# Кипролис — Kyprolis (карфилзомиб)

В комбинации с леналидомидом и дексаметазоном либо только с дексаметазоном: лечение множественной миеломы у взрослых пациентов, получавших минимум одну линию предшествующей противоопухолевой терапии.

В качестве монотерапии рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы у пациентов, получивших минимум 2 предыдущие линии терапии, включая бортезомиб и иммуномодулирующее средство.

## Владелец регистрационного удостоверения:

AMGEN EUROPE, B.V. (Нидерланды)

## Произведено и расфасовано:

PATHEON MANUFACTURING SERVICES, LLC (США) или BAXTER ONCOLOGY, GmbH (Германия) или AMGEN TECHNOLOGY (Ireland), Unlimited Company (Ирландия)

## Упаковка и выпускающий контроль качества:

AMGEN EUROPE, B.V. (Нидерланды) или AMGEN TECHNOLOGY (Ireland), Unlimited Company (Ирландия) или ДОБРОЛЕК, ООО (Россия)

**Код АТХ:** L01XX45 (Carfilzomib)

**Активное вещество:** карфилзомиб (carfilzomib)Rec.INN *зарегистрированное ВОЗ*

# Лекарственная форма

| | | |
|---|---|---|
| • | Кипролис | Лиофилизат для приготовления раствора для инфузийрег. №: ЛП-003538 от 29.03.16 — *Действующее*Дата перерегистрации: 03.02.20 |

# Форма выпуска, упаковка и состав препарата Кипролис

***Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий*** в виде лиофилизата или порошка от белого до желтоватого цвета, свободного от видимых включений; восстановленный раствор: прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, свободный от видимых включений.

| | **1 фл.** |
|---|---|
| карфилзомиб | 60 мг |

*Вспомогательные вещества*: сульфобутиловый эфир бетадекс натрия (сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина) — 3090 мг, лимонная кислота — 59.4 мг, натрия гидроксид (для регулирования pH).

Флаконы стеклянные объемом 50 мл (1) — контейнеры пластиковые жесткие (1) — пачки картонные с контролем первого вскрытия (прозрачные защитные этикетки).

**Клинико-фармакологическая группа:** Противоопухолевый препарат

**Фармако-терапевтическая группа:** Противоопухолевое средство

# Фармакологическое действие

Противоопухолевое средство. 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.

В/в введение карфилзомиба приводило к подавлению химотрипсиноподобной активности (CT-L) протеасомы, измеряемой в крови через 1 час после введения первой дозы препарата. Введение в дозах ≥15мг/м$^2$ вызывало устойчивое (≥80%) ингибирование CT-L активности протеасомы.

Дополнительно, введение карфилзомиба в дозе 20 мг/м$^2$ приводило к ингибированию латентного мембранного белка 2 типа (LMP2) и субъединиц мультикаталитического эндопептидазподобного комплекса 1 (MECL1) иммунопротеасом в диапазоне от 26% до 32% и от 41% до 49% соответственно. Ингибирование протеасомы сохранялось 48 ч и более после введения первой дозы карфилзомиба при его введении каждую неделю. Комбинированное применение с леналидомидом и дексаметазоном не оказывало влияния на выраженность ингибирования протеасомы.

При применении более высокой дозы — 56 мг/м$^2$, отмечалось не только более выраженное ингибирование субъединиц CT-L(≥90%), по сравнению с дозами 15-20 мг/м$^2$, 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/м$^2$ увеличилось примерно на 8%, 23% и 34%, соответственно, по сравнению с дозами 15-20 мг/м$^2$.

# Фармакокинетика

После в/в введения карфилзомиба в дозе 27 мг/м$^2$ в течение 2-10 мин $C_{max}$ и AUC составляли 4232 мг/мл и 379 нг×ч/мл, соответственно. При многократном введении в дозах 15 и 20 мг/м$^2$, значения системной экспозиции (AUC) и $T_{1/2}$ в 1 и 15 или 16 дни первого цикла терапии были аналогичны, что свидетельствует об отсутствии системной кумуляции карфилзомиба. При применении в дозах от 20 до 56 мг/м$^2$ отмечалось дозозависимое повышение экспозиции. При 30-минутной инфузии достигались сходные параметры $T_{1/2}$ 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/м$^2$, отмечено повышение в 2.5 раза AUC (948 нг×ч/мл) по сравнению с дозой 27 мг/м$^2$, а $C_{max}$ (2079 нг/мл) была ниже, по сравнению с дозой 27 мг/м$^2$ вводимой в виде инфузии в течение от 2 до 10 мин.

Связывание карфилзомиба с белками плазмы крови человека составляло в среднем 97% в диапазоне концентраций от 0.4 до 4 мкмоль. Средний $V_d$ карфилзомиба в равновесном состоянии при дозе 20 мг/м$^2$ составлял 28 л.

Карфилзомиб подвергается интенсивному метаболизму с последующим выведением почками.

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, это указывает на то, что главными путями метаболизма карфилзомиба являются расщепление под действием пептидазы и гидролиз эпоксидных групп. Механизмы, опосредованные системой цитохрома Р450, играют незначительную роль в общем метаболизме карфилзомиба. Метаболиты препарата не обладают известной биологической активностью.

После в/в введения в дозах >15 мг/м$^2$ карфилзомиб быстро выводится из

системного кровотока со значениями $T_{1/2}$ <1 ч 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 внепеченочными путями.

# Показания активных веществ препарата Кипролис

В комбинации с леналидомидом и дексаметазоном либо только с дексаметазоном: лечение множественной миеломы у взрослых пациентов, получавших минимум одну линию предшествующей противоопухолевой терапии.

В качестве монотерапии рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы у пациентов, получивших минимум 2 предыдущие линии терапии, включая бортезомиб и иммуномодулирующее средство.

# Режим дозирования

*Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.*

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

Вводят в/в в виже инфузии.

Начальная доза — 20 мг/м$^2$. Увеличение дозы проводится в соответствии со схемой лечения и переносимостью.

Лечение может продолжаться до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

# Побочное действие

*Инфекции и инвазии:* очень часто — пневмония, инфекция дыхательных путей; часто — сепсис, инфекция легких, вирусная инфекция, опоясывающий герпес, инфекция мочевыводящих путей, бронхит, гастроэнтерит, вирусная инфекция, назофарингит, ринит; нечасто — колит, ассоциированный с Clostridiumdifficile.

*Со стороны иммунной системы:* нечасто — реакции повышенной чувствительности.

*Со стороны системы кроветворения:* очень часто — тромбоцитопения, нейтропения, анемия, лимфопения, лейкопения; часто — фебрильная нейтропения; нечасто — гемолитико-уремический синдром; редко — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая микроангиопатия.

*Со стороны обмена веществ:* очень часто — гипокалиемия, гипергликемия, снижение аппетита; часто — дегидратация, гиперкалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, гипокальциемия, гипофосфатемия, гиперурикемия, гипоальбуминемия; нечасто — синдром лизиса опухоли.

*Психические нарушения:* очень часто — бессонница; часто — тревожность, спутанность сознания.

*Со стороны нервной системы:* очень часто — головокружение, периферическая нейропатия, головная боль; часто — парестезия, гипестезия; нечасто — внутричерепное кровоизлияние, нарушение мозгового кровообращения; редко — синдром задней обратимой энцефалопатии.

*Со стороны органов чувств:* часто — катаракта, снижение четкости зрения; звон в ушах.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* очень часто — артериальная гипертензия; часто — сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, тахикардия, снижение фракции выброса, сердцебиение, тромбоз глубоких вен, артериальная гипотензия, гиперемия; нечасто — остановка сердца, ишемия миокарда, перикардит, выпот в полость перикарда, гипертонический криз, кровотечение; редко — осложненный

гипертонический криз.

*Со стороны дыхательной системы:* очень часто — диспноэ, кашель; часто — тромбоэмболия легочной артерии, отек легких, носовое кровотечение, боль в ротоглотке, дисфония, свистящее дыхание, легочная гипертензия; нечасто — острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность, легочное кровотечение, интерстициальная болезнь легких, пневмонит.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто — рвота, диарея, запор, боли в животе, тошнота; часто — желудочно- кишечное кровотечение, диспепсия, зубная боль; нечасто — перфорация ЖКТ.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто — повышение активности АЛТ и АСТ, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы, гипербилирубинемия; нечасто — печеночная недостаточность, холестаз.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто — кожные высыпания, кожный зуд, эритема, гипергидроз.

*Со стороны костно-мышечной системы:* очень часто — боль в спине, артралгия, боли в конечности, мышечные спазмы; часто — скелетно-мышечная боль, скелетно-мышечная боль в грудной клетке, боль в костях, миалгия, мышечная слабость.

*Со стороны мочевыводящей системы:* очень часто — повышение концентрации креатинина в плазме; часто — острое повреждение почек, почечная недостаточность, нарушение функции почек, снижение почечного клиренса креатинина.

*Общие реакции:* очень часто — пирексия, периферические отеки, астения, утомляемость, озноб; часто — боли в грудной клетке, боль, реакции в месте инфузии, гриппоподобный синдром, недомогание ; нечасто — полиорганная недостаточность.

*Лабораторные показатели:* часто — повышение концентрации С-реактивного белка, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме.

*Прочие:* часто — реакция, связанная с инфузией

# Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к карфилзомибу, беременность, период грудного вскармливания.

*С осторожностью*

При комбинированном применении с препаратами, увеличивающими риск тромбозов (в частности с гормональными контрацептивами), с субстратами P-gp (в частности с дигоксином, колцихином), при нарушениях функции печени средней и тяжелой степени.

# Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказано применение при беременности и в период грудного вскармливания.

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.

# Применение при нарушениях функции печени

С осторожностью применять при нарушениях функции печени средней и тяжелой степени.

# Применение у детей

Препарат противопоказан для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет

# Особые указания

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

При введении карфилзомиб отмечались случаи первичного развития или усугубления сердечной недостаточности (в частности, хронической сердечной недостаточности, отека легких, снижения фракции выброса левого желудочка), ишемии миокарда и инфаркта миокарда. Летальные исходы вследствие остановки сердца возникали в течение суток после введения, сообщалось о летальных случаях сердечной недостаточности и инфаркта миокарда.

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.

При развитии нежелательных явлений со стороны сердца 3 или 4 степени тяжести, необходимо отменить карфилзомиб до разрешения явлений и рассмотреть вопрос о возобновлении применения карфилзомиба в дозе, сниженной на 1 уровень на основании оценки соотношения польза/риск. Риск сердечной недостаточности возрастает у пациентов пожилого возраста (> 75 лет). Пациенты с симптомами сердечной недостаточности III-IV ФК по классификации NYHA, недавно перенесшие инфаркт миокарда (в течение последних 4 месяцев), а также пациенты с неконтролируемой стенокардией или аритмией должны проходить полное медицинское обследование перед началом терапии карфилзомибом. Эта оценка должна оптимизировать состояние пациента при особом внимании к контролю АД и инфузионной терапии. Впоследствии пациентам следует проводить терапию с осторожностью, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Нельзя исключать вероятность влияния карфилзомиба на интервал QT.

При развитии легочной токсичности следует провести клиническое обследование пациента и прекратить применение карфилзомиба до разрешения этого состояния. Решение о возобновлении терапии принимают на основании результатов оценки соотношения польза/риск.

При развитии легочной гипертензии следует провести клиническое обследование пациента и прекратить применение карфилзомиба до разрешения этого состояния. Решение о возобновлении терапии принимают на основании результатов оценки соотношения польза/риск.

При появлении одышки 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. Решение о возобновлении терапии принимают на основании результатов оценки соотношения польза/риск.

Рекомендуется контролировать артериальную гипертензию до начала лечения. Всем пациентам показан регулярный осмотр с целью выявления артериальной гипертензии и назначения лечения, если в этом возникнет необходимость. Если артериальную гипертензию невозможно контролировать, требуется коррекция дозы карфилзомиба. В случае диагностирования гипертонического криза применение карфилзомиба прекращают до тех пор, пока гипертонический криз не будет купирован или показатели АД не восстановятся до исходного уровня. Решение о возобновлении терапии принимают на основании результатов оценки соотношения польза/риск.

Острая почечная недостаточность чаще диагностировалась у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой на поздней стадии, получавших монотерапию карфилзомибом. Показатели функции почек необходимо контролировать хотя бы раз месяц или так часто, как это предусмотрено клиническими рекомендациями, особенно у пациентов с более низким исходным КК. В случае необходимости дозу карфилзомиба уменьшают или отменяют его.

Пациенты, имеющие высокую опухолевую массу, по-видимому, имеют более

высокий риск синдрома лизиса опухоли (СЛО). Необходимо обеспечить адекватную гидратацию перед введением карфилзомиба в цикле I терапии, а также, при необходимости, при последующих циклах. 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 т.ч. регулярная оценка концентрации электролитов в сыворотке крови и адекватная коррекция выявленных изменений. Необходимо отменить карфилзомиб до разрешения симптомов СЛО.

Инфузионные реакции могут развиваться немедленно после или в течение 24 ч после введения карфилзомиба. С целью снижения частоты и степени тяжести реакций, перед введением карфилзомиба производится введение дексаметазона в качестве премедикации.

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. Необходим частый мониторинг количества тромбоцитов при лечении карфилзомибом. При необходимости требуется уменьшение дозы или отмена карфилзомиба.

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 проявлять особое внимание к признакам и симптомам 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, следует немедленно обратиться за медицинской помощью. Следует рассмотреть вопрос о назначении профилактики тромбоза, в каждом конкретном случае после оценки соотношения польза/риск.

При повышениии активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови в

случае необходимости требуется уменьшение дозы или отмена карфилзомиба. Мониторинг активности печеночных ферментов и билирубина следует контролировать в начале лечения и ежемесячно во время лечения карфилзомибом, вне зависимости от исходных значений.

У пациентов, получавших карфилзомиб, регистрировались случаи тромботической микроангиопатии, включая случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры/гемолитико-уремического синдрома (ТТП/ГУС). Некоторые из этих случаев имели смертельный исход.

Необходимо тщательное наблюдение на предмет появления симптомов тромботической тромбоцитопенической пурпуры/гемолитико-уремического синдрома (ТТП/ГУС). При подозрении на этот диагноз следует отменить карфилзомиб и провести соответствующее обследование. Если диагноз ТТП/ГУС не подтвердился, то карфилзомиб можно возобновить. Безопасность повторного применения карфилзомиба у пациентов, перенесших ТТП/ГУС, не установлена.

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 синдром задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ) применение карфилзомиба следует прекратить. Безопасность повторного применения карфилзомиба у пациентов, перенесших СЗОЭ, не установлена.

*Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами*

Карфилзомиб оказывает незначительное влияние на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами.
Учитывая возможные побочные реакции, в период лечения пациентам рекомендуется воздерживаться от управления автомобилем и работы с

механизмами.

## Лекарственное взаимодействие

Неизвестно, является ли карфилзомиб индуктором изоферментов 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.