

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Карфилзомиб Фармасинтез, 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 перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Пористая лиофилизированная масса в виде таблетки или порошок от белого до желтоватого цвета, без видимых включений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Карфилзомиб Фармасинтез показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- 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;
- монотерапия рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы у пациентов, получивших минимум две предыдущие линии терапии, включая бортезомиб и иммуномодулирующее средство.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапия препаратом Карфилзомиб Фармасинтез 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 м², должны получать препарат в дозе,

рассчитанной для ППТ равной 2,2 м². При изменении массы тела на ≤ 20% модификации дозы не требуется.

Препарат Карфилзомиб Фармасинтез в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном

При применении в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном карфилзомиб 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.

Карфилзомиб вводится в начальной дозе 20 мг/м² (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/м² (максимальная доза – 60 мг). Начиная с 13 цикла, инфузии препарата Карфилзомиб Фармасинтез в 8 и 9 дни пропускаются.

Лечение может продолжаться до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

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

При применении в комбинации с карфилзомибом леналидомид вводится в дозе 25 мг, перорально, в 1–21 дни, 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 Карфилзомиб Фармасинтез.

Таблица 1. Препарат Карфилзомиб Фармасинтез в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном^a

	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 Карфилзомиб Фармасинтез (мг/м ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Дексаметазон (мг)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Леналидомид	25 мг в сутки									-	-

	Циклы 2–12										
	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 Карфилзомиб Фармасинтез (мг/м ²)	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 Карфилзомиб Фармасинтез (мг/м ²)	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 Карфилзомиб Фармасинтез в комбинации с дексаметазоном

При применении в комбинации с дексаметазоном препарат Карфилзомиб Фармасинтез 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 Карфилзомиб Фармасинтез 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 (максимально 123 мг).

Лечение может продолжаться до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Если карфилзомиб применяют в комбинации только с дексаметазоном, то последний принимают 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 Карфилзомиб Фармасинтез.

Таблица 2. Препарат Карфилзомиб Фармасинтез в комбинации только с дексаметазоном^a

	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 Карфилзомиб Фармасинтез (мг/м ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Дексаметазон (мг)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Начиная с цикла 2 и 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 Карфилзомиб Фармасинтез (мг/м ²)	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 Карфилзомиб Фармасинтез в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном

При применении в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном препарат Карфилзомиб Фармасинтез 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 Карфилзомиб Фармасинтез 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.

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 карфилзомиба.

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. пункт «Одновременно используемые препараты»), карфилзомиб, даратумумаб и лекарственные средства, применяемые после инфузии даратумумаба (см. пункт «Одновременно используемые препараты»).

Дополнительную информацию по применению смотрите в инструкциях по медицинскому применению дексаметазона и даратумумаба.

Таблица 3. Препарат Карфилзомиб Фармасинтез в комбинации с дексаметазоном и даратумумабом^a

	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 Карфилзомиб Фармасинтез (мг/м ²) ^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 Карфилзомиб Фармасинтез (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	-	-	16	-	-	16	-	-
Подкожное введение (мг)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
Циклы 3–6												
	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 Карфилзомиб Фармасинтез (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 Карфилзомиб Фармасинтез	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.

Монотерапия препаратом Карфилзомиб Фармасинтез

В качестве монотерапии препарат Карфилзомиб Фармасинтез вводится внутривенно путем десятиминутной инфузии, на протяжении двух последовательных дней каждую неделю в течение 3 недель с последующим перерывом в 12 дней, как указано в таблице 4. Каждый период продолжительностью 28 дней расценивается как один цикл терапии. Рекомендуемая начальная доза препарата Карфилзомиб Фармасинтез составляет 20 мг/м² (максимальная доза 44 мг) в 1 и 2 дни цикла 1. При переносимости данной дозы, доза должна быть повышена до целевой – 27 мг/м² (максимальная доза 60 мг) на 8 день цикла 1. Начиная с цикла 13, дозы препарата Карфилзомиб Фармасинтез в день 8 и день 9 пропускаются.

Лечение может продолжаться до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Таблица 4. Монотерапия препаратом Карфилзомиб Фармасинтез

Препарат Карфилзомиб Фармасинтез (мг/м ²)	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	Дни 22–28
	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
Препарат Карфилзомиб Фармасинтез (мг/м ²)	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	Дни 22–28
	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
Препарат Карфилзомиб Фармасинтез (мг/м ²)	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	Дни 22–28
	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

Одновременно используемые препараты

У пациентов, получающих препарат Карфилзомиб Фармасинтез, 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 Карфилзомиб Фармасинтез в комбинации 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 Карфилзомиб Фармасинтез 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 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 Карфилзомиб Фармасинтез 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 Карфилзомиб Фармасинтез, 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 Карфилзомиб Фармасинтез в соответствии с проявлениями токсичности. Рекомендуемые действия и режимы модификации дозы приведены в таблице 5. Значения сниженных доз приведены в таблице 6.

Таблица 5. Модификация дозы в процессе терапии препаратом Карфилзомиб Фармасинтез

Гематологическая токсичность	Рекомендуемое действие
Абсолютное количество 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 снижениях показателя $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ необходимо следовать приведенным выше рекомендациям и рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата Карфилзомиб Фармасинтез на одну ступень^a
- Фебрильная нейтропения - Абсолютное количество 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 количества нейтрофилов до исходного уровня и снижения 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 снижениях показателя $< 10 \times 10^9/\text{л}$ необходимо следовать приведенным выше рекомендациям и рассмотреть вопрос о снижении препарата Карфилзомиб Фармасинтез на одну ступень^a
Негематологическая (почечная) токсичность	Рекомендуемое действие
- 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 Карфилзомиб Фармасинтез после восстановления функции почек до уровня, соответствующего отклонению от исходного в пределах 25%; рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата Карфилзомиб Фармасинтез на одну ступень^a - У пациентов, находящихся на диализе и

	получающих препарат Карфилзомиб Фармасинтез, последний должен вводиться после процедуры диализа
Прочие виды негематологической токсичности	Рекомендуемое действие
Все другие виды негематологической токсичности 3 или 4 степени (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 приведены в таблице 6.

Таблица 6. Снижение дозы препарата Карфилзомиб Фармасинтез

Режим	Доза	Первое снижение дозы	Второе снижение дозы	Третье снижение дозы
Моноterapia	27 мг/м ²	20 мг/м ²	15 мг/м ^{2a}	—
Препарат Карфилзомиб Фармасинтез, леналидомид и дексаметазон	27 мг/м ²	20 мг/м ²	15 мг/м ^{2a}	—
Препарат Карфилзомиб Фармасинтез и дексаметазон	56 мг/м ²	45 мг/м ²	36 мг/м ²	27 мг/м ^{2a}
Препарат Карфилзомиб Фармасинтез, даратумумаб и дексаметазон	56 мг/м ²	45 мг/м ²	36 мг/м ²	27 мг/м ^{2a}

Примечание: Время инфузии остается неизменным при снижении дозы.

^a Если симптомы не разрешаются, следует отменить препарат Карфилзомиб Фармасинтез.

Премедикация дексаметазоном при монотерапии препаратом Карфилзомиб Фармасинтез

При применении препарата Карфилзомиб Фармасинтез в качестве монотерапии, производится премедикация дексаметазоном – 4 мг перорально или внутривенно, минимум за 30 минут, но не более чем за 4 часа перед введением любой дозы препарата Карфилзомиб Фармасинтез в течение цикла 1, с целью снижения частоты и степени тяжести инфузионных реакций (см. раздел 4.4). При развитии этих симптомов или их повторном появлении во время последующих циклов, производится возобновление премедикации дексаметазоном.

Особые группы пациентов

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).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациенты с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью допускались к участию в исследованиях комбинации карфилзомиб/дексаметазон, но исключались из исследований комбинации карфилзомиб/леналидомид. Поэтому было получено ограниченное количество данных по применению карфилзомиба 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 Карфилзомиб Фармасинтез 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 5). Было получено ограниченное количество данных об эффективности и безопасности препарата у пациентов с исходным клиренсом креатинина <30 мл/мин.

Поскольку клиренс карфилзомиба во время диализа не изучался, лекарственный препарат Карфилзомиб Фармасинтез следует вводить после проведения диализа.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Фармакокинетика карфилзомиба не изучалась у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени. Согласно имеющимся фармакокинетическим данным, пациентам с легкой или умеренной печеночной недостаточностью коррекции стартовой дозы карфилзомиба 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 5). 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 карфилзомиба.

Дети

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

Способ применения

Не допускается струйное или болюсное введение препарата Карфилзомиб Фармасинтез.

Препарат Карфилзомиб Фармасинтез вводится внутривенно путем инфузии. Доза 20/27 мг/м² вводится в течение 10 минут. Доза 20/56 мг/м² должна быть введена в течение 30 минут.

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

Не допускается смешивание препарата или одновременная инфузия с другими лекарственными средствами (см. раздел 6.2).

Инструкции по приготовлению и восстановлению лекарственного средства перед введением см. в разделе 6.6.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к карфилзомибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Поскольку карфилзомиб применяется в комбинации с другими лекарственными средствами, перед началом лечения необходимо изучить также инструкции по применению

этих лекарственных средств. Учитывая, что в комбинации с карфилзомибом 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 карфилзомиба отмечали развитие или прогрессирование сердечной недостаточности (например, застойная сердечная недостаточность, отек легких, снижение фракции выброса), ишемию миокарда и инфаркта миокарда. Летальные исходы вследствие остановки сердца возникали в течение суток после введения карфилзомиба, и сообщалось о летальных случаях сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Потенциальные дозозависимые эффекты см. в разделе 4.8.

Хотя перед началом введения в цикле 1 необходима адекватная гидратация, также необходим мониторинг всех пациентов на предмет гипervолемии, 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 карфилзомиба в дозе, сниженной на 1 уровень на основании оценки соотношения польза/риск (см. раздел 4.2).

Риск сердечной недостаточности возрастает 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 карфилзомибом. 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 у пациентов, получающих карфилзомиб, были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT. Были получены сообщения о случаях желудочковой тахикардии у пациентов, которые проходили лечение карфилзомибом.

Легочная токсичность

У пациентов, получавших карфилзомиб, 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 карфилзомиба 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 карфилзомибом 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 карфилзомиба 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 карфилзомибом, 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 карфилзомиба 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 карфилзомиба 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 карфилзомиб в комбинации с даратумумабом (см. раздел 5.1). Рекомендуется достигнуть контроля артериальной гипертензии до начала лечения карфилзомибом 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 карфилзомиба необходимо снизить. В случае диагностирования гипертонического криза применение карфилзомиба 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 карфилзомибом. 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 карфилзомибом. 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 карфилзомиб. Пациенты с высокой опухолевой нагрузкой должны рассматриваться как имеющие более высокий риск СЛО. Необходимо обеспечить

адекватную гидратацию перед введением карфилзомиба 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 карфилзомибом до разрешения симптомов СЛО (см. раздел 4.2).

Инфузионные реакции

Инфузионные реакции, в том числе жизнеугрожающие, отмечались у пациентов, получавших карфилзомиб. 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 карфилзомиба производится введение дексаметазона в качестве премедикации (см. раздел 4.2).

Кровотечения и тромбоцитопения

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

Карфилзомиб 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). При лечении карфилзомибом необходим частый мониторинг количества тромбоцитов. При необходимости требуется снизить или отменить дозу препарата (см. раздел 4.2).

Венозные тромбоэмболические осложнения

У пациентов, получавших карфилзомиб, 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 тромбоза. 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

Сообщалось о случаях развития печеночной недостаточности, в том числе с летальным исходом. Карфилзомиб 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 карфилзомиб, регистрировались случаи тромботической микроангиопатии, включая случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры/гемолитико-уремического синдрома (ТПП/ГУС). Некоторые из этих случаев имели смертельный исход. Необходимо выполнять мониторинг на предмет появления признаков и симптомов ТПП/ГУС. При подозрении на этот диагноз следует прекратить применение карфилзомиба и обследовать пациента на возможную ТПП/ГУС. Если диагноз ТПП/ГУС не подтвердился, терапию карфилзомибом можно возобновить. Безопасность повторного назначения терапии карфилзомибом пациентам, перенесшим ТПП/ГУС, не установлена.

Синдром задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ)

У пациентов, получавших карфилзомиб, 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 карфилзомиба следует прекратить. Безопасность повторного назначения терапии карфилзомибом 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 оральных контрацептивов (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 9,4 ммоль (216 мг) натрия на один флакон. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

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 инструкцию по применению препарата леналидомид); 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 (P-gp), но не является субстратом BCRP (белок устойчивости к раку молочной железы, breast cancer resistance protein). Однако, учитывая тот факт, что карфилзомиб вводится внутривенно и интенсивно метаболизируется, одновременное применение ингибиторов или индукторов P-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 P-gp) на 25%. Следует соблюдать осторожность при комбинировании карфилзомиба с субстратами P-gp (например, дигоксином, колхицином). В исследованиях *in vitro* карфилзомиб ингибировал транспортер OATP1B1 с концентрацией полумаксимального ингибирования (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 IC₅₀ 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 карфилзомиб (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 об использовании карфилзомиба у беременных отсутствуют.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность.

Учитывая механизм действия и результаты исследований на животных, карфилзомиб может вызывать повреждение плода при использовании в период беременности.

Карфилзомиб не должен применяться в период беременности. Если карфилзомиб применяется 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 применении 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. инструкцию по применению 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 карфилзомибом и минимум 2 дней после ее завершения.

Фертильность

Исследований влияния на фертильность у животных не проводилось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Карфилзомиб 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 Карфилзомиб Фармасинтез, 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 карфилзомибом входят: сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, остановка сердца, ишемия миокарда, интерстициальная болезнь легких, пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность, легочная

гипертензия, одышка, артериальная 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 карфилзомиба кардиотоксичность и одышка обычно развивались на ранних этапах терапии (см. раздел 4.4). Наиболее частыми нежелательными реакциями (возникавшими у более 20% пациентов) были: анемия, утомляемость, тромбоцитопения, тошнота, диарея, повышенная температура, 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. Результаты сравнения нежелательных реакций, развившихся в группе карфилзомиба и дексаметазона (Kd) исследования 2011-003, с таковыми в группе карфилзомиба, 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, в рамках которого проводилось сравнение терапии карфилзомибом в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном (KdD) и терапии карфилзомибом в комбинации только с дексаметазоном (Kd), летальные исходы вследствие нежелательных явлений 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 7): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Категории частоты определялись на основании общей частоты, указанной для каждой нежелательной реакции в объединенном наборе данных из клинических исследований ($n = 3878$). В рамках каждого системно-органный класс и категории частоты встречаемости нежелательные реакции перечислены в порядке снижения степени серьезности.

Таблица 7. Список нежелательных реакций

Системно-органый класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
<i>Инфекции и инвазии</i>	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	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Тромбоцитопения, нейтропения, анемия, лимфопения, лейкопения	Фебрильная нейтропения	Гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	Тромботическая микроангиопатия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			Гиперчувствительность к лекарственному средству	

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Гипокалиемия, снижение аппетита	Дегидратация, гиперкалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, гипокальциемия, гипофосфатемия, гиперурикемия, гипоальбуминемия, гипергликемия	Синдром лизиса опухоли	
<i>Психические нарушения</i>	Бессонница	Тревожность, спутанность сознания		
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головокружение, периферическая нейропатия, головная боль	Парестезия, гипестезия	Внутричерепное кровоизлияние, нарушение мозгового кровообращения, синдром задней обратимой энцефалопатии	
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		Катаракта, снижение четкости зрения		
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>		Звон в ушах		
<i>Нарушения со стороны сердца</i>		Сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, тахикардия, снижение фракции выброса, сердцебиение	Остановка сердца, кардиомиопатия, ишемия миокарда, перикардит, выпот в полость перикарда, желудочковая тахикардия	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Артериальная гипертензия	Тромбоз глубоких вен, гипотензия, гиперемия	Гипертонический криз, кровотечение	Осложненный гипертонический криз

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	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	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Рвота, диарея, запор, боли в животе, тошнота	Желудочно-кишечное кровотечение, диспепсия, зубная боль	Перфорация желудочно-кишечного тракта, острый панкреатит	
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		Повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы, гипербилирубинемия	Печеночная недостаточность, холестаз	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		Кожные высыпания, кожный зуд, эритема, гипергидроз		Ангioneвротический отёк
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Боль в спине, артралгия, боли в конечности, мышечные спазмы	Скелетно-мышечная боль, скелетно-мышечная боль в грудной клетке, боль в костях, миалгия, мышечная слабость		

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Повышение концентрации креатинина в крови	Острое повреждение почек, почечная недостаточность, нарушение функции почек, снижение почечного клиренса креатинина		
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Пирексия, периферические отеки, астения, утомляемость, озноб	Боли в грудной клетке, боль, реакции в месте инфузии, гриппоподобный синдром, недомогание	Полиорганная недостаточность	
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		Повышение концентрации С-реактивного белка, повышение концентрации мочевой кислоты в крови		
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>		Реакция, связанная с инфузией		

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и ишемия миокарда

В клинических исследованиях на фоне применения карфилзомиба сердечная недостаточность была выявлена примерно у 5% пациентов (степень тяжести ≥ 3 отмечалась у 3%), инфаркт миокарда был диагностирован примерно у 1% пациентов (степень тяжести ≥ 3 отмечалась у 1%), а ишемия миокарда развилась примерно у $< 1\%$ пациентов (степень тяжести ≥ 3 отмечалась у $< 1\%$). Эти нежелательные явления обычно регистрировались на ранних этапах терапии карфилзомибом (< 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 карфилзомибом приведены в разделе 4.4.

Дышное

Одышка была выявлена примерно у 24% участников клинических исследований карфилзомиба. 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 карфилзомибом, приведены в разделе 4.4.

Артериальная гипертензия, включая гипертонические кризы

Были зарегистрированы случаи развития гипертонических кризов (неосложненных и осложненных) после применения карфилзомиба. 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 карфилзомибом, приведены в разделе 4.4.

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения была зарегистрирована примерно у 33% участников клинических исследований карфилзомиба, 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. Карфилзомиб 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 карфилзомибом, приведены в разделе 4.4.

Венозные тромбоэмболии

У пациентов, получавших карфилзомиб, 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 карфилзомиба. 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 карфилзомиба. Принципы клинического ведения гепатотоксичности, возникающей на фоне лечения карфилзомибом, приведены в разделе 4.4.

Периферическая нейропатия

В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании, в рамках которого комбинация карфилзомиба, 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 запланированного анализа OS. 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.

Вторичные первичные злокачественные новообразования

В исследовании 20160275 в каждой группе лечения были зарегистрированы случаи возникновения вторичных первичных злокачественных новообразований (1,9% в группе KdD и 1,3% в группе Kd).

Опportunистические инфекции

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

Реактивация гепатита В

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

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

В целом частота отдельных нежелательных явлений (включая сердечную аритмию, сердечную недостаточность (см. раздел 4.4), диспноэ, лейкопению и тромбоцитопению) в клинических исследованиях карфилзомиба 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 $20/56 \text{ мг/м}^2$, 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 после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения

«польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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 карфилзомиба 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 карфилзомиб, 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 тетрапептидэпоксикетонный ингибитор протеасомы, 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 химотрипсинаподобной (СТ-L) активности протеасомы, измеряемой в крови через 1 час после введения первой дозы карфилзомиба. Введение карфилзомиба 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 мультикалитического 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 карфилзомиба с леналидомидом и дексаметазоном не оказывало влияния на выраженность ингибирования протеасомы.

При применении более высокой дозы – 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 карфилзомиба 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).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После 2–10 минутного внутривенного введения карфилзомиба в дозе 27 мг/м², максимальная концентрация ($C_{\max}$) и площадь пика под кривой «концентрация-время» (AUC) составляли 4232 нг/мл и 379 нг•ч/мл соответственно. При многократном введении карфилзомиба 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 карфилзомиба в равновесном состоянии при дозировании 20 мг/м² составлял 28 л. В экспериментах *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 карфилзомиба 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.

Почечная недостаточность

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

В первое исследование было включено 50 пациентов с множественной миеломой с нормальной функцией почек (клиренс креатинина (КК) > 80 мл/мин; $n = 12$), с нарушением функции почек легкой степени (КК 50–80 мл/мин; $n = 12$), средней степени (КК 30–49 мл/мин; $n = 10$) и тяжелой степени (КК < 30 мл/мин; $n = 8$) степени, а также пациентов, находящихся на хроническом диализе ($n = 8$). Карфилзомиб в виде монотерапии вводился внутривенно в течение от 2 до 10 минут в дозах до 20 мг/м². Результаты оценки параметров фармакокинетики были получены у пациентов после введения препарата в дозе 15 мг/м² во

время первого цикла терапии, и в дозе 20 мг/м² — 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 почечной недостаточностью (ТСПН), требовавшей диализа ($n = 10$). Результаты оценки параметров фармакокинетики были получены у пациентов после введения препарата в дозе 27 мг/м² (30-ти минутная инфузия) в 16 день первого цикла, а затем в дозе 56 мг/м² 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 введения. Соотношения среднегеометрических значений AUC_{last} при введении препарата в дозе 15 мг/м² 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 использовании препарата в дозе 27 мг/м² в 16 день первого цикла терапии, а также в дозе 56 мг/м² 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 M14 (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 M14 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).

Печеночная недостаточность

В исследование фармакокинетики карфилзомиба было включено 33 пациента с рецидивными или прогрессирующими злокачественными новообразованиями (солидные опухоли: $n = 31$; гемобластозы: $n = 2$) с нормальной функцией печени (концентрация билирубина $\leq$ верхней границы нормального диапазона; аспартатаминотрансфераза [АСТ] $\leq$ верхней границы нормального диапазона, $n = 10$), с нарушением функции печени легкой степени тяжести (билирубин $> 1\text{--}1,5 \times$ 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). Карфилзомиб 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).

Пол, раса и возраст

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бетадекса сульфобутилат натрия

Лимонная кислота

Натрия гидроксида 1 М раствор (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Препарат Карфилзомиб Фармасинтез не следует смешивать с раствором натрия хлорида для инъекций 9 мг/мл (0,9 %).

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный 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 2–8 °С или в течение 4 часов при температуре 25 °С. 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 определение сроков и условий хранения несет пользователь. Время хранения раствора перед использованием не должно превышать 24 часов при температуре 2–8 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2–8 °С.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 60 мг карфилзомиба во флаконы из темного стекла 1 гидролитического класса I типа вместимостью 50 мл. Флаконы герметично укупоривают пробками хлорбутиловыми с фторполимерным покрытием или бромбутиловыми с фторполимерным покрытием для лиофилизатов.

Флакон с пробкой обкатывают колпачком алюминиево-пластиковым с надписью «flip off» или без надписи. На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 флакону с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. Пачки помещают в групповую упаковку.

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 Карфилзомиб Фармасинтез и обращении с ним. Рекомендуются использовать перчатки и другие защитные средства.

Восстановление и подготовка к внутривенному введению

Восстановленный раствор представляет собой прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета без видимых включений.

Препарат Карфилзомиб Фармасинтез 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 (в мг/м²) и количество флаконов препарата Карфилзомиб Фармасинтез, необходимых пациенту, в зависимости от исходной площади поверхности тела (ППТ). Пациенты с ППТ более 2,2 м² должны получить дозу на основании ППТ 2,2 м². 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 15 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 Карфилзомиб Фармасинтез 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 декстрозы для инъекций.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н

Тел.: 8 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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