

When Multiple Myeloma relapses  
**RESPOND** with the  
power\* of Kyprolis®

✓ **Signifikante Verlängerung des medianen Überlebens mOS mit Kd:**

- 47,6 Monate mit Kd vs. 40,0 Monate mit Vd<sup>7</sup>

✓ **Tiefes Ansprechen**

- Verdreifachung (KRd vs. Rd) und Verdopplung (Kd vs. Vd) der CR-Rate<sup>3,4</sup>

✓ **Langes medianes PFS in der 2L Therapie**

- KRd und Kd können das PFS für Ihre Patienten um ein Jahr verlängern<sup>5,6</sup>  
**29,6 Monate mit KRd** (vs. 17,6 mit Rd)<sup>6</sup> und  
**22,2 Monate mit Kd** (vs. 10,1 Monate mit Vd)<sup>5</sup>

✓ **Gute Verträglichkeit**

- Vergleichbare Rate von UE-bedingten Therapieabbrüchen vs. Kontrollarm Rd oder Vd<sup>3,4</sup>
- Signifikant weniger periphere Neuropathien (≥ Grad 2 mit Kd 6 % vs. Vd 32 %)<sup>4,\*\*</sup>

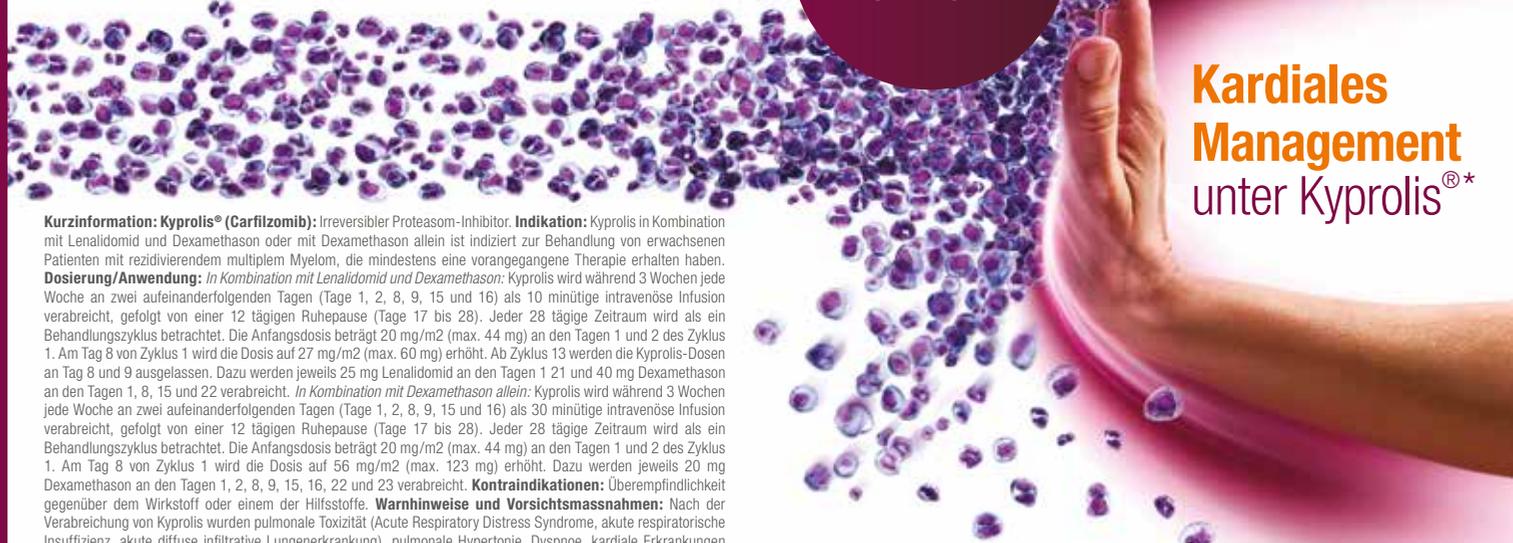
\* Signifikante Verbesserung des medianen progressionsfreien Überlebens mit der KRd und Kd Kombinationstherapie.<sup>3,4</sup>

\*\* In der Gruppe der subkutanen Gabe von Bortezomib traten mehr periphere Neuropathien auf als bei intravenöser Verabreichung.<sup>4</sup>



**ATL:** Alltagsaktivitäten; **BNP:** B-type natriuretisches Peptid; **CR:** Komplettes Ansprechen (complete response); **i.v.:** Intravenös; **KRd:** Kyprolis® in der Dosierung 27 mg/m<sup>2</sup>+ Lenalidomid+ Dexamethason; **Kd:** Kyprolis® in der Dosierung 56 mg/m<sup>2</sup>+ Dexamethason; **MedDRA:** Medical Dictionary for Regulatory Activities; **NYHA:** New York Heart Association; **OS:** Gesamtüberleben; **PFS:** Progressionsfreies Überleben; **UE:** Unerwünschtes Ereignis; **Vd:** Bortezomib + Dexamethason; **2L:** Zweitlinie

1 Kyprolis® (Carfilzomib) Fachinformation, www.swissmedinfo.ch. 2 Mikhael J. Management of Carfilzomib-Associated Cardiac Adverse Events. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;16(5):241-245. 3 Stewart AK et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015;372:142-152. 4 Dimopoulos MA et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol 2016;17:27-38. 5 Moreau P et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. Leukemia 2017;31(1):115-122. 6 Dimopoulos MA et al. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. Blood Cancer J. 2017;7(4):e554. 7 Dimopoulos MA et al. Overall survival of patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in the randomized phase 3 ENDEAVOR trial. Presented at: 16th International Myeloma Workshop; Abstract, March 1-4, 2017; New Delhi, India. 8 DKFZ Heidelberg. CTCAE Version 4.03 - Deutsche Version Juni 2016. 9 American Heart Association. Get With The Guidelines® Heart Failure. Juni 2011. 10 American Heart Association. Self Check Plan for Heart Failure Management. 2015. 11 McMurray JJ et al. ESC Guidelines Heart Failure. Eur Heart J. 2012 Jul;33(14):1787-847.



**Kyprolis® in der Therapie des multiplen Myeloms\***

**Kardiales Management unter Kyprolis®\***

**Kurzinformation: Kyprolis® (Carfilzomib):** Irreversibler Proteasom-Inhibitor. **Indikation:** Kyprolis in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason allein ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. **Dosierung/Anwendung:** In Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason: Kyprolis wird während 3 Wochen jede Woche an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16) als 10 minütige intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von einer 12-tägigen Ruhepause (Tage 17 bis 28). Jeder 28-tägige Zeitraum wird als ein Behandlungszyklus betrachtet. Die Anfangsdosis beträgt 20 mg/m<sup>2</sup> (max. 44 mg) an den Tagen 1 und 2 des Zyklus 1. Am Tag 8 von Zyklus 1 wird die Dosis auf 27 mg/m<sup>2</sup> (max. 60 mg) erhöht. Ab Zyklus 13 werden die Kyprolis-Dosen an Tag 8 und 9 ausgelassen. Dazu werden jeweils 25 mg Lenalidomid an den Tagen 1, 21 und 40 mg Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht. In Kombination mit Dexamethason allein: Kyprolis wird während 3 Wochen jede Woche an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16) als 30 minütige intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von einer 12-tägigen Ruhepause (Tage 17 bis 28). Jeder 28-tägige Zeitraum wird als ein Behandlungszyklus betrachtet. Die Anfangsdosis beträgt 20 mg/m<sup>2</sup> (max. 44 mg) an den Tagen 1 und 2 des Zyklus 1. Am Tag 8 von Zyklus 1 wird die Dosis auf 56 mg/m<sup>2</sup> (max. 123 mg) erhöht. Dazu werden jeweils 20 mg Dexamethason an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 verabreicht. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Nach der Verabreichung von Kyprolis wurden pulmonale Toxizität (Acute Respiratory Distress Syndrome, akute respiratorische Insuffizienz, akute diffuse infiltrative Lungenerkrankung), pulmonale Hypertonie, Dyspnoe, kardiale Erkrankungen (Herzinsuffizienz, myokardiale Ischämie, Herzinfarkt), Hypertonie (einschliesslich hypertensiver Krisen und Notfälle), akutes Nierenversagen, Tumor-Lyse-Syndrom, Infusionsreaktionen, Venenthrombose (eine Thromboseprophylaxe wird empfohlen), Hämorrhagie, Thrombozytopenie, Leberinsuffizienz, thrombotische Mikroangiopathie (einschliesslich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura/hämolytisch-urämisches Syndrom (TTP/HUS)) und posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) beobachtet. **Interaktionen:** Es ist Vorsicht geboten bei der Kombination mit Substraten von CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 oder 2B6 (z.B. orale Kontrazeptiva). **Schwangerschaft/Stillzeit:** Während der Schwangerschaft und bei Frauen und Männern im reproduktionfähigen Alter, die keine effektive Verhütungsmethode anwenden, wird Kyprolis nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Carfilzomib in die Muttermilch übergeht. **Unerwünschte Wirkungen: Häufigste (>20%):** Atemwegsinfektionen, Pneumonie, Nasopharyngitis, Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Lymphopenie, Hypokaliämie, verminderter Appetit, Hyperglykämie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Neuropathie, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Durchfall, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Bauchschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Fatigue, Infusionsreaktionen, Fieber, periphere Ödeme, Asthenie. **Schwerwiegendste:** pulmonale Toxizität, pulmonale Hypertonie, Dyspnoe, toxische Schädigung des Herzens, Hypertonie einschliesslich hypertensive Krise, akutes Nierenversagen, Tumorlyse-Syndrom, Infusionsreaktionen, Hämorrhagie und Thrombozytopenie, Venenthrombose, toxischer Leberschaden, thrombotische Mikroangiopathie, PRES. **Packungen:** 1 Durchstechflasche à 60 mg Carfilzomib. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. **Verkaufskategorie:** A. **Zulassungsinhaber:** Amgen Switzerland AG, 6301 Zug. **AMGEN®**

CH-P-CARF-0317-04670



\* Kyprolis® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason allein ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

**Kardiales Management unter Kyprolis®**

Um eine Kyprolis® Therapie mit größtmöglichem Nutzen für Ihre Patienten zu erreichen, informieren wir in dieser Broschüre über das kardiovaskuläre Management Ihrer Kyprolis Patienten.<sup>1,2</sup>

**Herzinsuffizienz# ≥ Grad 3 unter Kyprolis® (Carfilzomib) beim rezidivierenden/refraktären multiplen Myelom**

ASPIRE <sup>3</sup>		ENDEAVOR <sup>4</sup>	
KRd27	Rd	Kd56	Vd
3,8 %	1,8 %	4,8 %	1,8 %

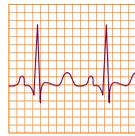
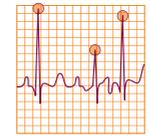
# Dieser Begriff beinhaltet eine Gruppe von Herzerkrankungen nach den MedDRA-bevorzugten Bezeichnungen, wie z.B. dekompensierte Herzinsuffizienz, Lungenödem, verringerte Ejektionsfraktion.

**Bitte beachten Sie** die vollständigen Informationen zum kardialen Management in der Kyprolis® Fachinformation.<sup>1</sup>

# 1 Vor der Behandlung

Worauf Sie vor der Behandlung achten sollten

## Ermitteln Sie Patienten mit einer kardialen Vorbelastung:<sup>1</sup>

 Patienten ≥ 75 Jahre	 Bereits bestehende Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III–IV)	 Kürzlich erlittener Myokardinfarkt (innerhalb der letzten 4 Monate)
 Unkontrollierte Arrhythmien	 Unkontrollierte Angina	 Medikamentös nicht kontrollierbare Reizleitungsstörung

## Minimieren Sie vorab das Risiko:<sup>2</sup>

- Stellen Sie die Behandlung einer bereits bestehenden Hypertonie oder einer aktiven Herzinsuffizienz medikamentös optimal ein.
- Erwägen Sie, einen Kardiologen vor dem Behandlungsstart mit Kyprolis® hinzuzuziehen.

## Planen Sie das Flüssigkeitsmanagement:

 Ermitteln Sie das Gewicht Ihres Patienten zu Beginn der Therapie <sup>9</sup>	 Oral: 30 ml/kg/Tag Flüssigkeit für 48 Stunden vor Tag 1 des Zyklus <sup>1,2</sup>	 i.v.: 250–500 ml Flüssigkeit vor jeder Dosis in Zyklus <sup>1,2</sup>	 Erwägen Sie, das Flüssigkeitsvolumen bei Ihren Risikopatienten zu reduzieren <sup>1,2</sup>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Bitte beachten Sie die vollständigen Informationen zum kardialen Management in der Kyprolis® Fachinformation.<sup>1</sup>

# 2 Während der Behandlung

Was Sie während der Behandlung berücksichtigen sollten

## Kontrollieren Sie den Flüssigkeitshaushalt Ihrer Patienten:



Überwachen Sie alle Patienten, insbesondere Patienten mit einem Risiko für eine Herzinsuffizienz, auf Hinweise einer Volumenüberbelastung. Das Gesamtlüssigkeitsvolumen kann bei Patienten mit zu Therapiebeginn bestehender Herzinsuffizienz oder einem Risiko für eine Herzinsuffizienz, wie klinisch angezeigt, angepasst werden.<sup>1,9</sup> Alle Patienten sollten regelmässig auf eine Hypertonie hin untersucht und falls nötig behandelt werden. Falls die Hypertonie nicht kontrolliert werden kann, sollte die Kyprolis®-Dosis reduziert werden (siehe auch Punkt 3).<sup>1</sup>

## Überprüfen Sie die Patienten auf Anzeichen kardialer Ereignisse:

Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und anderen Herzerkrankungen sollte vor dem Beginn einer Behandlung mit Kyprolis® eine ausführliche medizinische Untersuchung erfolgen und eine engmaschige Nachbeobachtung durchgeführt werden.<sup>1</sup>

### Mögliche Anzeichen von Herzerkrankungen sind:<sup>9,10</sup>

- Kurzatmigkeit in Ruhe oder bei minimaler Aktivität
- Schwindel/Verwirrtheit/Konzentrationsstörungen
- Husten/Keuchen
- Anschwellen von Füßen oder Beinen
- Plötzliche Gewichtsänderung
- Hoher Blutdruck
- Systolischer Blutdruckwert ist ≥ 180 mmHg ODER der diastolische Blutdruck ist ≥ 110 mmHg nach wiederholter Messung
- Schmerzen in der Brust
- Fatigue/allgemeine Schwäche
- Übelkeit/Appetitverlust
- Rasender Puls

## Blieben Sie im Gespräch mit Ihren Patienten:

Erklären Sie die Risiken und Anzeichen und geben Sie den Patienten Raum für Fragen – sowohl vor als auch während der Behandlung.

Weisen Sie Ihre Patienten darauf hin, dass sie Ihnen (als behandelnder Arzt) die Anzeichen von Herzproblemen sofort mitteilen sollten.<sup>1</sup>

# 3 Handeln

Was Sie tun sollten, wenn es dennoch zu einem kardialen Ereignis kommt

## REDUZIEREN Sie die Kyprolis® Dosis bei folgenden kardialen Ereignissen:<sup>1</sup>

- Nicht kontrollierbare Hypertonie

## Übersicht der Dosisreduktion von Kyprolis®:

Die Dosierung sollte der Kyprolis® Toxizität entsprechend angepasst werden.

### 1 Stufe der Dosisreduktion ist wie folgt definiert:

Regime	Kyprolis® Dosis	Erste Kyprolis® Dosisreduktion auf	Zweite Kyprolis® Dosisreduktion auf	Dritte Kyprolis® Dosisreduktion auf
KRd27	27 mg/m <sup>2</sup>	20 mg/m <sup>2</sup>	15 mg/m <sup>2</sup>	–
Kd56	56 mg/m <sup>2</sup>	45 mg/m <sup>2</sup>	36 mg/m <sup>2</sup>	27 mg/m <sup>2</sup>

- Erwägen Sie auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung, die nächste geplante Behandlung mit einer um 1 Stufe reduzierten Dosis fortzusetzen.<sup>1,2</sup>
- Erwägen Sie, einen Kardiologen hinzuzuziehen.<sup>2</sup>

## STOPPEN oder PAUSIEREN Sie die Kyprolis® Dosis bei:<sup>1,2</sup>

- Kardialen Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis zur Erholung
- Pulmonaler Hypertonie bis zum Abklingen oder Erreichen des Zustandes vor Therapiebeginn
- Hypertensiven Krisen bis zum Abklingen oder Erreichen des Zustandes vor Therapiebeginn

Prüfen Sie auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung, ob die Anwendung von Kyprolis® wieder aufgenommen werden sollte (bei kardialen Ereignissen Grad 3/4 mit einer Dosisreduktion um 1 Stufe).

**Hinweis:** Die Kyprolis®-Infusionsdauer bleibt während der Dosisreduktion(en) unverändert. Das heisst, die Gabe von **KRd erfolgt als 10-minütige** intravenöse Infusion, **Kd als 30-minütige** intravenöse Infusion. Sollten sich die Symptome nicht verbessern, ist die Kyprolis®-Therapie abzubrechen.<sup>1</sup>

Die wichtigsten Klassifikationen auf einen Blick

## Herzinsuffizienz-Kriterien der New York Heart Association<sup>11</sup>

Klasse I	Klasse II	Klasse III	Klasse IV
<b>Keine Einschränkung</b> der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu ungewöhnlicher Ermüdung, Herzklopfen, Dyspnoe (Kurzatmigkeit)	<b>Leichte Einschränkung</b> der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen. Bei normaler körperlicher Aktivität kommt es zu Ermüdung, Herzklopfen, Dyspnoe (Kurzatmigkeit)	<b>Deutliche Einschränkung</b> der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen. Bereits bei geringer physischer Aktivität Auftreten von Ermüdung, Herzklopfen, Dyspnoe (Kurzatmigkeit)	<b>Unfähigkeit</b> , körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Symptome einer Herzinsuffizienz können unter Ruhebedingungen vorhanden sein. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden.

## NCI-CTCAE v4.03: Hypertonie, Dyspnoe und Herzinsuffizienz<sup>8</sup>

UEs	Hypertonie	Dyspnoe	Herzinsuffizienz
<b>Grad 1</b>	Prähypertonus	Kurzatmigkeit bei mäßiger Anstrengung	Asymptomatisch mit Untersuchungs- (z. B. BNP) oder kardialen Bildgebungsanomalitäten
<b>Grad 2</b>	<b>Hypertonus Stadium 1:</b> medizinische Intervention angezeigt; rekurrend oder persistierend (≥ 24h); symptomatischer Anstieg um > 20 mmHg (diastolisch) oder bis >140/90 mmHg, wenn vorher innerhalb der Normgrenze; Monotherapie angezeigt	Kurzatmigkeit bei minimaler Anstrengung; Einschränkung der instrumentellen ATL	Symptome bei geringer bis mäßiger Aktivität oder Anstrengung
<b>Grad 3</b>	<b>Hypertonus Stadium 2:</b> medizinische Intervention angezeigt; mehr als ein Medikament oder intensivere Behandlung als vorher angewendet indiziert	Kurzatmigkeit in Ruhe; Einschränkung der selbst-versorgenden ATL	Schwere Ruhsymptome oder bei minimaler Aktivität oder Anstrengung; Intervention angezeigt
<b>Grad 4</b>	Lebensbedrohliche Folgen (z. B. maligne Hypertonie, vorübergehend oder permanente neurologische Defizite, hypertensive Krise); Intervention dringend angezeigt	Lebensbedrohliche Folgen; Intervention dringend angezeigt	Lebensbedrohliche Folgen; dringliche Intervention angezeigt (z. B. kontinuierliche i. v. Therapie oder mechanische hämodynamische Unterstützung)
<b>Grad 5</b>	Tod	Tod	Tod