efficace afin de vous assurer de ne pas devenir enceinte. Discutez avec votre professionnel de la santé de ce qui constitue une méthode de contraception efficace.
 - Si vous devenez enceinte durant le traitement par KYPROLIS ou dans les 30 jours qui suivent la fin de ce traitement, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.
 - Si vous allaitez, vous ne devez pas prendre KYPROLIS. Il n'a pas été établi si KYPROLIS passe dans le lait maternel humain. Discutez avec votre professionnel de la santé afin de déterminer quelle est la meilleure façon de nourrir votre enfant pendant le traitement.

Pour les hommes qui prennent KYPROLIS :

 - Durant la prise de KYPROLIS et les 90 jours qui suivent la fin du traitement, vous devez employer une méthode de contraception efficace afin de vous assurer que votre partenaire ne deviendra pas enceinte. Discutez avec votre professionnel de la santé de ce qui constitue une méthode de contraception efficace.
 - Si votre partenaire devient enceinte pendant que vous prenez KYPROLIS ou dans les 90 jours suivant la fin du traitement, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.
- **Population asiatique**

L'insuffisance cardiaque est plus fréquente chez les patients asiatiques qui prennent KYPROLIS.
- **Enfants et adolescents**

KYPROLIS n'est PAS recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

- **Conduire et utiliser de la machinerie**

Le traitement par KYPROLIS peut causer de la fatigue, des étourdissements ou une chute de la tension artérielle qui pourraient nuire à votre capacité de conduire ou d'utiliser de la machinerie. Ne conduisez pas et ne faites pas de tâches qui exigent une attention spéciale avant de connaître les effets que KYPROLIS a sur vous.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec KYPROLIS :

- Certains types de méthodes de contraception.
 - KYPROLIS pourrait empêcher certains types de méthodes de contraception (p. ex., les hormones prises par la bouche) d'être efficaces.
 - L'emploi de KYPROLIS avec certains types de méthodes de contraception (p. ex., les méthodes hormonales) pourrait augmenter le risque de caillot sanguin.

Comment faut-il prendre KYPROLIS?

- KYPROLIS vous sera administré par un professionnel de la santé. La poudre KYPROLIS sera d'abord mélangée afin d'obtenir une solution. Cette solution vous sera administrée à l'aide d'une tubulure reliée à l'une de vos veines. C'est ce qu'on appelle une perfusion intraveineuse (i.v.). La perfusion de KYPROLIS durera 10 ou 30 minutes.
- KYPROLIS est administré en cycles de traitement de 28 jours. À chaque cycle de traitement, KYPROLIS est administré une ou deux fois par semaine pendant les trois premières semaines. Chaque cycle se termine par une semaine sans traitement.
- KYPROLIS sera administré avec d'autres médicaments. Ces médicaments vous seront administrés selon l'un des schémas suivants :

1. KYPROLIS en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone

- KYPROLIS :
 - Cycles 1 à 12 : Vous recevrez KYPROLIS les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16.
 - À partir du cycle 13 : Vous recevrez KYPROLIS les jours 1, 2, 15 et 16 seulement.
- Lénalidomide : Vous prendrez de la lénalidomide chaque jour les jours 1 à 21 de chaque cycle.
- Dexaméthasone : Vous prendrez de la dexaméthasone les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle.

Ou

2. KYPROLIS en association avec la dexaméthasone (traitement deux fois par semaine)

- KYPROLIS : Vous recevrez KYPROLIS les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 de chaque cycle.
- Dexaméthasone : Vous prendrez de la dexaméthasone les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 de chaque cycle.

Ou

3. KYPROLIS en association avec la dexaméthasone (traitement une fois par semaine)

- KYPROLIS : Vous recevrez KYPROLIS les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle.
- Dexaméthasone :
 - Cycles 1 à 9 : Vous prendrez de la dexaméthasone les jours 1, 8, 15 et 22.
 - À partir du cycle 10 : Vous prendrez la dexaméthasone les jours 1, 8 et 15 seulement.

Ou

4. KYPROLIS en association avec la dexaméthasone et le daratumumab

- KYPROLIS : Vous recevrez KYPROLIS les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 de chaque cycle.
- Dexaméthasone : Vous prendrez de la dexaméthasone les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16 et 22 de chaque cycle.
- Daratumumab :
 - Cycle 1 : Vous recevrez du daratumumab les jours 1, 2, 8, 15 et 22.
 - Cycle 2 : Vous recevrez du daratumumab les jours 1, 8, 15 et 22.
 - Cycles 3 à 6 : Vous recevrez du daratumumab les jours 1 et 15.
 - À partir du cycle 7 : Vous recevrez le daratumumab le jour 1 de chaque cycle seulement.

Ou

5. KYPROLIS en association avec l'isatuximab et la dexaméthasone

- KYPROLIS : Vous recevrez KYPROLIS les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 de chaque cycle.
- Isatuximab :
 - Cycle 1 : Vous prendrez de l'isatuximab les jours 1, 8, 15, et 22.
 - À partir du cycle 2 : Vous prendrez de l'isatuximab les jours 1 et 15 seulement.
- Dexaméthasone : Vous prendrez de la dexaméthasone les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 de chaque cycle.

Vous et votre professionnel de la santé déterminerez le schéma qui vous convient le mieux. Votre professionnel de la santé décidera également de la durée du traitement par KYPROLIS.

La plupart des patients recevront le traitement jusqu'à ce que leur maladie s'aggrave. Votre professionnel de la santé pourra interrompre votre traitement par KYPROLIS si vous présentez des effets secondaires impossibles à maîtriser.

Dose habituelle

- Votre professionnel de la santé décidera de la quantité de KYPROLIS que vous recevrez, en fonction de votre taille et de votre poids.
- La dose initiale de KYPROLIS est de 20 mg/m². La dose peut être augmentée à 27 mg/m², à 56 mg/m² ou à 70 mg/m², selon votre niveau de tolérance de la dose initiale et selon le schéma posologique que vous suivrez.

Surdosage

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de KYPROLIS, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Il est important de vous présenter à tous vos rendez-vous pour recevoir KYPROLIS. Si vous manquez un rendez-vous, communiquez avec votre professionnel de la santé pour savoir à quel moment vous devriez vous présenter pour recevoir la prochaine dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à KYPROLIS?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez présenter lorsque vous prenez KYPROLIS. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Fatigue, faiblesse, sensation générale d'indisposition ou de malaise
- Diarrhée, nausées, constipation, vomissements, problème digestif, douleur à l'estomac, diminution de l'appétit, déshydratation
- Douleur, rougeur, irritation ou enflure à l'endroit où vous avez reçu l'injection dans la veine (réaction au point de perfusion)
- Fièvre, frissons, rhume banal, grippe, bronchite
- Mal de tête, étourdissements
- Engourdissement, picotements ou diminution des sensations dans les mains et/ou les pieds
- Saignement de nez
- Changement de la voix ou voix rauque, douleur à la gorge
- Vision trouble
- Bourdonnement dans les oreilles (acouphène)
- Mal de dent
- Difficulté à dormir, anxiété
- Éruption cutanée, démangeaisons
- Rougeur de la peau du cou, du haut de la poitrine et du visage
- Augmentation de la transpiration, sensation d'avoir trop chaud
- Douleur au dos, douleur articulaire; douleur dans les jambes, les bras, les mains ou les pieds; douleur osseuse, douleur musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, muscles endoloris

KYPROLIS peut modifier les résultats des analyses de sang. Votre professionnel de la santé déterminera à quel moment effectuer des analyses de sang et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes) : ecchymoses (« bleus ») ou saignement	X		
Pneumonie, pneumonite (infection/inflammation des poumons) : toux, mucus coloré ou contenant du sang, fièvre, essoufflement		X	
Dyspnée, maladie pulmonaire interstitielle (troubles respiratoires) : difficulté à respirer, y compris essoufflement au repos ou à l'effort, respiration rapide, respiration sifflante ou toux		X	
COURANT			
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans une jambe) : enflure ou douleur à la jambe			X
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans les poumons) : douleur à la poitrine ou essoufflement			X
Insuffisance cardiaque/crise cardiaque, fibrillation auriculaire, palpitations, tachycardie, épanchement péricardique, cardiomyopathie (troubles cardiaques) : douleur à la poitrine (angine de poitrine), essoufflement, battements cardiaques rapides, forts ou irréguliers, ou enflure des chevilles et des pieds			X
Saignement : crachats ensanglantés, vomissement de sang, selles poisseuses et foncées ou présence de sang rouge clair dans les selles			X
Trouble aux reins/insuffisance rénale : enflure des mains, des pieds ou des chevilles, perte d'appétit, diminution de la quantité d'urine ou résultats anormaux des analyses sanguines			X
Réactions liées à la perfusion/hypersensibilité au médicament : fièvre, frissons ou tremblements, douleur articulaire, rougeur ou enflure, enflure de la gorge, essoufflement, tension artérielle basse	X		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Hypertension pulmonaire (tension artérielle élevée dans les artères des poumons) : essoufflement lors des activités quotidiennes ou au repos, battements cardiaques irréguliers, pouls rapide, fatigue, étourdissements et évanouissement			X
Infection des voies urinaires : douleur ou sensation de brûlure en urinant, besoin d'uriner souvent	X		
Sepsie (infection dans le sang) et/ou choc septique (forme de sepsie pouvant être mortelle) : fièvre ou étourdissements	X		
Infection de l'estomac et de l'intestin : diarrhée sévère et persistante ou douleur à l'abdomen	X		
Œdème périphérique : enflure du bras ou de la jambe		X	
Syndrome de détresse respiratoire aiguë, insuffisance respiratoire aiguë (insuffisance pulmonaire) : grave difficulté à respirer, y compris essoufflement au repos ou à l'effort, respiration rapide, respiration sifflante ou toux			X
PEU COURANT			
Syndrome de lyse tumorale (symptômes causés par la mort rapide et soudaine des cellules cancéreuses en raison du traitement) : battements cardiaques irréguliers, spasmes ou secousses musculaires, diminution de la quantité d'urine, résultats anormaux aux analyses sanguines à cause de la dégradation rapide des cellules cancéreuses			X
Troubles du foie (y compris la réactivation du virus de l'hépatite B) : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, douleur abdominale ou gonflement du ventre, nausées ou vomissements			X
Crise hypertensive : tension artérielle très élevée, douleur intense à la poitrine, mal de tête intense, confusion, vision trouble, nausées et vomissements, anxiété grave			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Accident vasculaire cérébral (saignement ou caillot de sang dans le cerveau) : engourdissement, faiblesse ou picotements se manifestant de façon soudaine au visage, au bras ou à la jambe, particulièrement d'un seul côté du corps; maux de tête, vision trouble, difficulté à avaler ou à parler ou léthargie, d'apparition soudaine dans tous les cas			X
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (un trouble neurologique rare) : maux de tête, confusion, convulsions, perte de la parole, perte visuelle et tension artérielle élevée à cause d'une enflure dans la partie arrière du cerveau			X
Microangiopathie thrombotique (lésions aux plus petits vaisseaux sanguins dans les principaux organes de l'organisme, ce qui entraîne la formation de caillots sanguins) : saignement, ecchymoses, faiblesse, confusion, fièvre, nausées, vomissements, diarrhée et insuffisance rénale aiguë à cause de caillots de sang dans les petits vaisseaux			X
Inflammation du côlon : diarrhée résultant d'une inflammation du côlon causée par une bactérie appelée <i>Clostridium difficile</i>	X		
Syndrome de défaillance multiviscérale (insuffisance de plusieurs organes) : insuffisance de plusieurs organes (par exemple, poumon, rein, cœur) en même temps, ce qui comprend une diminution de la quantité d'urine, de la difficulté à respirer (y compris essoufflement au repos ou à l'effort), une respiration rapide, une respiration sifflante ou de la toux; jaunissement de la peau et des yeux, enflure ou douleur à l'estomac, nausées ou vomissements; douleur à la poitrine (angine), essoufflement, battements cardiaques rapides, forts ou irréguliers, ou enflure des chevilles et des pieds			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Occlusion intestinale (blocage total ou partiel de la circulation du contenu des intestins) : nausées, vomissements, ballonnement, incapacité d'évacuer des gaz, douleur abdominale intense, douleur intermittente, perte d'appétit, constipation ou diarrhée			X
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur au haut de l'abdomen, fièvre, pouls rapide, nausées, vomissements et sensibilité au toucher au niveau de l'abdomen			X
RARE			
Cytomégalo­virus (infection dans la partie arrière de l'œil) : corps flottants dans l'œil, points ou éclairs lumineux dans l'œil, vision trouble, tache aveugle dans la vision et perte de vision périphérique		X	
TRÈS RARE			
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (infection du système nerveux central) : vision trouble ou double, perte de la vision, difficulté à parler, faiblesse dans un bras ou une jambe, modification de la manière de marcher, problèmes d'équilibre, engourdissement persistant, diminution ou perte des sensations, perte de mémoire ou confusion		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage

Des professionnels de la santé se chargeront de la conservation et de la manipulation de KYPROLIS. Les renseignements qui suivent sur la conservation de KYPROLIS s'adressent à votre professionnel de la santé.

Flacons non ouverts :

- Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Conserver les flacons dans leur emballage original pour les protéger de la lumière. Il n'est pas nécessaire de protéger le produit de la lumière durant son administration.

Solution reconstituée :

- Les fioles, les seringues ou les sacs à perfusion i.v. contenant la solution reconstituée peuvent être conservés jusqu'à 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou durant un maximum de 4 heures à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

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

Pour en savoir davantage au sujet de KYPROLIS :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et le site Web du fabricant (www.amgen.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-50-AMGEN (1-866-502-6436).

Ce dépliant a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Dernière révision : 25 juillet 2023