

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кипролис, 60 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: карфилзомиб.

Каждый флакон содержит 60 мг карфилзомиба.

После восстановления 1 мл раствора содержит 2 мг карфилзомиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизат или порошок от белого до желтоватого цвета, свободный от видимых включений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Кипролис в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном, с леналидомидом и дексаметазоном либо только с дексаметазоном показан для лечения множественной миеломы у взрослых пациентов, получавших минимум одну линию предшествующей противоопухолевой терапии.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Терапия препаратом Кипролис должна проводиться под контролем врача, имеющего опыт использования противоопухолевых препаратов.

Режим дозирования

Доза препарата рассчитывается на основе площади поверхности тела пациента (ППТ). Пациенты, у которых ППТ составляет более $2,2 \text{ м}^2$, должны получать препарат в дозе, рассчитанной для ППТ равной $2,2 \text{ м}^2$. При изменении массы тела на $\leq 20\%$ модификации дозы не требуется.

Препарат Кипролис в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном

При применении в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном препарат Кипролис вводится в виде внутривенной (в/в) инфузии в течение 10 минут на протяжении двух последовательных дней, каждую неделю в течение 3 недель (1, 2, 8, 9, 15 и 16 день) с последующим перерывом в 12 дней (с дня 17 до дня 28), как указано в таблице 1. Каждый период продолжительностью 28 дней расценивается как один цикл терапии.

Препарат Кипролис вводится в начальной дозе 20 мг/м^2 (максимальная доза – 44 мг) во время первого цикла (в первый и второй дни). При хорошей переносимости необходимо повышение дозы на восьмой день первого цикла до 27 мг/м^2 (максимальная доза – 60 мг). Начиная с 13 цикла, инфузии препарата Кипролис в восьмой и девятый дни пропускаются. Лечение может продолжаться до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Проведение терапии препаратом Кипролис в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном в течение более чем 18 циклов должно быть основано на индивидуальной оценке соотношения пользы и риска, поскольку данные о переносимости и токсичности карфилзомиба после 18 циклов терапии ограничены.

При применении в комбинации с препаратом Кипролис леналидомид вводится в дозе 25 мг перорально в дни 1–21, а дексаметазон — в дозе 40 мг, перорально или внутривенно, в 1, 8, 15 и 22 дни цикла длительностью 28 дней. Снижение начальной дозы леналидомида должно осуществляться в соответствии с рекомендациями, приведенными в инструкции по применению, например, у пациентов при наличии исходной почечной недостаточности. Дексаметазон должен быть принят за 30 минут - 4 часа до введения препарата Кипролис.

Таблица 1. Препарат Кипролис в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном

	Цикл 1										
	Неделя 1			Неделя 2			Неделя 3			Неделя 4	
	День 1	День 2	Дни 3–7	День 8	День 9	Дни 10–14	День 15	День 16	Дни 17–21	День 22	Дни 23–28
Препарат Кипролис (мг/м²)^а	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Дексаметазон (мг)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Леналидомид	25 мг в сутки									-	-
	Циклы со 2 по 12										
	Неделя 1			Неделя 2			Неделя 3			Неделя 4	
	День 1	День 2	Дни 3–7	День 8	День 9	Дни 10–14	День 15	День 16	Дни 17–21	День 22	Дни 23–28
Препарат Кипролис (мг/м²)^а	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Дексаметазон (мг)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Леналидомид	25 мг в сутки									-	-

	Начиная с Цикла 13										
	Неделя 1			Неделя 2			Неделя 3			Неделя 4	
	День 1	День 2	Дни 3–7	День 8	День 9	Дни 10–14	День 15	День 16	Дни 17–21	День 22	Дни 23–28
Препарат Кипролис (мг/м²)^a	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Дексаметазон (мг)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Леналидомид	25 мг в сутки									-	-

^a Длительность инфузии составляет 10 минут и не изменяется в течение всего курса терапии.

Препарат Кипролис в комбинации с дексаметазоном

При применении в комбинации с дексаметазоном препарат Кипролис вводится внутривенно в виде 30-минутной инфузии на протяжении двух последовательных дней, каждую неделю в течение 3 недель (дни 1, 2, 8, 9, 15 и 16), с последующим перерывом в 12 дней (с дня 17 до дня 28), как указано в таблице 2. Каждый период продолжительностью 28 дней расценивается как один цикл терапии.

Препарат Кипролис вводится начиная с дозы 20 мг/м² (максимальная доза 44 мг) во время цикла 1 в дни 1 и 2. При хорошей переносимости доза должна быть увеличена начиная со дня 8 цикла 1 до 56 мг/м² (максимальная доза 123 мг).

Лечение может продолжаться до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Если препарат Кипролис применяют в комбинации только с дексаметазоном, то последний принимается перорально в дозе 20 мг или внутривенно в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 и 23 каждого 28-дневного цикла. Дексаметазон должен вводиться за 30 минут – 4 часа до введения препарата Кипролис

Таблица 2. Препарат Кипролис в комбинации только с дексаметазоном

	Цикл 1											
	Неделя 1			Неделя 2			Неделя 3			Неделя 4		
	День 1	День 2	Дни 3–7	День 8	День 9	Дни 10–14	День 15	День 16	Дни 17–21	День 22	День 23	Дни 24–28
Препарат Кипролис (мг/м²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Дексаметазон (мг)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Начиная с цикла 2 и все последующие циклы											
	Неделя 1			Неделя 2			Неделя 3			Неделя 4		
	День 1	День 2	Дни 3–7	День 8	День 9	Дни 10–14	День 15	День 16	Дни 17–21	День 22	День 23	Дни 24–28
Препарат Кипролис (мг/м²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Дексаметазон (мг)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a Инфузия вводится в течение 30 минут на протяжении всего режима.

Препарат Кипролис в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном

При применении в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном препарат Кипролис вводят внутривенно в виде 30-минутной инфузии на протяжении двух последовательных дней, каждую неделю в течение 3 недель (дни 1, 2, 8, 9, 15 и 16) с последующим 12-дневным перерывом (с дня 17 до дня 28), как указано в таблице 3. Каждый 28-дневный период расценивается как один цикл терапии. Препарат Кипролис вводится, начиная с дозы 20 мг/м² (максимальная доза 44 мг) в цикле 1 в дни 1 и 2. При хорошей переносимости, доза должна быть повышена со дня 8 цикла 1 до 56 мг/м² (максимальная доза 123 мг).

Лечение может продолжаться до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Дексаметазон применяется перорально или внутривенно в дозе 20 мг в дни 1, 2, 8, 9, 15 и 16 и в дозе 40 мг в день 22 каждого 28-дневного цикла. Пациентам старше 75 лет

дексаметазон необходимо применять перорально или внутривенно в дозе 20 мг один раз в неделю, начиная со второй недели. Дексаметазон следует применять за 30 минут – 4 часа до применения препарата Кипролис.

Даратумумаб может применяться внутривенно или подкожно.

При внутривенном применении даратумумаб вводят в дозе 16 мг/кг фактической массы тела дробно, по 8 мг/кг в дни 1 и 2 цикла 1. Далее даратумумаб вводят в дозе 16 мг/кг один раз в неделю в дни 8, 15 и 22 цикла 1 и дни 1, 8, 15 и 22 цикла 2, затем каждые 2 недели в течение 4 циклов (циклы 3–6) и потом каждые 4 недели в течение оставшихся циклов или до прогрессирования заболевания.

Альтернативно даратумумаб может вводиться подкожно в дозе 1800 мг в дни 1, 8, 15 и 22 цикла 1 и дни 1, 8, 15 и 22 цикла 2, затем каждые 2 недели в течение 4 циклов (циклы 3–6) и потом каждые 4 недели в течение оставшихся циклов или до прогрессирования заболевания. Дополнительную информацию по применению лекарственной формы для подкожного введения смотрите в инструкции по медицинскому применению даратумумаба.

В дни, когда применяется более одного из этих лекарственных средств, рекомендуется придерживаться следующей последовательности: дексаметазон, лекарственные средства, применяемые перед инфузией даратумумаба (см. раздел «Одновременно используемые препараты»), карфилзомиб, даратумумаб и лекарственные средства, применяемые после инфузии даратумумаба (см. раздел «Одновременно используемые препараты »).

Дополнительную информацию по применению смотрите в общей характеристике лекарственного препарата для даратумумаба и дексаметазона.

Таблица 3. Препарат Кипролис в комбинации с дексаметазоном и даратумумабом

	Цикл 1											
	Неделя 1			Неделя 2			Неделя 3			Неделя 4		
	День 1	День 2	Дни 3–7	День 8	День 9	Дни 10–14	День 15	День 16	Дни 17–21	День 22	День 23	Дни 24–28
Препарат Кипролис (мг/м²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Дексаметазон (мг)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Даратумумаб (внутривенно ИЛИ подкожно)												
Внутривенное введение (мг/кг)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Подкожное введение (мг)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	Цикл 2											
	Неделя 1			Неделя 2			Неделя 3			Неделя 4		
	День 1	День 2	Дни 3–7	День 8	День 9	Дни 10–14	День 15	День 16	Дни 17–21	День 22	День 23	Дни 24–28
Препарат Кипролис (мг/м²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Дексаметазон (мг)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Даратумумаб (внутривенно ИЛИ подкожно)												
Внутривенное введение (мг/кг)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Подкожное введение (мг)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-

	Неделя 1			Неделя 2			Неделя 3			Неделя 4		
	День 1	День 2	Дни 3–7	День 8	День 9	Дни 10–14	День 15	День 16	Дни 17–21	День 22	День 23	Дни 24–28
Препарат Кипролис (мг/м ²) ^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Дексаметазон (мг) ^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Даратумумаб (внутривенно ИЛИ подкожно)												
Внутривенное введение (мг/кг)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
Подкожное введение (мг)	1800	-	-	-	-	-	1800	-	-	-	-	-

	Цикл 7 и все последующие циклы											
	Неделя 1			Неделя 2			Неделя 3			Неделя 4		
	День 1	День 2	Дни 3–7	День 8	День 9	Дни 10–14	День 15	День 16	Дни 17–21	День 22	День 23	Дни 24–28
Препарат Кипролис (мг/м ²) ^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Дексаметазон (мг) ^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Даратумумаб (внутривенно ИЛИ подкожно)												
Внутривенное введение (мг/кг)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Подкожное введение (мг)	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a Длительность инфузии составляет 30 минут и не изменяется в течение всего курса терапии.

^b Пациентам старше 75 лет дексаметазон необходимо применять перорально или внутривенно в дозе 20 мг один раз в неделю начиная со второй недели.

Одновременно используемые препараты

У пациентов, получающих препарат Кипролис, должен рассматриваться вопрос о профилактической противовирусной терапии с целью снижения риска реактивации опоясывающего герпеса (см. раздел 4.8).

Проведение тромбопрофилактики рекомендуется у пациентов, получающих препарат Кипролис в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном, с леналидомидом и дексаметазоном или только с дексаметазоном, что должно основываться на оценке риска и клинического статуса пациента. При необходимости одновременного использования других лекарственных средств, в частности профилактической терапии антацидами, необходимо руководствоваться инструкциями по применению леналидомида и дексаметазона.

Пациентам, получающим препарат Кипролис в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном, также показан прием определенных лекарственных средств перед инфузией, чтобы снизить риск возникновения связанных с даратумумабом инфузионных реакций.

Дополнительную информацию о сопутствующих препаратах, включая лекарственные средства, применяемые до и после инфузии, смотрите в инструкции по медицинскому применению даратумумаба.

Гидратация, мониторинг водного и электролитного баланса

Перед введением препарата в рамках первого цикла терапии рекомендуется проведение адекватной гидратации пациента, особенно при высоком риске синдрома лизиса опухоли (СЛО) или нефротоксичности. Всем пациентам показан мониторинг с целью выявления признаков гиперволемии, и количество необходимой жидкости должно корректироваться с учетом индивидуальных потребностей пациентов. Общий объем жидкости может корректироваться по клиническим показаниям у пациентов с наличием сердечной недостаточности на момент исходной оценки или составляющих группу риска данной патологии (см. раздел 4.4).

Рекомендуемый режим гидратации предусматривает как пероральную гидратацию (30 мл/кг в сутки в течение 48 часов, предшествующих первому дню первого цикла), так и внутривенную гидратацию (в объеме от 250 мл до 500 мл соответствующего раствора для внутривенного введения перед введением каждой дозы в рамках первого цикла терапии). По мере необходимости, дополнительно вводят внутривенно 250 мл – 500 мл инфузионного раствора после введения препарата Кипролис в рамках первого цикла терапии. Пероральная и/или внутривенная гидратация должны продолжаться, по мере необходимости, в течение последующих циклов.

Если предусмотрена комбинированная терапия с внутривенным введением даратумумаба, в дни его применения не требуется ни пероральная, ни внутривенная гидратация.

Концентрация калия в сыворотке крови должна контролироваться ежемесячно или более часто в процессе терапии препаратом Кипролис, по клиническим показаниям, в зависимости от значения показателя до начала терапии, используемой сопутствующей терапии (например, препаратами, которые, как известно, повышают риск гипокалиемии) и связанных сопутствующих заболеваний.

Рекомендуемые принципы модификации дозы

Необходима модификация дозы препарата Кипролис в соответствии с проявлениями токсичности. Рекомендуемые действия и режимы модификации дозы приведены в таблице 4. Значения сниженных доз приведены в таблице 5.

Таблица 4. Модификация дозы во время терапии препаратом Кипролис

Гематологическая токсичность	Рекомендуемые действия
Абсолютное число нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ (см. раздел 4.4)	- Прекратить терапию - При восстановлении показателя до уровня $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ продолжить терапию в той же дозе - При последующих снижении показателя $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ необходимо следовать приведенным выше рекомендациям и рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата Кипролис на одну ступень^a
- Фебрильная нейтропения - Абсолютное число нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и температура в полости рта $> 38,5^\circ\text{C}$ или два последовательных эпизода повышения показателя $> 38,0^\circ\text{C}$ в течение 2 часов	- Прекратить терапию - При восстановлении абсолютного числа нейтрофилов до исходного уровня и снижении температуры тела - возобновить терапию в той же дозе
Количество тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ или признаки кровотечения, ассоциированного с тромбоцитопенией (см. раздел 4.4)	- Прекратить терапию - При восстановлении показателя до уровня $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ и/или достижении контроля кровотечения — продолжить терапию в той же дозе - При последующих снижении показателя $< 10 \times 10^9/\text{л}$ необходимо следовать приведенным выше рекомендациям и рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата Кипролис на одну ступень^a

Негематологическая (почечная) токсичность	Рекомендуемые действия
• Креатинин сыворотки крови $\geq 2 \times$ исходный уровень; или • Клиренс креатинина < 15 мл/мин (или снижение клиренса креатинина до $\leq 50\%$ относительно исходного уровня), или потребность в диализе (см. раздел 4.4)	• Прекратить терапию и продолжить мониторинг функции почек (концентрации креатинина сыворотки крови или клиренса креатинина) - Необходимо возобновление терапии препаратом Кипролис после восстановления функции почек до уровня, соответствующего отклонению от исходного в пределах 25%; рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата Кипролис на одну ступень^a • У пациентов, находящихся на диализе и получающих препарат Кипролис, последний должен вводится после процедуры диализа
Прочие негематологической токсичности виды	Рекомендуемые действия
• Все другие виды негематологической токсичности степени 3 или 4 (см. раздел 4.4)	• Прекратить терапию до разрешения симптоматики или регресса до исходного уровня • Рассмотреть вопрос о введении следующей запланированной дозы препарата, сниженной на одну ступень^a

^a Ступени снижения дозы приведен в таблице 5.

Таблица 5. Снижение дозы препарата Кипролис

Схема терапии	Доза препарата Кипролис	Первое снижение дозы препарата Кипролис	Второе снижение дозы препарата Кипролис	Третье снижение дозы препарата Кипролис
Препарат Кипролис, леналидомид и дексаметазон	27 мг/м ²	20 мг/м ²	15 мг/м ² ^a	—
Препарат Кипролис и дексаметазон	56 мг/м ²	45 мг/м ²	36 мг/м ²	27 мг/м ² ^a
Препарат Кипролис, даратумумаб и дексаметазон	56 мг/м ²	45 мг/м ²	36 мг/м ²	27 мг/м ² ^a

Примечание. Время инфузии остается неизменным при снижении дозы

^a Если симптомы не разрешаются, следует отменить применение препарата Кипролис.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациенты с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью допускались к участию в исследованиях применения препарат Кипролис/дексаметазон, но исключались из исследований комбинации препарат Кипролис/леналидомид. Поэтому было получено ограниченное количество данных по применению препарата Кипролис в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном у пациентов с клиренсом креатинина (КК < 50 мл/мин). Для соответствующего снижения стартовой дозы леналидомида у пациентов с нарушениями функции почек, выявленными до начала лечения, необходимо следовать рекомендациям, приведенным в инструкции по применению препарата леналидомид.

Согласно имеющимся фармакокинетическим данным, пациентам с легкой, умеренной или тяжелой почечной недостаточностью или постоянно находящимся на длительном диализе, коррекция стартовой дозы препарата Кипролис не требуется (см. раздел 5.2). Однако в клинических исследованиях 3 фазы частота нежелательных явлений, связанных с острой почечной недостаточностью, была выше у пациентов с более низким исходным клиренсом креатинина, по сравнению с пациентами с более высоким исходным клиренсом креатинина.

Перед началом лечения необходимо выполнить оценку функции почек пациента и в дальнейшем показатели функции почек необходимо оценивать хотя бы раз в месяц или

так часто, как это предусмотрено в клинических рекомендациях, особенно важное значение такой мониторинг имеет для пациентов с более низким исходным клиренсом креатинина ($КК < 30$ мл/мин). В случае выявления токсичности терапии необходимо соответствующим образом скорректировать дозу (см. таблицу 4). Было получено ограниченное количество данных об эффективности и безопасности препарата у пациентов с исходным клиренсом креатинина < 30 мл/мин.

Поскольку клиренс препарата Кипролис во время диализа не изучался, лекарственный препарат следует вводить после проведения диализа.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациенты с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью не допускались к участию в исследованиях применения препарата Кипролис в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном или только с дексаметазоном.

Фармакокинетика препарата Кипролис не изучалась у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени. Согласно имеющимся фармакокинетическим данным, пациентам с легкой или умеренной печеночной недостаточностью коррекции стартовой дозы препарата Кипролис не требуется. Однако у пациентов, у которых до начала лечения была выявлена легкая или умеренная печеночная недостаточность, была зафиксирована более высокая частота патологических изменений функции печени, нежелательных явлений степени ≥ 3 и серьезных нежелательных явлений, чем у пациентов с нормальной функцией печени (см. разделы 4.4 и 5.2). Перед началом лечения пациентам должен быть назначен анализ на определение активности ферментов печени и содержания билирубина и в дальнейшем такой анализ следует выполнять один раз в месяц в течение всего курса лечения карфилзомибом, вне зависимости от исходных показателей, и в случае выявления токсичности терапии необходимо соответствующим образом скорректировать дозу (см. таблицу 4). Особое внимание следует уделять пациентам с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени, поскольку в этой популяции пациентов было получено очень ограниченное количество данных об эффективности и безопасности препарата.

Пациенты пожилого возраста

В целом частота определенных нежелательных явлений (включая сердечную недостаточность) в клинических исследованиях была выше в подгруппе пациентов в возрасте от 75 лет и старше по сравнению с пациентами младше 75 лет (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Кипролис у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Препарат Кипролис вводится внутривенно путем инфузии. Доза 20/27 мг/м² вводится в течение 10 минут. Доза 20/56 мг/м² должна вводиться в течение 30 минут.

Не допускается струйное или болюсное введение препарата Кипролис.

Система для внутривенных инфузий должна быть промыта физиологическим раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы для инъекций непосредственно перед и после введения препарата Кипролис.

Не допускается смешивание препарата Кипролис или одновременная инфузия с другими лекарственными средствами.

Восстановленный раствор: прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, свободный от видимых включений.

Инструкции по восстановлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к карфилзомибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

При комбинированном применении с препаратами, увеличивающими риск тромбозов (в частности с гормональными контрацептивами), с препаратами, являющимися субстратами изоферментов CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2B6, с субстратами P-гр (в частности с дигоксином, колхицином), при нарушениях функции печени средней и тяжелой степени тяжести.

Особые указания

Поскольку препарат Кипролис применяется в комбинации с другими лекарственными препаратами, перед началом лечения необходимо изучить также общие характеристики данных лекарственных препаратов. Учитывая, что в комбинации с препаратом Кипролис может назначаться леналидомид, особое внимание следует уделить требованиям в

отношении предотвращения наступления беременности во время терапии леналидомидом и выполнения тестов на беременность (см. раздел 4.6).

Нарушения со стороны сердца

После применения препарата Кипролис отмечали развитие или прогрессирование сердечной недостаточности (например, застойная сердечная недостаточность, отека легких, снижение фракции выброса), ишемию миокарда и инфаркта миокарда. Летальные исходы вследствие остановки сердца возникали в течение суток после введения препарата Кипролис, и сообщалось о летальных случаях сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Потенциальные дозозависимые эффекты указаны в разделе 4.8.

Хотя перед началом введения в цикле 1 необходима адекватная гидратация, также необходим мониторинг всех пациентов на предмет гиперволемии, особенно пациентов с риском развития сердечной недостаточности. При необходимости, у пациентов с сердечной недостаточностью или составляющих группу высокого риска данной патологии, может потребоваться коррекция общего объема инфузионной терапии (см. раздел 4.2).

При развитии нежелательных явлений со стороны сердца 3 или 4 степени тяжести необходимо отменить препарат до разрешения явлений и рассмотреть вопрос о возобновлении применения препарата Кипролис в дозе, сниженной на 1 уровень на основании оценки соотношения польза/риск (см. раздел 4.2).

Риск сердечной недостаточности выше у пациентов пожилого возраста (≥ 75 лет). Кроме того, риск сердечной недостаточности возрастает у пациентов азиатского происхождения. Перед началом лечения рекомендуется провести тщательную оценку факторов сердечно-сосудистого риска.

Пациенты с сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), перенесшие инфаркт миокарда и имевшие неконтролируемые лекарственной терапией нарушения проводимости, не включались в клинические исследования. Эти пациенты могут быть подвержены более высокому риску развития осложнений со стороны сердца. Пациенты с признаками или симптомами сердечной недостаточности III или IV функционального класса по классификации NYHA, недавно перенесшие инфаркт миокарда (в течение последних 4 месяцев), а также пациенты с неконтролируемой стенокардией или аритмией должны проходить полное кардиологическое обследование перед началом терапии препаратом Кипролис. Состояние пациента следует оптимизировать по результатам такого обследования, уделяя особое внимание контролю артериального давления и

содержанию жидкости в организме. Впоследствии пациентам следует проводить терапию с осторожностью, пациенты должны находиться под пристальным наблюдением.

Изменения на электрокардиограмме

В клинических исследованиях и пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT. Были получены сообщения о случаях желудочковой тахикардии у пациентов, которые проходили лечение препаратом Кипролис.

Легочная токсичность

У пациентов, получавших препарат Кипролис, были зарегистрированы случаи острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), острой дыхательной недостаточности и острой диффузной инфильтративной болезни легких, таких как пневмонит и интерстициальное заболевание легких. Некоторые из этих нарушений имели смертельный исход. Необходимо выполнить оценку состояния пациента и прекратить применение препарата Кипролис до разрешения легочной токсичности, после чего решение о возобновлении терапии принимают на основании результатов оценки соотношения польза/риск (см. раздел 4.2).

Легочная гипертензия

Были получены сообщения о выявлении во время лечения препаратом Кипролис легочной гипертензии, в некоторых случаях с летальным исходом. При подозрении на это заболевание пациенту показано соответствующее обследование. В случае подтверждения легочной гипертензии следует прекратить применение препарата Кипролис до тех пор, пока симптоматика не разрешится или функция легких не восстановится до исходного уровня, а затем рассмотреть вопрос о возобновлении терапии на основании результатов оценки соотношения польза/риск (см. раздел 4.2).

Диспноэ

У пациентов, получавших лечение препаратом Кипролис, часто появлялись жалобы на одышку. Пациенту с одышкой показано обследование с целью исключения кардиопульмональных осложнений, включая сердечную недостаточность и легочные синдромы. В случае развития одышки 3 или 4 степени тяжести применение препарата Кипролис прекращают до тех пор, пока одышка не купируется или параметры дыхания не восстановятся до исходного уровня, после чего рассматривают вопрос и возобновлении терапии на основании результатов оценки соотношения польза/риск (см. разделы 4.2 и 4.8).

Артериальная гипертензия

На фоне применения препарата Кипролис были зарегистрированы случаи артериальной гипертензии, включая гипертонический криз и осложненный гипертонический криз.

Некоторые из этих случаев имели смертельный исход. Случаи гипертензии чаще регистрировались у пациентов, получавших препарат Кипролис в комбинации с даратумумабом в рамках исследования 20160275. Рекомендуется достигнуть контроля артериальной гипертензии до начала лечения препаратом Кипролис и контролировать ее во время лечения. Всем пациентам показан регулярный осмотр с целью выявления артериальной гипертензии и назначения лечения, если в этом возникнет необходимость. Если артериальную гипертензию невозможно контролировать, дозу препарата Кипролис необходимо снизить. В случае диагностирования гипертонического криза применение препарата Кипролис прекращают до тех пор, пока гипертонический криз не будет купирован или показатели артериального давления не восстановятся до исходного уровня, после чего рассматривают вопрос и возобновлении терапии на основании результатов оценки соотношения польза/риск (см. раздел 4.2).

Острая почечная недостаточность

Были получены сообщения о случаях острой почечной недостаточности у пациентов, которые проходили лечение препаратом Кипролис. Некоторые из этих случаев имели смертельный исход. Острая почечная недостаточность чаще диагностировалась у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой на поздней стадии, получавших монотерапию препаратом Кипролис. В клинических исследованиях фазы 3 частота нежелательных явлений, связанных с острой почечной недостаточностью, была выше у пациентов с более низким исходным клиренсом креатинина, по сравнению с пациентами с более высоким исходным клиренсом креатинина. У большинства пациентов клиренс креатинина не изменялся с течением времени. Показатели функции почек необходимо контролировать хотя бы раз в месяц или так часто, как это предусмотрено клиническими рекомендациями, особенно у пациентов с более низким исходным клиренсом креатинина. В случае необходимости препарат начинают вводить в сниженной дозе или отменяют (см. раздел 4.2).

Синдром лизиса опухоли

Синдром лизиса опухоли (СЛО), в том числе с летальным исходом, отмечался у пациентов, получавших препарат Кипролис. Пациенты с высокой опухолевой нагрузкой должны рассматриваться как имеющие более высокий риск СЛО. Необходимо обеспечить адекватную гидратацию перед введением препарата Кипролис в цикле 1 терапии, а также, при необходимости, при последующих циклах (см. раздел 4.2). У пациентов, имеющих высокий риск развития СЛО, следует рассмотреть вопрос об использовании средств, снижающих концентрацию мочевой кислоты. В процессе лечения необходим мониторинг признаков СЛО, в том числе регулярная оценка концентрации электролитов в сыворотке

крови и адекватная коррекция выявленных изменений. Необходимо прекращение лечения препаратом Кипролис до разрешения симптомов СЛЮ (см. раздел 4.2).

Инфузионные реакции

Инфузионные реакции, в том числе жизнеугрожающие, отмечались у пациентов, получавших препарат Кипролис. Симптомы могут включать повышение температуры тела, озноб, артралгию, миалгию, покраснение лица, отек лица, рвоту, слабость, затруднение дыхания, понижение артериального давления, обморок, брадикардию, чувство стеснения в грудной клетке или стенокардию. Эти реакции могут развиваться немедленно после или в течение 24 часов после введения препарата. С целью снижения частоты и степени тяжести реакций, перед введением препарата Кипролис производится введение дексаметазона в качестве премедикации (см. раздел 4.2).

Кровотечение и тромбоцитопения

Сообщалось о развитии кровотечений (например, кровотечение в ЖКТ, легочное, внутричерепное), часто связанных с тромбоцитопенией, у пациентов, получавших препарат Кипролис. Некоторые случаи завершились летальным исходом (см. раздел 4.8).

Препарат Кипролис вызывает развитие тромбоцитопении с надиром, наблюдавшимся в день 8 и день 15 каждого цикла длительностью 28 дней с последующим восстановлением до исходных значений к началу следующего цикла (см. раздел 4.8). Необходим частый мониторинг количества тромбоцитов при лечении препаратом Кипролис. При необходимости требуется снизить или отменить дозу препарата (см. раздел 4.2).

Венозные тромбоэмболические осложнения

У пациентов, получавших препарат Кипролис, были зарегистрированы случаи венозных тромбоэмболических осложнений, включая тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии с летальным исходом.

Пациентам с известными факторами риска тромбоэмболии, в том числе с тромбозом в анамнезе, показан тщательный мониторинг. Необходимо минимизировать все модифицируемые факторы риска (например, курение, артериальная гипертензия и гиперлипидемия). Также следует с осторожностью подходить к сочетанному применению других препаратов, которые могут повысить риск тромбоза (например, средства для стимуляции эритропоэза или препараты гормонозаместительной терапии). Пациентам и лечащим врачам рекомендуется быть настороженными в отношении признаков и симптомов тромбоэмболии. Пациентов необходимо проинструктировать о том, что в случае развития таких симптомов, как затрудненное дыхание, боль в груди, кровохарканье, отеки на руках или ногах, или боль в конечностях, они должны обратиться за медицинской помощью.

Следует рассмотреть вопрос о назначении профилактики тромбоза, в каждом конкретном случае выполнив оценку соотношения польза/риск.

Гепатотоксичность

Сообщались случаи развития печеночной недостаточности, в том числе с летальным исходом. Препарат Кипролис может вызывать повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови см. раздел 4.8). При необходимости требуется снизить или отменить дозу препарата (см. раздел 4.2). Мониторинг активности печеночных ферментов и билирубина следует контролировать в начале лечения и ежемесячно во время лечения карфилзомибом, вне зависимости от исходных значений.

Тромботическая микроангиопатия

У пациентов, получавших препарат Кипролис, регистрировались случаи тромботической микроангиопатии, включая случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры/гемолитико-уремического синдрома (ТТП/ГУС). Некоторые из этих случаев имели смертельный исход. Необходимо выполнять мониторинг на предмет появления признаков и симптомов ТТП/ГУС. При подозрении на этот диагноз следует прекратить применение препарата Кипролис и обследовать пациента на возможную ТТП/ГУС. Если диагноз ТТП/ГУС не подтвердился, терапию препаратом Кипролис можно возобновить. Безопасность повторного назначения терапии препаратом Кипролис пациентам, перенесшим ТТП/ГУС, не установлена.

Синдром задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ)

У пациентов, получавших препарат Кипролис, регистрировались случаи развития синдрома задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ). СЗОЭ, ранее носивший название синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии, представляет собой редкое неврологическое нарушение, которое может проявляться судорожными припадками, головной болью, заторможенностью, спутанностью сознания, слепотой, изменением уровня сознания, а также другими зрительными и неврологическими нарушениями, наряду с повышением артериального давления, для подтверждения диагноза выполняется нейровизуализация. При подозрении на СЗОЭ применение препарата Кипролис следует прекратить. Безопасность повторного назначения терапии препаратом Кипролис пациентам, перенесшим СЗОЭ, не установлена.

Реактивация вируса гепатита В (HBV)

Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В (HBV) у пациентов, получавших карфилзомиб.

Все пациенты должны быть обследованы на HBV до начала терапии карфилзомибом. Для пациентов с положительным результатом серологического исследования на HBV следует

рассмотреть возможность профилактики с использованием противовирусных препаратов.

Таких пациентов следует контролировать на предмет клинических и лабораторных признаков реактивации HBV во время и после окончания терапии. При необходимости следует проконсультироваться со специалистами по лечению HBV-инфекции. Безопасность возобновления применения карфилзомиба после достижения адекватного контроля реактивации HBV неизвестна. Поэтому возобновление терапии следует обсудить со специалистами по лечению HBV.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Сообщалось о случаях прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов, получавших карфилзомиб, которым была назначена предшествующая или сопутствующая иммуносупрессивная терапия.

Пациентов, получающих карфилзомиб, необходимо контролировать на наличие любых новых или ухудшающихся неврологических, когнитивных или поведенческих признаков и симптомов, которые могут указывать на ПМЛ, в рамках дифференциальной диагностики нарушений ЦНС.

При подозрении на ПМЛ дальнейшая терапия должна быть приостановлена до тех пор, пока специалист не исключит ПМЛ. Если ПМЛ подтверждается, терапию карфилзомибом следует прекратить.

Контрацепция

Женщины репродуктивного возраста (и/или их партнеры) должны использовать эффективные методы контрацепции во время всего курса лечения и в течение одного месяца после его завершения. Мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и еще в течение 3 месяцев после его завершения в том случае, если их партнерша беременна или способна к зачатию, и не пользуется эффективными средствами контрацепции (см. раздел 4.6). Карфилзомиб может снижать эффективность пероральных контрацептивов (см. раздел 4.5).

Содержание натрия

Данный лекарственный препарат во флаконе, содержащем 60 мг карфилзомиба, содержит 9 ммоль (216 мг) натрия. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Содержание циклодекстрина

Данный лекарственный препарат во флаконе, содержащем 60 мг карфилзомиба, содержит 3000 мг циклодекстрина (сульфобутиловый эфир бетадекса натрия), что эквивалентно дозе 88 мг/кг для взрослых с массой тела 70 кг.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Карфилзомиб преимущественно метаболизируется пептидазой и эпоксидгидролазой, и как следствие, не ожидается влияния при одновременном введении ингибиторов и индукторов цитохрома P450 на фармакокинетический профиль карфилзомиба.

Исследования *in vitro* показали, что карфилзомиб не индуцирует CYP3A4 человека в культуре гепатоцитов. В клиническом исследовании, предусматривавшем пероральный прием мидазолама (метаболизирующегося с участием CYP3A) и введение карфилзомиба в дозе 27 мг/м² (посредством инфузии длительностью 2–10 минут), было показано, что одновременное введение карфилзомиба не оказывало влияния на параметры фармакокинетики мидазолама. Эти данные свидетельствуют о том, что карфилзомиб, как ожидается, не будет ингибировать метаболизм субстратов CYP3A4/5 и не является индуктором CYP3A4 у человека. Исследования карфилзомиба в дозе 56 мг/м² не проводилось. Однако неизвестно, является ли карфилзомиб индуктором CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2B6 в терапевтических концентрациях. Следует соблюдать осторожность при комбинировании карфилзомиба с препаратами, являющимися субстратами этих изоферментов, в частности пероральными контрацептивами. Необходимо принять эффективные меры для предотвращения беременности (см. раздел 4.6, а также действующую общую характеристику лекарственного препарата для леналидомида); пациентам, использующим пероральные контрацептивы, необходимо перейти на альтернативный эффективный метод контрацепции.

Карфилзомиб не ингибирует CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2D6 *in vitro* и поэтому, как ожидается, не будет оказывать влияния на значения экспозиции лекарственных препаратов, являющихся субстратами этих изоферментов.

Карфилзомиб является субстратом Р-гликопротеина (Р-gp), но не является субстратом BCRP. Однако, учитывая тот факт, что препарат Кипролис вводится внутривенно и интенсивно метаболизируется, одновременное применение ингибиторов или индукторов Р-gp или BCRP вероятно не скажется на параметрах фармакокинетики карфилзомиба. В исследованиях *in vitro* в концентрациях, меньших, нежели ожидаемые при использовании препарата в терапевтических дозах (3 мкмоль/л), карфилзомиб ингибировал эффлюкс дигоксина (являющегося субстратом Р-gp) на 25%. Следует соблюдать осторожность при комбинировании карфилзомиба с субстратами Р-gp (например, дигоксином, колхицином).

В исследованиях *in vitro* карфилзомиб ингибировал OATP1B1 при значениях IC₅₀ = 2,01 мкмоль/л, при этом неизвестно, может ли карфилзомиб в системных

концентрациях ингибировать другие транспортеры (OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 и BSEP). Карфилзомиб не ингибирует UGT2B7 человека, однако ингибирует UGT1A1 человека при значениях $IC_{50} = 5,5$ мкмоль/л. Тем не менее, учитывая быструю элиминацию карфилзомиба, а также быстрое снижение его системной концентрации через 5 минут после завершения инфузии, риск клинически значимых взаимодействий с субстратами OATP1B1 и UGT1A1, вероятно, является низким.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Пациентки, обладающие репродуктивным потенциалом и получающие препарат Кипролис (и/или их половые партнеры), должны использовать эффективные контрацептивы в процессе терапии и в течение 1 месяца после ее завершения.

Невозможно исключить снижение эффективности пероральных контрацептивов на фоне терапии карфилзомибом (см. раздел 4.5). Кроме того, учитывая повышение риска венозных тромбозов на фоне терапии карфилзомибом, во время терапии карфилзомибом женщины должны избегать использования гормональных контрацептивов, которые сами по себе ассоциируются с повышением риска тромбозов (см. разделы 4.4 и 4.8). Если пациентка в настоящее время получает пероральные или другие гормональные контрацептивы, ассоциированные с повышением риска тромбоза, данная пациентка должна быть переведена на альтернативный эффективный метод контрацепции.

Пациенты мужского пола должны использовать эффективные контрацептивы в течение всей длительности терапии и в течение 3 месяцев после ее завершения, если их половые партнеры женского пола беременны либо обладают репродуктивным потенциалом и не используют эффективные контрацептивы.

Беременность

Данные о применении карфилзомиба у беременных женщин отсутствуют.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность.

Учитывая механизм действия и результаты исследований на животных, препарат Кипролис может вызывать повреждение плода при использовании в период беременности. Препарат Кипролис не должен использоваться в период беременности. Если препарат Кипролис используется в период беременности или при наступлении беременности у пациентки на фоне терапии данным препаратом, данная пациентка должна быть проинформирована о потенциальном риске для плода.

Леналидомид структурно подобен талидомиду, который является известным тератогеном для человека и способен вызывать тяжелые, угрожающие жизни дефекты развития у плода. При использовании леналидомида в период беременности следует ожидать тератогенного эффекта данного препарата. Необходимо соблюдать требования Программы по профилактике беременности у пациенток, получающих леналидомид, во всех случаях, за исключением ситуаций, когда имеется надежная информация о том, что данная пациентка не обладает репродуктивным потенциалом (см. действующую общую характеристику лекарственного препарата для леналидомида).

Лактация

Сведения о возможности карфилзомиба или его метаболитов экскретироваться в грудное молоко у человека отсутствуют. Учитывая фармакологические характеристики препарата, невозможно исключить риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Следовательно, в качестве превентивной меры, грудное вскармливание противопоказано в течение курса терапии препаратом Кипролис и минимум 2 дней после ее завершения.

Фертильность

Исследования влияния на фертильность у животных не проводились.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Кипролис оказывает незначительное влияние на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами.

В клинических исследованиях отмечались случаи утомляемости, головокружения, обмороков, помутнения зрения, сонливости и/или снижения артериального давления. Пациентам, получающим терапию препаратом Кипролис, необходимо рекомендовать воздерживаться от управления автомобилем и работы с механизмами, если у них отмечаются данные симптомы.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В число наиболее серьезных нежелательных реакций, которые могут развиваться во время лечения препаратом Кипролис входят: сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, остановка сердца, ишемия миокарда, интерстициальная болезнь легких, пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность, легочная

гипертензия, одышка, гипертензия, в том числе гипертонический криз, острая почечная недостаточность, синдром лизиса опухоли, инфузионные реакции, желудочно-кишечное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние, легочное кровотечение, тромбоцитопения, печеночная недостаточность, реактивация вируса гепатита В, синдром задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ), тромботическая микроангиопатия и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура / гемолитико-уремический синдром (ТТП/ГУС). В клинических исследованиях препарата Кипролис кардиотоксичность и одышка обычно развивались на ранних этапах терапии (см. раздел 4.4). Наиболее частыми нежелательными реакциями (возникшими у более 20 % пациентов) были: анемия, усталость, тромбоцитопения, тошнота, диарея, пирексия, одышка, инфекции дыхательных путей, кашель и нейтропения.

Начальная доза карфилзомиба, равная 20 мг/м², затем повышалась до 27 мг/м² в исследовании PX-171-009 и до 56 мг/м² в исследовании 2011-003 (см. раздел 5.1). Результаты сравнения данных о нежелательных реакциях, развившихся в группе препарата Кипролис и дексаметазона (Kd) исследования 2011-003, с таковыми в группе препарата Кипролис, леналидомида и дексаметазона (KRd) исследования PX-171-009 указывают на то, что потенциальная дозозависимая связь может иметь место в случае со следующими нежелательными реакциями: сердечная недостаточность (Kd 8,2%, KRd 6,4%), одышка (Kd 30,9%, KRd 22,7%), артериальная гипертензия (Kd 25,9%, KRd 15,8%) и легочная гипертензия (Kd 1,3%, KRd 0,8%).

В исследовании 20160275 (см. раздел 5.1), в рамках которого проводилось сравнение терапии препаратом Кипролис в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном (KdD) и терапии препаратом Кипролис в комбинации только с дексаметазоном (Kd), летальные исходы вследствие нежелательных явлений, возникавшие в течение 30 дней с момента применения последней дозы какого-либо из этих препаратов наблюдались у 10 % пациентов в группе KdD и у 5 % пациентов в группе Kd. Наиболее распространенной причиной летального исхода у пациентов обеих групп являлось развитие инфекции (5 % в группе KdD и 3 % в группе Kd). Риск возникновения нежелательных явлений с летальным исходом, потенциально связанных с терапией, был выше среди пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Серьезные нежелательные явления отмечались у 56 % пациентов в группе KdD и 46 % пациентов в группе Kd. Наиболее распространенными серьезными нежелательными явлениями в группе KdD по сравнению с группой Kd были: анемия (2 % по сравнению с 1 %), диарея (2 % по сравнению с 0 %), пирексия (4 % по сравнению с 2 %), пневмония (12 % по сравнению с 9 %), грипп (4 % по сравнению с 1 %), сепсис (4 % по сравнению с 1 %) и бронхит (2 % по сравнению с 0 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные реакции упорядочены по классам систем органов и категориям частоты встречаемости (см. таблицу 6). Категории частоты определялись на основании общей частоты, указанной для каждой нежелательной реакции в объединенном наборе данных из клинических исследований ($n = 3878$). В рамках каждого класса систем органов и категории частоты встречаемости нежелательные реакции перечислены в порядке снижения степени серьезности. Нежелательные реакции представлены согласно следующим категориям частоты возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), неизвестно (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

Таблица 6. Список нежелательных реакций

Класс систем органов MedDRA	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$)
Инфекции и инвазии	Пневмония, инфекция дыхательных путей	Сепсис, инфекция легких, вирусная инфекция, опоясывающий герпес*, инфекция мочевыводящих путей, бронхит, гастроэнтерит, вирусная инфекция, назофарингит, ринит	Колит, ассоциированный с <i>Clostridium difficile</i> , цитомегаловирусная инфекция, реактивация вируса гепатита В	
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность к лекарственному препарату	

Класс систем органов MedDRA	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)
Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы	Тромбоцитопения, нейтропения, анемия, лимфопения, лейкопения	Фебрильная нейтропения	Гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	Тромботическая микроангиопатия
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипокалиемия, снижение аппетита	Дегидратация, гиперкалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, гипокальциемия, гипофосфатемия, гиперурикемия, гипоальбуминемия, гипергликемия	Синдром лизиса опухоли	
Психические нарушения	Бессонница	Тревожность, спутанность сознания		
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, периферическая нейропатия, головная боль	Парестезия, гипестезия	Внутричерепное кровоизлияние, нарушение мозгового кровообращения, синдром задней обратимой энцефалопатии	
Нарушения со стороны органа зрения		Катаракта, снижение четкости зрения		

Класс систем органов MedDRA	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)
Нарушения со стороны органов слуха и равновесия		Звон в ушах		
Кардиологические нарушения		Сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, тахикардия, снижение фракции выброса, сердцебиение	Остановка сердца, кардиомиопатия, ишемия миокарда, перикардит, выпот в полость перикарда, желудочковая тахикардия	
Нарушения со стороны сосудистой системы	Артериальная гипертензия	Тромбоз глубоких вен, гипотензия, гиперемия	Гипертонический криз, кровотечение	Осложненный гипертонический криз
Нарушения со стороны органов дыхательной системы, грудной клетки и средостения	Диспноэ, кашель	Тромбоэмболия легочной артерии, отек легких, носовое кровотечение, боль в ротоглотке, дисфония, свистящее дыхание, легочная гипертензия	Острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность, легочное кровотечение, интерстициальная болезнь легких, пневмонит	

Класс систем органов MedDRA	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Рвота, диарея, запор, боль в животе, тошнота	Желудочно-кишечное кровотечение, диспепсия, зубная боль	Перфорация желудочно-кишечного тракта, острый панкреатит	
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы		Повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы, гипербилирубинемия	Печеночная недостаточность, холестаз	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Кожные высыпания, кожный зуд, эритема, гипергидроз		Ангioneвротический отек

Класс систем органов MedDRA	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Боль в спине, артралгия, боли в конечности, мышечные спазмы	Скелетно-мышечная боль, скелетно-мышечная боль в грудной клетке, боль в костях, миалгия, мышечная слабость		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Повышение концентрации креатинина в крови	Острое повреждение почек, почечная недостаточность, нарушение функции почек, снижение почечного клиренса креатинина		
Системные нарушения и осложнения в месте введения	Пирексия, периферические отеки, астения, утомляемость, озноб	Боль в грудной клетке, боль, реакции в месте инфузии, гриппоподобный синдром, недомогание	Полиорганная недостаточности	

Класс систем органов MedDRA	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)
Изменения результатов лабораторных и инструментальных исследований		Повышение концентрации С-реактивного белка, повышение концентрации мочевой кислоты в крови		
Травмы, отравления и осложнения процедур		Реакция, связанная с инфузией		

* Частота рассчитана по данным клинических исследований, большинство пациентов в которых получали профилактическую терапию.

Описание некоторых нежелательных реакций

Сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и ишемия миокарда

В клинических исследованиях применения препарата Кипролис сердечная недостаточность была выявлена примерно у 5% пациентов (степень тяжести ≥ 3 отмечалась примерно у 3%), инфаркт миокарда был диагностирован примерно у 1% пациентов (степень тяжести ≥ 3 отмечалась примерно у 1%), а ишемия миокарда развилась у $< 1\%$ пациентов (степень тяжести ≥ 3 отмечалась у $< 1\%$). Эти нежелательные явления обычно регистрировались на ранних этапах терапии препаратом Кипролис (< 5 циклов).

В исследовании 20160275 общая частота возникновения нарушений со стороны сердца (любой и всех степеней тяжести) в подгруппе пациентов, у которых изначально имелись нарушения со стороны сосудов или гипертензия, составила 29,9 % по сравнению с 19,8 % (KdD по сравнению Kd) и 30,6 % по сравнению с 18,1 % соответственно. Частота возникновения нарушений со стороны сердца с летальным исходом составила 1,9 % по сравнению с 0,0 % (KdD по сравнению Kd) и 1,5 % по сравнению с 0,0 %, соответственно. Ни один тип явлений со стороны сердца не обуславливал разницу между группами KdD и Kd в подгруппе пациентов, у которых изначально имелись нарушения со стороны сосудов или гипертензия.

Принципы клинического ведения пациентов с кардиологическими нарушениями, возникшими на фоне лечения препаратом Кипролис приведены в разделе 4.4.

Диспноэ

Одышка была выявлена примерно у 24% участников клинических исследований препарата Кипролис. Большинство нежелательных реакций, связанных с одышкой, были несерьезными (степень тяжести ≥ 3 отмечалась у $< 5\%$ пациентов), купировались и лишь в редких случаях приводили к прекращению лечения. Такие нежелательные реакции чаще всего развивались на ранних этапах исследования (< 3 циклов). Принципы клинического ведения пациентов с одышкой, возникшей на фоне лечения препаратом Кипролис, приведены в разделе 4.4.

Артериальная гипертензия, включая гипертонические кризы

Были зарегистрированы случаи развития гипертонических кризов (неосложненных и осложненных) после применения препарата Кипролис. Некоторые из этих нарушений имели смертельный исход. В клинических исследованиях нежелательные явления, связанные с артериальной гипертензией, были выявлены примерно у 21% пациентов и примерно у 8% пациентов развились нежелательные явления степени тяжести ≥ 3 , хотя гипертонический криз был диагностирован у $< 0,5\%$ пациентов. Частота нежелательных явлений, связанных с артериальной гипертензией, не различалась у пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе и пациентов, ранее не страдавших этим заболеванием. Принципы клинического ведения пациентов с артериальной гипертензией, развившейся на фоне лечения препаратом Кипролис, приведены в разделе 4.4.

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения была зарегистрирована примерно у 33% участников клинических исследований препарата Кипролис и примерно у 20% развилась тромбоцитопения степени тяжести ≥ 3 . В исследовании 20160275 частота возникновения тромбоцитопении степени тяжести ≥ 3 составила 24,4 % в группе KdD и 16,3 % в группе Kd. Препарат Кипролис вызывает тромбоцитопению путем подавления высвобождения тромбоцитов из мегакариоцитов, что приводит к классической циклической тромбоцитопении, при которой количество тромбоцитов опускается до минимального уровня на 8 или 15 день каждого 28-дневного цикла и которая обычно ассоциирована с восстановлением исходного количества тромбоцитов к началу следующего цикла. Принципы клинического ведения пациентов с тромбоцитопенией, развившейся на фоне лечения препаратом Кипролис, приведены в разделе 4.4.

Венозные тромбоэмболии

У пациентов, получавших препарат Кипролис, регистрировались случаи венозных тромбоэмболий, в том числе тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии с летальным исходом (см. раздел 4.4). В трех исследованиях фазы 3 общая частота венозных тромбоэмболических осложнений была выше в группах препарата Кипролис. В исследовании PX-171-009 частота таких осложнений составила 15,6% — в группе KRd, и 9,0% — в группе Rd. Венозные тромбоэмболии ≥ 3 степени тяжести отмечались у 5,6% пациентов — в группе KRd, и у 3,9% пациентов — в группе Rd. В исследовании 2011-003 частота венозных тромбоэмболий составляла 12,5% — в группе Kd, и 3,3% — в группе комбинации бортезомиба и дексаметазона (Vd). Венозные тромбоэмболии ≥ 3 степени тяжести отмечались у 3,5% пациентов — в группе Kd, и у 1,8% пациентов — в группе Vd. В исследовании 20160275 частота возникновения венозных тромбоэмболий составила 6,2 % в группе KdD и 11,1 % в группе Kd. Венозные тромбоэмболии степени тяжести ≥ 3 отмечались у 1,9 % пациентов в группе KdD и у 6,5 % пациентов в группе Kd.

Печеночная недостаточность

Случаи печеночной недостаточности, включая случаи с летальным исходом, сообщались у $< 1\%$ пациентов в клинических исследованиях препарата Кипролис. Принципы клинического ведения гепатотоксичности, возникающей на фоне лечения препаратом Кипролис, приведены в разделе 4.4.

Периферическая нейропатия

В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании, в рамках которого комбинация препарата Кипролис, вводимого в виде инфузии продолжительностью 30 минут в дозе 20/56 мг/м², и дексаметазона (Kd, n = 464) сравнивалась с комбинацией бортезомиба и дексаметазона (Vd, n = 465), периферическая нейропатия степени тяжести 2 и выше была выявлена у 7% пациентов с рецидивирующей множественной миеломой, получавших режим терапии Kd, и у 35% пациентов, получавших режим терапии Vd, что было зафиксировано на момент изначально запланированных анализов ОВ. В исследовании 20160275 случаи возникновения периферической нейропатии степени тяжести 2 и выше были зарегистрированы у 10,1 % пациентов с рецидивирующей множественной миеломой в группе KdD по сравнению с 3,9 % пациентов в группе Kd.

Инфузионные реакции

В исследовании 20160275 наблюдался повышенный риск возникновения инфузионных реакций в случае применения карфилзомиба совместно с даратумумабом.

Инфекции дыхательных путей

В исследовании 20160275 сообщалось о серьезных случаях инфекций дыхательных путей, возникавших в каждой группе лечения (27,6 % в группе KdD и 15,0 % в группе Kd). В исследовании 20160275 сообщалось о серьезных случаях пневмонии, возникавших в каждой группе лечения (15,3 % в группе KdD и 9,8 % в группе Kd). К летальному исходу привели 1,3 % и 0 % явлений в группах KdD и Kd соответственно.

Второе злокачественное новообразование с первичной локализацией

В исследовании 20160275 в каждой группе лечения были зарегистрированы случаи возникновения второго злокачественного новообразования с первичной локализацией (1,9 % в группе KdD и 1,3 % в группе Kd).

Опportunистические инфекции

В исследовании 20160275 в каждой группе лечения были зарегистрированы случаи возникновения опportunистических инфекций (9,4 % в группе KdD и 3,9 % в группе Kd). В группе KdD в ≥ 1 % случаев опportunистические инфекции включали опоясывающий герпес, кандидоз полости рта, оральный герпес полости рта и простой герпес.

Реактивация гепатита В

В исследовании 20160275 частота реактивации гепатита В составила 0,6 % в группе KdD и 0 % в группе Kd.

Другие особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В целом частота отдельных нежелательных явлений (включая нарушения сердечного ритма, сердечную недостаточность (см. раздел 4.4), диспноэ, лейкопению и тромбоцитопению) в клинических исследованиях препарата Кипролис была выше у пациентов в возрасте ≥ 75 лет по сравнению с пациентами в возрасте < 75 лет.

В исследовании 20160275 47 % из 308 пациентов, получавших KdD два раза в неделю в дозе 20/56 мг/м², были в возрасте ≥ 65 лет. В группе KdD нежелательные явления с летальным исходом, потенциально связанные с терапией, возникли у 6 % пациентов в возрасте < 65 лет и у 14 % пациентов в возрасте ≥ 65 лет. В группе Kd такие явления возникли у 8 % пациентов в возрасте < 65 лет и у 3 % пациентов в возрасте ≥ 65 лет.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях, возникающих после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения пользы и риска лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных

реакциях, доступные на территории государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9 Передозировка

Симптомы

В настоящее время отсутствует достаточная информация для того, чтобы сделать заключение о безопасности использования препарата в дозах, превышающих дозы, используемые в рамках клинических исследований. При ошибочном введении препарата Кипролис в дозе 200 мг сообщалось об остром развитии озноба, понижении артериального давления, почечной недостаточности, тромбоцитопении и лимфопении.

Лечение

Специфический антидот для карфилзомиба в случае передозировки неизвестен. В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением, особенно на предмет развития нежелательных лекарственных реакций на препарат Кипролис, перечисленных в разделе 4.8.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, другие противоопухолевые средства; ингибиторы протеасом

код АТХ: L01XG02

Механизм действия

Карфилзомиб представляет собой тетрапептидопептидонный ингибитор протеасом, селективно и необратимо связывающийся с N-терминальным треонином активных центров основной протеолитической субъединицы 20S, входящей в состав протеасомы

26S и не оказывает, либо оказывает незначительное влияние на протеазы других классов.

Карфилзомиб показал антипролиферативный и проапоптотический эффекты в доклинических моделях гемобластозов. У животных карфилзомиб ингибировал активность протеасомы в крови и тканях и замедлял опухолевый рост в моделях множественной миеломы. В экспериментах *in vitro* было показано, что карфилзомиб характеризуется минимальной нейротоксичностью и минимальной реактивностью в отношении непротеасомных протеаз.

Фармакодинамические эффекты

Внутривенное введение карфилзомиба приводило к подавлению химотрипсиноподобной (СТ-L) активности протеасомы, измеряемой в крови через 1 час после введения первой дозы препарата. Введение препарата в дозах ≥ 15 мг/м² вызывало устойчивое ($\geq 80\%$) ингибирование СТ-L активности протеасомы. Дополнительно, введение карфилзомиба в дозе 20 мг/м² приводило к ингибированию латентного мембранного белка 2 типа (LMP2) и субъединиц мультикаталитического эндопептидазоподобного комплекса 1 (MECL1) иммунопротеасом в диапазоне от 26% до 32% и от 41% до 49%, соответственно. Ингибирование протеасомы сохранялось 48 часов и более после введения первой дозы карфилзомиба при его введении каждую неделю. Комбинированное назначение препарата с леналидомидом и дексаметазоном не оказывало влияния на выраженность ингибирования протеасомы.

При применении более высокой дозы, составляющей 56 мг/м², отмечалось не только более выраженное ингибирование субъединиц СТ-L ($\geq 90\%$) по сравнению с дозами 15–20 мг/м², но также и более выраженное ингибирование других субъединиц протеасом (LMP7, MECL1 и LMP2). Ингибирование субъединиц LMP7, MECL1 и LMP2 при применении препарата в дозе 56 мг/м² увеличилось примерно на 8%, 23% и 34% соответственно по сравнению с дозами 15–20 мг/м². Уровень ингибирования протеасом был эквивалентным при режиме введения в виде 2–10-минутной инфузии и 30-минутной инфузии для обоих исследованных уровней дозы (20 и 36 мг/м²).

Клиническая эффективность и безопасность

Препарат Кипролис в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения пациентов с рецидивирующей множественной миеломой — исследование PX-171-009 (ASPIRE)

Безопасность и эффективность препарата Кипролис изучались в рамках рандомизированного открытого многоцентрового исследования с участием 792 пациентов с рецидивирующей множественной миеломой; в ходе данного исследования комбинация

препарата Кипролис, леналидомида и дексаметазона сравнивалась с комбинацией леналидомида и дексаметазона (проводилась рандомизация в соотношении 1:1).

В данном исследовании препарат Кипролис изучался в начальной дозе 20 мг/м², которая затем повышалась до 27 мг/м² в день 8 цикла 1; препарат вводился посредством инфузий продолжительностью 10 минут два раза в неделю на протяжении 3 из 4 недель. Максимальная продолжительность терапии препаратом Кипролис составляла 18 циклов, если она не прекращалась досрочно вследствие прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Применение леналидомида и дексаметазона можно было продолжать до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

К участию в исследовании не допускались пациенты, соответствовавшие следующим критериям: клиренс креатинина < 50 мл/мин, застойная сердечная недостаточность функционального класса III или IV по классификации NYHA или перенесенный за последние 4 месяца инфаркт миокарда, прогрессирование заболевания во время терапии, включавшей бортезомиб, или прогрессирование в течение первых 3 месяцев после начала терапии леналидомидом и дексаметазоном, или прогрессирование в любой момент в ходе терапии леналидомидом и дексаметазоном, если это была последняя линия терапии у данного пациента. Критерии отбора для участия в исследовании позволили включить в него небольшую группу пациентов с миеломой, рефрактерной к бортезомибу (n = 118) или леналидомиду (n = 57). Включенные в исследование пациенты определялись как рефрактерные к терапии, если они соответствовали любому из следующих 3 критериев: отсутствие ответа (меньше минимального ответа) на какую-либо терапию; прогрессирование заболевания во время какой-либо терапии; или прогрессирование заболевания менее чем через 60 дней после завершения какой-либо терапии. Соотношение пользы и риска у более широкой популяции пациентов, рефрактерных к терапии, в данном исследовании не оценивалось.

Пациенты были равномерно распределены на две группы с учетом характеристик заболевания и других исходных характеристик, включая возраст (64 года, диапазон: 31–91 год), пол (56 % мужчины), функциональный статус по шкале ECOG (48 % с функциональным статусом 1), генетические мутации высокого риска, к которым относились генетические подтипы с t(4;14), t(14;16) или делецией 17p в ≥ 60 % плазматических клеток (13 %), генетические мутации с неустановленным риском у пациентов, у которых не удалось получить результаты или которым не проводился анализ (47 %), а также исходное заболевание стадии III по международной системе стадирования (ISS) (20 %). Пациенты получали от 1 до 3 линий предшествующей терапии (медиана —

2), включая предшествующую терапию бортезомибом (66 %), талидомидом (44 %) и леналидомидом (20 %).

Результаты исследования PX-171-009 представлены в таблице 7 и на рисунках 1 и 2.

Таблица 7. Общие данные, полученные в рамках анализа эффективности в ходе исследования PX-171-009 с участием пациентов с рецидивирующей множественной миеломой

	Комбинированная терапия KRd	
	Группа KRd ^a (n = 396)	Группа Rd ^a (n = 396)
Медиана ВБП в месяцах (95 % ДИ)	26,3 (23,3–30,5)	17,6 (15,0–20,6)
ОР (95 % ДИ); 1-стороннее р-значение ^b	0,69 (0,57–0,83); < 0,0001	
Медиана ОВ в месяцах (95 % ДИ)	48,3 (42,4–52,8)	40,4 (33,6–44,4)
ОР (95 % ДИ); 1-стороннее р-значение ^b	0,79 (0,67–0,95); 0,0045	
ORR, n (%)	345 (87,1)	264 (66,7)
sCR	56 (14,1)	17 (4,3)
CR	70 (17,7)	20 (5,1)
VGPR	151 (38,1)	123 (31,1)
PR	68 (17,2)	104 (26,3)
95 % ДИ для ORR	83,4–90,3	61,8–71,3
1-стороннее р-значение	< 0,0001	

KRd — Кипролис, леналидомид и дексаметазон; Rd — леналидомид и дексаметазон; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; ОВ — общая выживаемость; ORR — частота общего ответа; sCR — строгий полный ответ; CR — полный ответ; VGPR — очень хороший частичный ответ; PR — частичный ответ; IMWG — международная рабочая группа по изучению миеломы; EBMT — Европейское общество по трансплантации крови и костного мозга

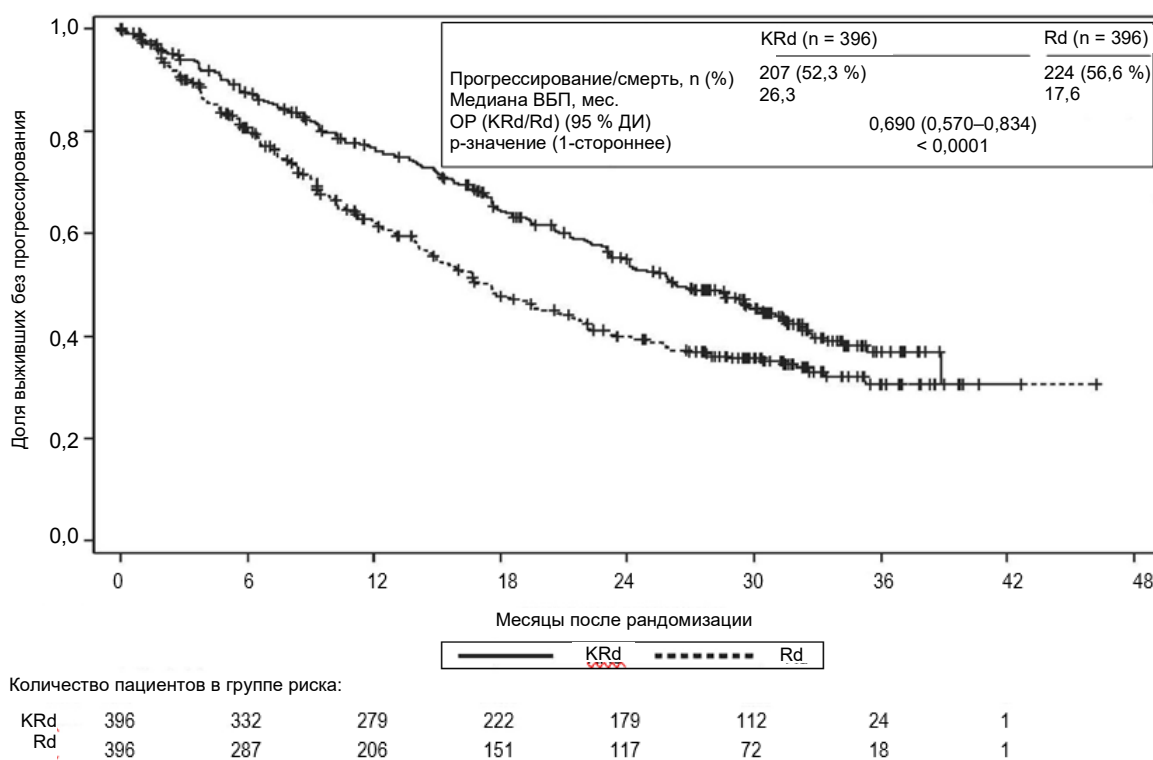
^a Согласно оценке Независимым наблюдательным комитетом с использованием стандартных критериев объективного ответа IMWG/EBMT.

^b Статистически значимое.

У пациентов из группы применения препарата Кипролис в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (KRd) наблюдалось улучшение показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) в сравнении с пациентами из группы применения леналидомидом и дексаметазона (Rd) (ОР: 0,69 с 1-сторонним р-значением $< 0,0001$), что соответствует увеличению ВБП на 45 % или снижению риска возникновения события на 31 % согласно оценке Независимым наблюдательным комитетом (IRC) с использованием стандартных критериев объективного ответа Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG) / Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (EBMT).

Увеличение ВБП отмечалось во всех подгруппах пациентов, получающих терапию KRd, включая пациентов в возрасте 75 лет и старше ($n = 96$), пациентов с генетическими мутациями высокого ($n = 100$) или неустановленного ($n = 375$) риска и пациентов с исходным клиренсом креатинина от 30 до < 50 мл/мин ($n = 56$).

Рисунок 1. Кривая Каплана — Мейера по выживаемости без прогрессирования при рецидивирующей множественной миеломе^a



GRH0219EN v1

KRd — Кипролис, леналидомид и дексаметазон; Rd — леналидомид и дексаметазон; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; IMWG — международная рабочая группа по изучению

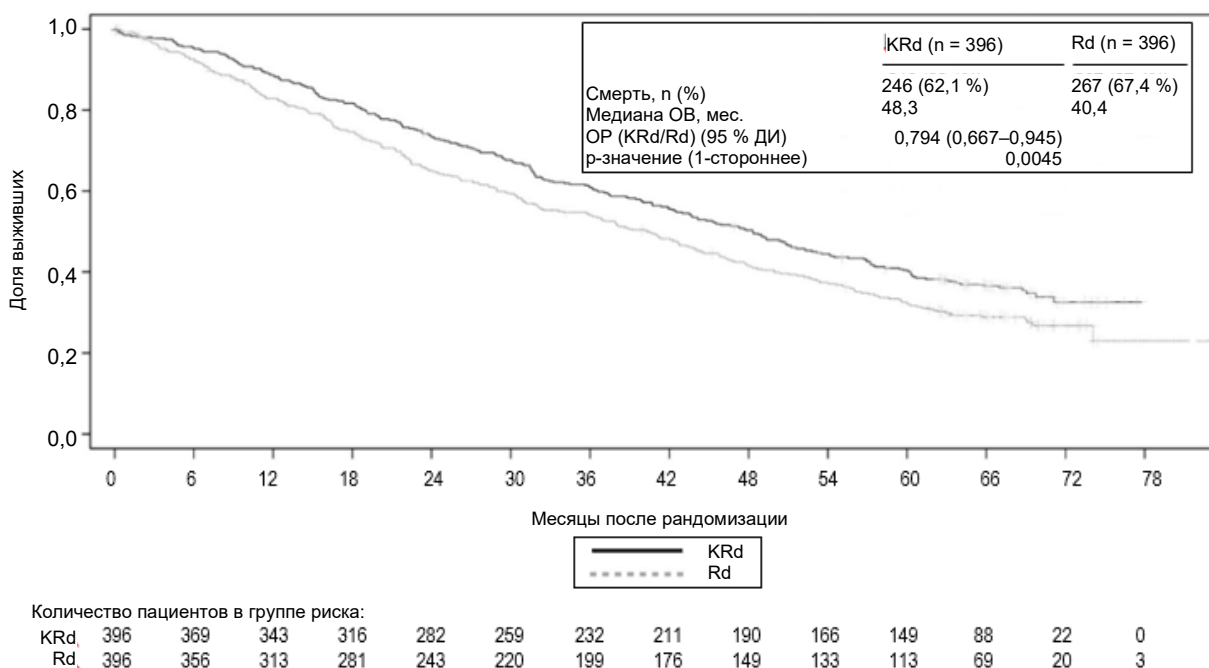
миеломы; EBMT — Европейское общество по трансплантации крови и костного мозга;
мес. — месяцы

Примечание. Ответ на терапию и прогрессирование/смерть определяли с использованием стандартных критериев объективного ответа IMWG/EBMT.

^a Исследование PX-171-009.

После 246 летальных случаев в группе KRd и 267 летальных случаев в группе Rd был проведен плановый анализ общей выживаемости (ОВ). Медиана продолжительности контрольного наблюдения составила приблизительно 67 месяцев. У пациентов из группы KRd было выявлено статистически значимое преимущество в отношении показателя ОВ по сравнению с пациентами из группы Rd. В группе KRd риск летального исхода снизился на 21 % по сравнению с группой Rd (ОР: 0,79, 95 % ДИ: 0,67–0,95; р-значение = 0,0045). Медиана ОВ у пациентов в группе KRd была на 7,9 месяца больше, чем у пациентов в группе Rd (см. таблицу 7 и рисунок 2).

Рисунок 2. Кривая Каплана — Мейера по общей выживаемости при рецидивирующей множественной миеломе^a



KRd — Кипролис, леналидомид и дексаметазон; Rd — леналидомид и дексаметазон;
ОВ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал;
мес. — месяцы

^a Исследование PX-171-009.

У пациентов в группе KRd показатели общего состояния здоровья улучшились; на протяжении 18 циклов терапии показатели общего состояния здоровья / качества жизни (QoL) у таких пациентов были лучше, чем у пациентов в группе Rd (1-стороннее р-значение = 0,0001 без поправки на множественность), согласно оценке с использованием опросника EORTC QLQ-C30, валидированного для множественной миеломы.

Препарат Кипролис в комбинации с дексаметазоном для лечения пациентов с рецидивирующей множественной миеломой — исследование 2011-003 (ENDEAVOR)

Безопасность и эффективность препарата Кипролис оценивались в рамках рандомизированного открытого многоцентрового исследования фазы 3, в ходе которого изучалась терапия препаратом Кипролис в комбинации с дексаметазоном (Kd) в сравнении с терапией бортезомибом и дексаметазоном (Vd). В общей сложности было включено и рандомизировано 929 пациентов (464 в группу Kd; 465 в группу Vd) с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, ранее получивших от 1 до 3 линий терапии.

В данном исследовании препарат Кипролис изучался в начальной дозе 20 мг/м², которая затем повышалась до 56 мг/м² в день 8 цикла 1; препарат вводился посредством инфузий продолжительностью 30 минут два раза в неделю на протяжении 3 из 4 недель до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Пациентам, рандомизированным в группу Vd, бортезомиб мог вводиться внутривенно (n = 108) или подкожно (n = 357). К участию в исследовании не допускались пациенты, соответствовавшие следующим критериям: клиренс креатинина < 15 мл/мин, застойная сердечная недостаточность функционального класса III или IV по классификации NYHA, перенесенный за последние 4 месяца инфаркт миокарда или фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) < 40 %. Согласно критериям включения в исследование, к участию в исследовании допускались пациенты, получавшие ранее карфилзомиб (n = 3) или бортезомиб (n = 502), при условии, что у этих пациентов наблюдался по меньшей мере частичный ответ (PR) на предшествующую терапию ингибитором протеасом, терапия ингибитором протеасом не была прекращена вследствие развития токсичности и с момента последнего введения ингибитора протеасом прошло не менее 6 месяцев.

В рамках исследования 2011-003 демографические и исходные характеристики были хорошо сбалансированы между двумя группами пациентов, включая предшествующую терапию бортезомибом (54 %), предшествующую терапию леналидомидом (38 %),

рефрактерность к леналидомиду (25 %), возраст (65 лет, диапазон: 30–89 лет), пол (51 % мужчины), функциональный статус по шкале ECOG (45 % с функциональным статусом 1), генетические мутации высокого риска, к которым относились генетические подтипы с t(4;14) или t(14;16) в 10 % или более проанализированных плазматических клеток или делецией 17p в ≥ 20 % плазматических клеток (23 %), генетические мутации с неустановленным риском у пациентов, у которых не удалось получить результаты или которым не проводился анализ (9 %), а также исходное заболевание стадии III по международной системе стадирования (ISS) (24 %).

Результаты исследования 2011-003 представлены в таблице 8.

Таблица 8. Общие данные, полученные в рамках анализа эффективности в ходе исследования 2011-003 с участием пациентов с рецидивирующей множественной миеломой

	Группа Kd (n = 464)	Группа Vd (n = 465)
Медиана ВБП в месяцах (95 % ДИ) ^a	18,7 (15,6–NE)	9,4 (8,4–10,4)
ОР (95 % ДИ); 1-стороннее р-значение ^b	0,533 (0,44–0,65); < 0,0001	
Медиана общей выживаемости в месяцах (95 % ДИ)	47,6 (42,5–NE)	40,0 (32,6–42,3)
ОР (95 % ДИ); 1-стороннее р-значение ^b	0,791 (0,65–0,96); 0,010	
ORR, n (%) ^{a, c}	357 (76,9)	291 (62,6)
≥ CR ^d	58 (12,5)	29 (6,2)
≥ VGPR ^e	252 (54,3)	133 (28,6)
95 % ДИ для ORR	72,8–80,7	58,0–67,0
1-стороннее р-значение ^b	< 0,0001	

Kd — Кипролис в комбинации с дексаметазоном; Vd — бортезомиб и дексаметазон; ДИ — доверительный интервал; NE — не поддается оценке; ОР — отношение рисков; ORR — частота общего ответа; CR — полный ответ; VGPR — очень хороший частичный ответ

^a Эти конечные точки были определены Независимым наблюдательным комитетом.

^b Статистически значимое.

^c Общий ответ определяется как достижение наилучшего общего ответа в категориях PR, VGPR, CR или sCR.

^d Статистически значимое 1-стороннее р-значение — 0,0005.

^e Статистически значимое 1-стороннее р-значение — 0,0001.

Результаты исследования показали значительное увеличение ВБП у пациентов в группе Kd по сравнению с группой Vd (ОР: 0,53, 95 % ДИ: 0,44–0,65; р-значение < 0,0001) (см. рисунок 3).

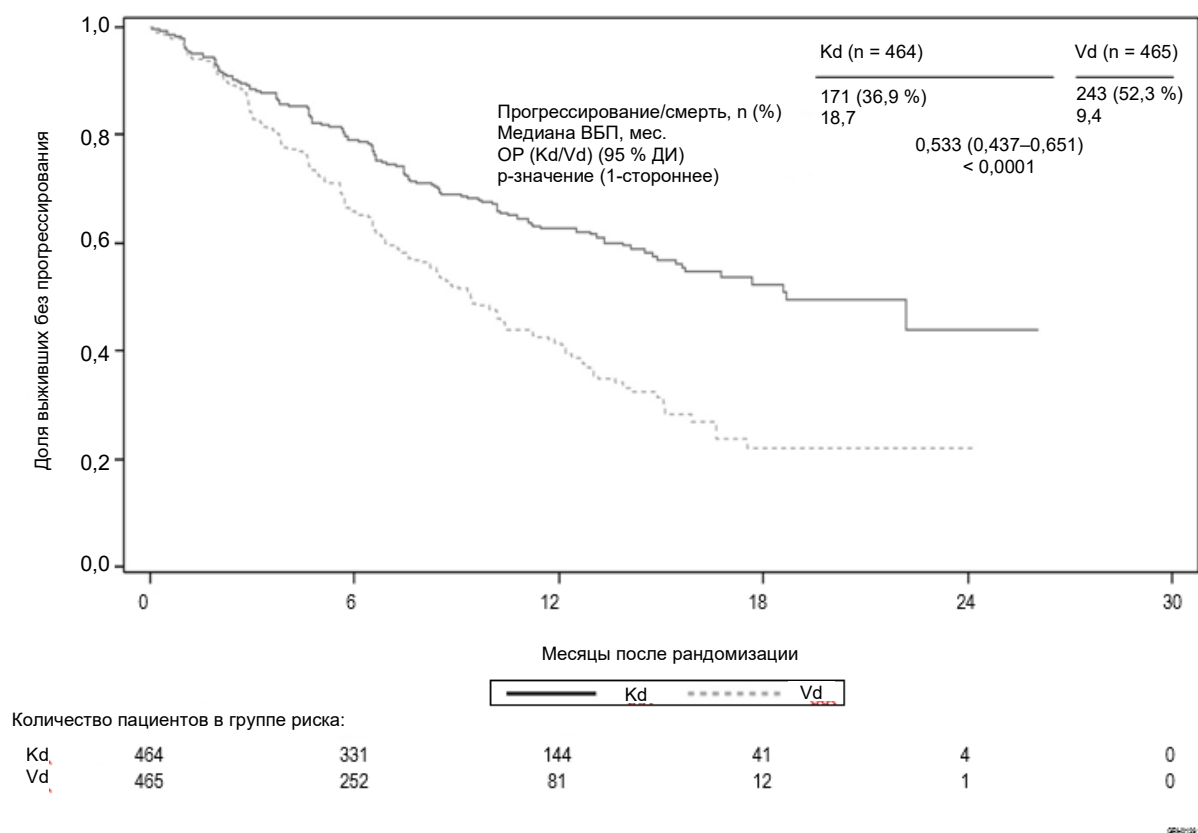
Аналогичные результаты в отношении ВБП наблюдались у пациентов, которые ранее получали терапию бортезомибом (ОР: 0,56, 95 % ДИ: 0,44–0,73), и у пациентов, которые ранее не получали терапию бортезомибом (ОР: 0,48, 95 % ДИ: 0,36–0,66).

Увеличение ВБП отмечалось во всех подгруппах пациентов, получающих терапию Kd, включая пациентов в возрасте 75 лет и старше (n = 143), пациентов с генетическими мутациями высокого риска (n = 210) и пациентов с исходным клиренсом креатинина от 30 до < 50 мл/мин (n = 128).

У пациентов, которые ранее получали бортезомиб (54 %), медиана ВБП составляла 15,6 месяца в группе Kd и 8,1 месяца в группе Vd (ОР: 0,56, 95 % ДИ: 0,44–0,73), показатель ORR составлял 71,2 % и 60,3 % соответственно.

У пациентов, ранее получавших леналидомид (38 %), медиана ВБП составляла 12,9 месяца в группе Kd и 7,3 месяца в группе Vd (ОР: 0,69, 95 % ДИ: 0,52–0,92), показатель ORR составлял 70,1 % и 59,3 % соответственно. У пациентов, рефрактерных к леналидомиду (25 %), медиана ВБП составляла 8,6 месяца в группе Kd и 6,6 месяца в группе Vd (ОР: 0,80, 95 % ДИ: 0,57–1,11), показатель ORR составлял 61,9 % и 54,9 % соответственно.

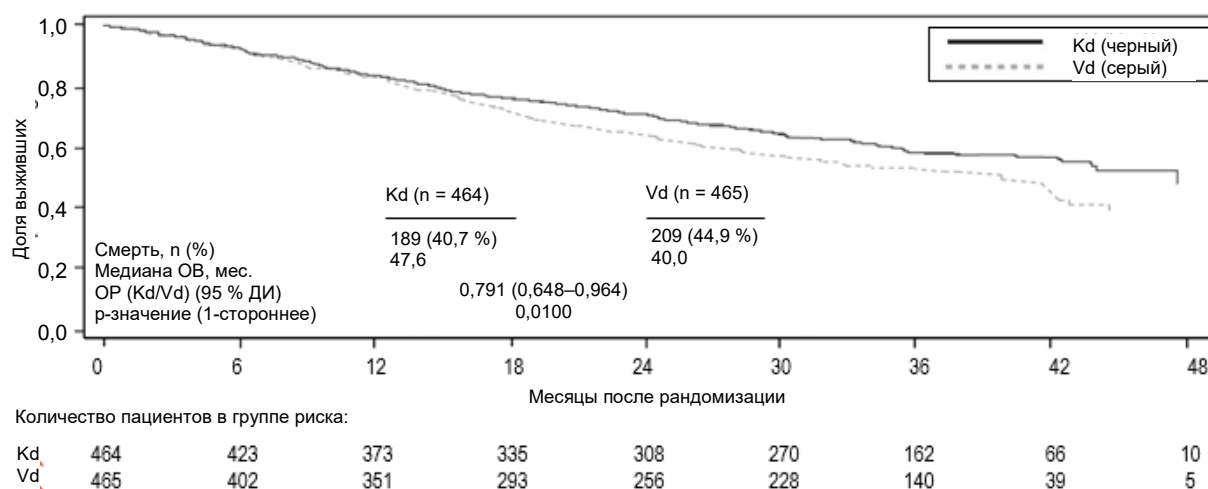
Рисунок 3. Кривая Каплана — Мейера по выживаемости без прогрессирования
(популяция пациентов, которым назначено лечение (ITT-популяция)) по оценке
Независимого наблюдательного комитета — исследование 2011-003



Kd — Кипролис в комбинации с дексаметазоном; Vd — бортезомиб в комбинации с дексаметазоном; ВБП — выживаемость без прогрессирования; мес. — месяцы; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

После 189 летальных случаев в группе Kd и 209 летальных случаев в группе Vd был проведен второй плановый промежуточный анализ ОВ. На момент проведения анализа было зарегистрировано 80 % ожидаемых явлений. Медиана продолжительности контрольного наблюдения составила приблизительно 37 месяцев. У пациентов из группы Kd было выявлено статистически значимое преимущество в отношении показателя ОВ по сравнению с пациентами из группы Vd (ОР: 0,791, 95 % ДИ: 0,65–0,96; р-значение = 0,010) (см. рисунок 4).

Рисунок 4. Кривая Каплана — Мейера по общей выживаемости при рецидивирующей множественной миеломе — исследование 2011-003



Kd — Кипролис в комбинации с дексаметазоном; Vd — бортезомиб в комбинации с дексаметазоном; ОВ — общая выживаемость; мес. — месяцы; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Препарат Кипролис в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой — исследование 20160275 (CANDOR)

Безопасность и эффективность препарата Кипролис оценивались в рандомизированном открытом многоцентровом исследовании фазы 3, проводимом с целью продемонстрировать превосходство терапии препаратом Кипролис в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном (KdD) над терапией препаратом Кипролис в комбинации только с дексаметазоном (Kd). В общей сложности было включено и рандомизировано в соотношении 2:1 466 пациентов (312 в группу KdD и 154 в группу Kd) с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, ранее получивших от 1 до 3 линий терапии.

В группах KdD и Kd препарат Кипролис изучался в начальной дозе 20 мг/м², которая затем повышалась до 56 мг/м² в день 8 цикла 1; препарат вводился посредством инфузий продолжительностью 30 минут два раза в неделю на протяжении 3 из 4 недель.

К участию в исследовании не допускались пациенты, соответствующие следующим критериям: наличие в анамнезе персистирующей астмы средней или тяжелой степени в

течение последних 2 лет, наличие в анамнезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с ОФВ1 < 50 % относительно предполагаемой нормы и наличие застойной сердечной недостаточности в активной фазе.

Демографические и исходные характеристики были в основном схожи в обеих группах, включая пол (57,5 % мужчины), расовую принадлежность (78,5 % европеоидной расы), возраст (64 года; диапазон: 29–84 года), предшествующая терапия бортезомибом (90 %), рефрактерность к бортезомибу (29 %), генетические мутации высокого риска, к которым относились генетические подтипы с t(4; 14), t(14; 16) или делецией 17p (16 %), а также генетические мутации с неустановленным риском у пациентов, которым не проводился анализ или у которых в ходе анализа не удалось получить результаты либо количество материала было недостаточно (51 %). В группе KdD доля пациентов в возрасте 75 лет и старше (9,0 %) была меньше, чем в группе Kd (14,3 %). Медиана количества предшествующих линий терапии у пациентов составила 2,0 (диапазон от 1 до 4). В группе KdD доля перенесших трансплантацию пациентов (62,5 %) была больше, чем в группе Kd (48,7 %). В группе KdD только один пациент ранее получал терапию с применением моноклональных антител к CD38.

Результаты первичного анализа данных исследования 20160275 представлены в таблице 9 и на рисунке 5.

Таблица 9. Общие данные по эффективности, полученные в ходе исследования 20160275 при первичном анализе

	Группа KdD (n = 312)	Группа Kd (n = 154)
Медиана ВБП в месяцах (95 % ДИ) ^a	NE (NE–NE)	15,8 (12,1–NE)
ОР (95 % ДИ); 1-стороннее p-значение ^b	0,630 (0,464–0,854); 0,0014	

	Группа KdD (n = 312)	Группа Kd (n = 154)
ORR (%) (95 % ДИ) ^{a, c}	84,3 (79,8–88,1)	74,7 (67,0–81,3)
Категория ответа, n (%)		
Количество пациентов с ответом на лечение	263	115
CR	89 (28,5)	16 (10,4)
MRD[-]CR	43 (13,8)	5 (3,2)
VGPR	127 (40,7)	59 (38,3)
PR	47 (15,1)	40 (26,0)
Отношение шансов	1,925 (1,184–3,129)	
1-стороннее р-значение ^b	0,0040	
MRD[-]CR через 12 месяцев	12,5 (9,0–16,7)	1,3 (0,2–4,6)
Отношение шансов	11,329 (2,703–47,476)	
1-стороннее р-значение ^b	< 0,0001	

KdD — Кипролис в комбинации с дексаметазоном и даратумумабом; Kd — Кипролис в комбинации с дексаметазоном; ДИ — доверительный интервал; NE — не поддается оценке; ОР — отношение рисков; ORR — частота общего ответа; CR — полный ответ; VGPR — очень хороший частичный ответ; MRD[-]CR — полный ответ с отрицательным статусом минимальной остаточной болезни (или ее отсутствием)

^a Эти конечные точки были определены Независимым наблюдательным комитетом с использованием критериев ответа IMWG.

^b Статистически значимое.

^c Общий ответ определяется как достижение наилучшего общего ответа в категориях PR, VGPR и CR или более высокого результата лечения.

Дата окончания отчетного периода для первичного анализа: 14 июля 2019 г.

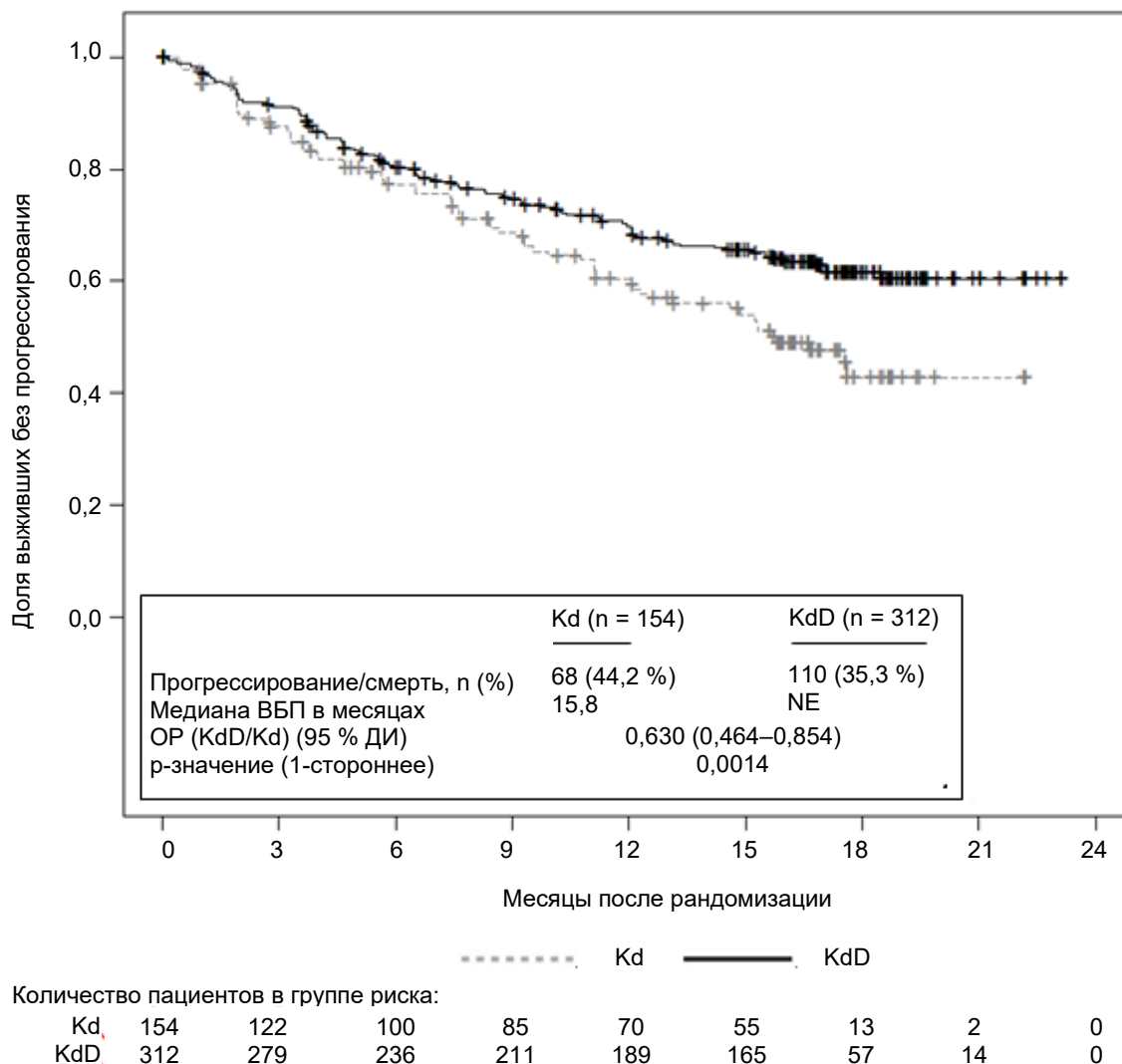
На момент проведения первичного анализа данных по ВБП в ходе исследования наблюдалось улучшение ВБП в группе KdD по сравнению с группой Kd (отношение рисков (ОР): 0,630; 95 % ДИ: 0,464–0,854; $p = 0,0014$) в виде 37-процентного снижения риска прогрессирования заболевания или летального исхода среди пациентов, получавших терапию KdD. Медиана ВБП в группе KdD не поддавалась оценке, а в группе Kd составляла 15,8 месяца.

У пациентов, ранее получавших леналидомид (42,3 %), медиана ВБП в группе KdD не поддавалась оценке, а в группе Kd составляла 12,1 месяца (ОР: 0,52; 95 % ДИ: 0,34–

0,80), показатель ORR составлял 78,9 % и 74,3 % соответственно (ОР: 1,29; 95 % ДИ: 0,65–2,54), показатель MRD[-]CR через 12 месяцев составлял 11,4 % и 0,0 % соответственно (ОР не поддавалось оценке; 95 % ДИ не поддавался оценке). У рефрактерных к леналидомиду пациентов (33 %) медиана ВБП в группе KdD не поддавалась оценке, а в группе Kd составляла 11,1 месяца (ОР: 0,45; 95 % ДИ: 0,28–0,74), показатель ORR составлял 79,8 % и 72,7 % соответственно (ОР: 1,48; 95 % ДИ: 0,69–3,20), показатель MRD[-]CR через 12 месяцев составлял 13,1 % и 0,0 % соответственно (ОР не поддавалось оценке; 95 % ДИ не поддавался оценке).

Данные пациентов пожилого возраста (75 лет и старше) ограничены. Всего в исследование 20160275 было включено 43 пациента старше 75 лет (25 пациентов в группе KdD и 18 пациентов в группе Kd). Отношение рисков для ВБП составляло 1,459 (95 % ДИ: 0,504–4,223). Риск возникновения нежелательных явлений с летальным исходом, потенциально связанных с терапией, был выше среди пациентов в возрасте 65 лет и старше (см. раздел 4.8). Лечение пациентов в возрасте 75 лет и старше по схеме KdD необходимо проводить с осторожностью после тщательного изучения соотношения возможной пользы и риска отдельно для каждого пациента.

Рисунок 5. Кривая Каплана — Мейера по выживаемости без прогрессирования (ITT-популяция) по оценке Независимого наблюдательного комитета — исследование 20160275

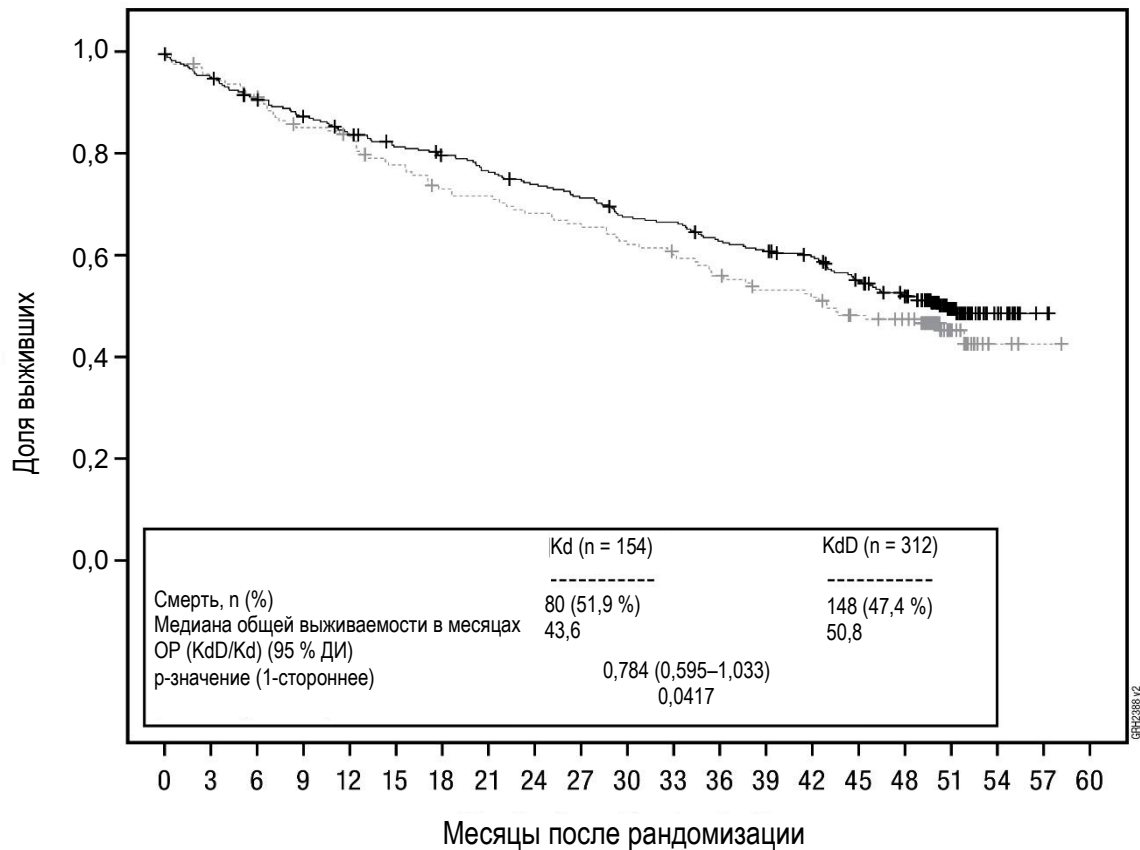


Показатель ORR составлял 84,3 % в группе KdD и 74,7 % в группе Kd (см. таблицу 9). Медиана продолжительности ответа в группе KdD не поддавалась оценке, а в группе Kd составляла 16,6 месяца (13,9–NE). Медиана времени до достижения ответа составляла 1,0 месяца (1–14) в группе KdD и 1,0 месяца (1–10) в группе Kd.

На момент проведения заключительного анализа умерли 148 пациентов (47,4 %) из группы KdD и 80 пациентов (51,9 %) из группы Kd. Медиана ОВ (95 % ДИ) составляла 50,8 месяца (44,7–NE) в группе KdD и 43,6 месяца (35,3–NE) в группе Kd при ОР (KdD/Kd) 0,784 (95 % ДИ: 0,595–1,033; 1-стороннее p-значение = 0,0417). Это 1-стороннее p-значение не соответствовало уровню статистической значимости 0,021 для данного

заключительного анализа. Медиана продолжительности контрольного наблюдения составила 50,6 месяца в группе KdD и 50,1 месяца в группе Kd.

Рисунок 6. Кривая Каплана — Мейера по общей выживаемости — исследование 20160275



Количество пациентов в группе риска:																					
Kd	154	146	140	129	126	116	108	106	101	98	93	88	82	76	74	66	62	20	3	1	0
KdD	312	297	281	268	256	246	239	229	221	213	201	198	186	180	173	156	141	65	16	2	0

Монотерапия препаратом Кипролис для лечения пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой

Был получен дополнительный клинический опыт применения препарата Кипролис в качестве монотерапии у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой. Исследование PX-171-011 представляло собой открытое рандомизированное исследование фазы 3 (n = 315; требовалось получение трех и более линий предшествующей терапии). Пациенты, включенные в исследование PX-171-011, ранее получали более интенсивную терапию и имели менее благоприятные показатели функции костного мозга и внутренних органов, чем пациенты, включенные в исследование PX-171-009. В рамках исследования PX-171-011 проводилась оценка монотерапии препаратом Кипролис в сравнении с терапией контрольной группы (кортикостероидами и

циклофосфамидом). Основная конечная точка эффективности, заключающаяся в демонстрации превосходства монотерапии препаратом Кипролис над активной терапией контрольной группы по показателям общей выживаемости, в рамках исследования достигнута не была (ОР: 0,975; 95 % ДИ: 0,760–1,249). Исследование PX-171-003A1 представляло собой исследование фазы 2, проводимое без контрольной группы (N = 266; требовалось получение двух и более линий предшествующей терапии), в котором первичная конечная точка эффективности — показатель ORR по оценке Независимого наблюдательного комитета (22,9 %) — была достигнута.

Электрофизиологическое исследование сердца

Оценка возможного влияния карфилзомиба на функцию сердца проводилась в ходе центрального чтения данных в слепом режиме, полученных путем анализа трехкратных записей ЭКГ у 154 пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями, в том числе с множественной миеломой. Результаты оценки влияния карфилзомиба на реполяризацию, проводимой по интервалу QT с коррекцией по формуле Фридеричиа (интервал QTcF), и результаты анализа зависимости интервала QT от концентрации препарата не продемонстрировали явных признаков дозозависимого эффекта. Верхняя граница одностороннего 95 % доверительного интервала (ДИ) предполагаемого влияния на QTcF при $C_{\max}$ составляла 4,8 мс. При коррекции по формуле Базетта (интервал QTcB) верхняя граница одностороннего 95 % доверительного интервала (ДИ) предполагаемого влияния на QTcB при $C_{\max}$ составляла 5,9 мс.

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отложило обязательство предоставлять результаты исследований препарата Кипролис во всех подгруппах пациентов детского возраста с множественной миеломой.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После 2-10 минутного внутривенного введения карфилзомиба в дозе 27 мг/м², максимальная концентрация ($C_{\max}$) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) составляли 4232 нг/мл и 379 нг•ч/мл, соответственно. При многократном введении препарата Кипролис в дозах 15 и 20 мг/м², значения системной экспозиции (AUC) и периода полувыведения в 1 и 15 или 16 дни первого цикла терапии были аналогичны, что свидетельствует об отсутствии системной кумуляции карфилзомиба. При применении препарата в дозах от 20 до 56 мг/м² отмечалось дозозависимое повышение экспозиции.

При 30-минутной инфузии достигались сходные параметры периода полувыведения и AUC, однако отмечено 2-3 кратное снижение $C_{\max}$ по сравнению с $C_{\max}$ достигнутой при 2-10-минутной инфузии той же дозы. После 30-минутной инфузии дозы 56 мг/м², отмечено повышение в 2,5 раза AUC (948 нг•ч/мл) по сравнению с дозой 27 мг/м², а $C_{\max}$ (2079 нг/мл) была ниже, по сравнению с дозой 27 мг/м² вводимой в виде инфузии в течение от 2 до 10 минут.

Распределение

Средний объем распределения в равновесном состоянии при дозировании 20 мг/м² составлял 28 л. В условиях *in vitro* связывание карфилзомиба с белками плазмы крови человека составляло в среднем 97 % в диапазоне концентраций от 0,4 до 4 мкмоль.

Биотрансформация

Карфилзомиб быстро и интенсивно метаболизируется. Основными метаболитами, присутствовавшими в плазме крови и моче человека в определяемых количествах и образуемыми человеческими гепатоцитами в условиях *in vitro*, были фрагменты пептида и диол карфилзомиба, что указывает на то, что главными путями метаболизма карфилзомиба являются расщепление под действием пептидазы и гидролиз эпоксидных групп. Механизмы, опосредованные системой цитохрома P450, играют незначительную роль в общем метаболизме карфилзомиба. Метаболиты препарата не обладают известной биологической активностью.

Элиминация

После внутривенного введения в дозах ≥ 15 мг/м² карфилзомиб быстро выводится из системной циркуляции со значениями периода полувыведения ≤ 1 часа в первый день первого цикла терапии. Системный клиренс препарата варьировал от 151 до 263 л/ч и превышал печеночный кровоток, что свидетельствовало о том, что карфилзомиб преимущественно элиминировался непеченочными путями. Карфилзомиб подвергается интенсивному метаболизму с последующим выведением почками.

Особые группы пациентов

Результаты популяционных фармакокинетических анализов свидетельствуют об отсутствии влияния возраста, пола или расы на фармакокинетику карфилзомиба.

Нарушение функции печени

В исследование фармакокинетики препарата было включено 33 пациента с рецидивирующими или прогрессирующими злокачественными новообразованиями (солидные опухоли: $n = 31$; гемобласты: $n = 2$) с нормальной функцией печени (концентрация билирубина $\leq$ верхней границы нормального диапазона; аспаратаминотрансфераза [АСТ] $\leq$ верхней границы нормального диапазона, $n = 10$), с

нарушением функции печени легкой степени тяжести (билирубин $> 1-1,5 \times$ верхняя граница нормального диапазона или АСТ $>$ верхней границы нормального диапазона, при этом билирубин $\leq$ верхней границы нормального диапазона, $n = 14$) или нарушением функции печени средней степени тяжести (билирубин $> 1,5-3 \times$ верхняя граница нормального диапазона; любая активность АСТ, $n = 9$). Параметры фармакокинетики карфилзомиба не оценивались у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (билирубин $> 3 \times$ верхняя граница нормального диапазона при любой активности АСТ). Препарат Кипролис в виде монотерапии вводился внутривенно в течение 30 минут в дозе 20 мг/м^2 в 1 и 2 дни, и в дозе 27 мг/м^2 — в 8, 9, 15 и 16 дни первого цикла. Если пациенты хорошо переносили препарат, начиная со второго цикла он использовался в дозе 56 мг/м^2 . Исходная функция печени не оказывала значимого влияния на общее значение системной экспозиции (AUC_{last}) карфилзомиба после его однократного или многократного введения (отношение среднегеометрических значений AUC_{last} при использовании препарата в дозе 27 мг/м^2 в 16 день первого цикла терапии у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести по сравнению с пациентами, имевшими нормальные функциональные показатели, составило 144,4% и 126,1%, соответственно; при введении в дозе 56 мг/м^2 в первый день второго цикла — 144,7% и 121,1%, соответственно). Однако у пациентов с наличием нарушения функции печени легкой или средней степени тяжести на момент исходной оценки, у всех из которых были солидные опухоли, отмечалось повышение частоты патологических изменений функции печени, нежелательных явлений ≥ 3 степени и серьезных нежелательных явлений по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (см. раздел 4.2).

Нарушение функции почек

Фармакокинетика карфилзомиба изучалась в двух специализированных исследованиях у пациентов с нарушением функции почек.

В первое исследование было включено 50 пациентов с множественной миеломой и нормальной функцией почек (клиренс креатинина (ККр) $> 80 \text{ мл/мин}$; $n = 12$), с нарушением функции почек легкой степени (ККр $50-80 \text{ мл/мин}$; $n = 12$), средней степени (ККр $30-49 \text{ мл/мин}$; $n = 10$) и тяжелой степени (ККр $< 30 \text{ мл/мин}$; $n = 8$), а также пациентов, находящихся на хроническом диализе ($n = 8$). Препарат Кипролис в виде монотерапии вводился внутривенно в течение от 2 до 10 минут в дозах до 20 мг/м^2 . Результаты оценки параметров фармакокинетики были получены у пациентов после введения препарата в дозе 15 мг/м^2 во время первого цикла терапии, и в дозе 20 мг/м^2 во время второго цикла терапии. Во второе исследование было включено 23 пациента с рецидивирующей множественной миеломой, имевших значения клиренса креатинина

≥ 75 мл/мин ($n = 13$), а также пациенты с терминальной стадией болезни почек (ТСПН), требовавшей диализа ($n = 10$). Результаты оценки параметров фармакокинетики были получены у пациентов после введения препарата в дозе 27 мг/м^2 (30-минутная инфузия) в 16 день первого цикла, а затем в дозе 56 мг/м^2 в первый день второго цикла терапии. Результаты обоих исследований показали, что функция почек не оказывала значимого влияния на значения экспозиции карфилзомиба после его однократного и многократного применения. Соотношения среднегеометрических значений AUC_{last} при введении препарата в дозе 15 мг/м^2 в первый день первого цикла терапии у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью выраженности почечной недостаточности, а также находящихся на хроническом диализе, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, составили 124,36 %, 111,07 %, 84,73 % и 121,72 % соответственно. Соотношения среднегеометрических значений AUC_{last} при введении препарата в дозе 27 мг/м^2 в 16 день первого цикла терапии, а также в дозе 56 мг/м^2 в первый день второго цикла терапии у пациентов с ТСПН по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек составили 139,72 % и 132,75 % соответственно. В первом исследовании значения экспозиции (AUC_{last}) метаболита М14 (пептидного фрагмента и наиболее распространенного циркулирующего метаболита) возрастали в 2–3 раза у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени выраженности, соответственно, и в 7 раз — у пациентов, требовавших проведения диализа. Во втором исследовании значения экспозиции метаболита М14 были выше (приблизительно в 4 раза) у пациентов с ТСПН по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Данный метаболит не имеет известной биологической активности. Серьезные нежелательные явления, связанные с ухудшением функции почек, чаще отмечались у пациентов, имевших нарушение данной функции на момент исходной оценки (см. раздел 4.2).

5.3 Данные доклинической безопасности

По результатам анализа хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови, проводимого в условиях *in vitro*, карфилзомиб был кластогенным. По результатам оценки обратных мутаций на бактериях (тест Эймса), проводимого в условиях *in vitro*, карфилзомиб не обладал мутагенностью, а по результатам микроядерного анализа костного мозга мышей *in vivo* он не был кластогенным.

При однократном болюсном внутривенном введении карфилзомиба обезьянам в дозе 3 мг/кг (соответствующей дозе 36 мг/м^2 и близкой к дозе, рекомендуемой для человека и

составляющей 27 мг/м², исходя из ППТ) у животных наблюдалась гипотензия, повышение частоты сердечных сокращений и повышение уровня тропонина Т в сыворотке. Многократное болюсное внутривенное введение карфилзомиба в дозах ≥ 2 мг/кг/введение у крыс и 2 мг/кг/введение у обезьян при частоте введения, схожей с частотой его введения при клиническом применении, приводило к летальным исходам, которые были обусловлены токсичностью в отношении сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, фиброз сердца, накопление жидкости в полости перикарда, кровотечение / дегенеративные изменения в сердце), желудочно-кишечного тракта (некроз/кровотечение), почек (гломерулонефропатия, тубулярный некроз, нарушение функции почек) и легких (кровотечение/воспаление). Доза 2 мг/кг/введение у крыс составляет приблизительно половину дозы, рекомендуемой для человека и составляющей 27 мг/м², исходя из ППТ. У обезьян максимальная доза, не приводившая к тяжелой токсичности (0,5 мг/кг), приводила к интерстициальному воспалению в почках с незначительной гломерулопатией и слабо выраженным воспалением в сердце. Эти изменения были отмечены при дозе 6 мг/м², которая является ниже рекомендуемой для человека дозы, составляющей 27 мг/м².

Исследования фертильности при применении карфилзомиба не проводились. Во время 28-дневных исследований токсичности на крысах и обезьянах с многократным введением препарата и исследований хронической токсичности на крысах продолжительностью 6 месяцев и на обезьянах продолжительностью 9 месяцев влияния препарата на репродуктивные ткани отмечено не было. У беременных кроликов карфилзомиб приводил к эмбриофетальной токсичности при его применении в дозах ниже тех, что рекомендованы для человека. При введении беременным крысам в период органогенеза карфилзомиб не оказывал тератогенного действия в дозах до 2 мг/кг в сутки, что составляет приблизительно половину дозы, рекомендуемой для человека и составляющей 27 мг/м², исходя из ППТ.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Сульфобутиловый эфир бетадекса натрия (сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина)

Лимонная кислота

Натрия гидроксид (для регулирования уровня pH)

6.2 Несовместимость

Исследования совместимости не проводились, в этой связи данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Препарат Кипролис, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, не следует смешивать с раствором натрия хлорида для инъекций 9 мг/мл (0,9%). Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3 Срок годности

Флакон с порошком (невскрытый)

3 года.

Восстановленный раствор

Химическая и физическая стабильность восстановленного раствора во флаконе, шприце или пакете для внутривенных инфузий была продемонстрирована при хранении препарата в течение 24 часов при температуре 2°C–8°C или в течение 4 часов при температуре 25°C. При этом период времени с момента восстановления препарата до его введения не должен превышать 24 часов.

С микробиологической точки зрения восстановленный раствор должен быть использован непосредственно после восстановления. В противном случае ответственность за соблюдение сроков и условий хранения несет пользователь. Время хранения раствора перед использованием не должно превышать 24 часов при температуре 2°C – 8°C.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 8 °C.

Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Условия хранения медицинского препарата после его восстановления см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Количество препарата, содержащее 60 мг карфилзомиба, во флакон из прозрачного стекла I гидролитического класса вместимостью 50 мл, укупоренный 20 мм эластомерной пробкой (из хлоробутилового каучука), ламинированной фторполимером, обжатым колпачком комбинированным (алюминиевым с отламывающимся полипропиленовым колпачком). По 1 флакону с наклеенной этикеткой помещают в жесткий пластиковый контейнер и вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. На каждую пачку наклеивают две прозрачные защитные этикетки – контроль первого вскрытия, имеющие продольную цветную полосу.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Общие меры предосторожности

Карфилзомиб является цитотоксическим агентом. В связи с этим следует соблюдать осторожность при приготовлении препарата Кипролис и обращении с ним. Рекомендуется использовать перчатки и другие защитные средства.

Восстановление и подготовка к внутривенному введению

Восстановленный раствор: прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, свободный от видимых включений.

Препарат Кипролис не содержит консервантов, и флаконы предназначены только для однократного использования. При работе необходимо соблюдать требования асептики.

Восстановленный раствор содержит карфилзомиб в концентрации 2 мг/мл. Прочитайте полностью инструкцию по приготовлению раствора перед восстановлением:

1. Рассчитайте дозу ($\text{мг}/\text{м}^2$) и необходимое количество флаконов препарата Кипролис, необходимые пациенту, в зависимости от исходной площади поверхности тела (ППТ). Пациенты с ППТ более $2,2 \text{ м}^2$ должны получать дозу на основании ППТ $2,2 \text{ м}^2$. Коррекция дозы не требуется при изменении массы тела на $\leq 20 \%$.
2. Извлеките флакон из холодильника непосредственно перед применением.
3. Используйте иглу 21 или большего калибра (0,8 мм или меньшего внешнего диаметра иглы) для асептического восстановления каждого флакона путем медленного введения 29 мл стерильной воды для инъекций через пробку, и,

направляя струю воды для инъекций ПО ВНУТРЕННЕЙ СТЕНКЕ ФЛАКОНА для минимизации пенообразования.

4. Содержимое флакона аккуратно медленно перемешайте вращением и/или переворачиванием в течение примерно 1 минуты или до полного растворения. НЕ ВСТРЯХИВАТЬ. В случае пенообразования необходимо дать раствору отстояться до тех пор, пока пена не исчезнет (примерно 5 минут), и раствор не станет прозрачным.
5. Визуально осмотрите раствор на наличие посторонних частиц и изменение цвета перед введением. Восстановленный раствор должен быть прозрачным, от бесцветного до светло-желтого цвета и не должен вводиться при любых изменениях цвета или наличии посторонних частиц.
6. Весь неиспользованный остаток препарата во флаконе необходимо утилизировать.
7. Раствор препарата Кипролис можно вводить непосредственно внутривенно либо посредством введения препарата в пакет с раствором для внутривенных инфузий. Не допускается внутривенное струйное или болюсное введение препарата.
8. При введении в пакет для внутривенных инфузий отбирают рассчитанную дозу препарата из флакона, используя иглу 21 или большего калибра (0,8 мм или меньшего внешнего диаметра иглы), и растворяют в пакете для внутривенных инфузий объемом 50 или 100 мл, содержащем 5% раствора глюкозы для инъекций.

Утилизация

Весь неиспользованный остаток препарата и отходы подлежат утилизации в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Амджен Европа Б.В.

Минервум 7061

4817 ZK Бреда

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей по адресу:

Российская Федерация

ООО «Амджен»

123112, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Пресненский, проезд 1-й
Красногвардейский проезд, д. 15, помещ. 1/4

Тел: +7 (495) 745-04-78

Факс: +7 (499) 995-19-65

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004408)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 24.01.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Кипролис доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.