

# Кипролис: безопасность терапии

## Нежелательные явления в группах KRd Rd были сравнимыми<sup>2</sup>

Наиболее распространенные НЯ, n (%) <sup>c</sup>	Rd (n=389)		KRd (n=392)	
	Любой степени	Как минимум 3 степени	Любой степени	Как минимум 3 степени
<b>Гематологические нежелательные явления</b>				
Анемия	167 (42,6)	70 (17,9)	155 (39,8)	67 (17,2)
Нейтропения	148 (37,8)	116 (29,6)	131 (33,7)	103 (26,5)
Тромбоцитопения	114 (29,1)	65 (16,6)	88 (22,6)	48 (12,3)
<b>Негематологические нежелательные явления</b>				
Диарея	166 (42,3)	15 (3,8)	131 (33,7)	16 (4,1)
Утомляемость	129 (32,9)	30 (7,7)	119 (30,6)	25 (6,4)
Кашель	113 (28,8)	1 (0,3)	67 (17,2)	0
Лихорадка	112 (28,6)	7 (1,8)	81 (20,8)	2 (0,5)
Инфекции верхних дыхательных путей	112 (28,6)	7 (1,8)	75 (19,3)	4 (1,0)
Гипокалиемия	108 (27,6)	37 (9,4)	52 (13,4)	19 (4,9)
Мышечные спазмы	104 (26,5)	4 (1,0)	82 (21,1)	3 (0,8)
Периферические отеки	85 (21,7)	5 (1,3)	75 (19,3)	2 (0,5)
Назофарингит	84 (21,4)	1 (0,3)	63 (16,2)	0
Запор	79 (20,2)	1 (0,3)	67 (17,2)	2 (0,5)
Боль в спине	67 (17,1)	5 (1,3)	78 (20,1)	8 (2,1)

<sup>c</sup>Нежелательные явления указаны здесь в том случае, если они были зарегистрированы как минимум у 20% пациентов в каждой группе лечения. Также указаны иные нежелательные явления, имеющие особое клиническое значение. В популяцию для оценки безопасности включены все пациенты, получившие как минимум одну дозу исследуемого препарата.

### Прекращение терапии по причине нежелательных явлений<sup>2</sup>

- Прекратили терапию по причине нежелательных явлений 15,3% пациентов, получавших KRd, и 17,7% пациентов, получавших Rd<sup>2</sup>
- Значительных различий в частоте прекращения лечения или летального исхода на фоне терапии на основе препарата КИПРОЛИС выявлено не было, несмотря на то, что продолжительность терапии KRd была больше, чем продолжительность терапии Rd<sup>2</sup>
- Прекратили терапию по причине прогрессирования заболевания 39,8% пациентов в группе KRd и 50,1% пациентов в группе Rd<sup>2</sup>

## Краткая информация о лекарственном препарате КИПРОЛИС (карфилзомиб)

### ЛИОФИЛИЗАТ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ИНФУЗИЙ ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Регистрационный номер: ЛП-003538  
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Карфилзомиб представляет собой селективный необратимый ингибитор протеасомы. Карфилзомиб показал антипролиферативный и проапоптотический эффекты в доклинических моделях солидных опухолей и гемобластаза.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** В составе комбинированной терапии рецидивирующей множественной миеломы у пациентов, получивших минимум одну линию предшествующей терапии, в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном. Монотерапия рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы у пациентов, получивших минимум 2 предыдущие линии терапии, включая бортезомиб и иммуномодулирующее средство.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет.

**ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** женщинам и мужчинам, обладающим репродуктивным потенциалом, следует использовать эффективные меры контрацепции для предотвращения наступления беременности или зачатия во время терапии препаратом Кипролис. Кипролис не должен применяться в период грудного вскармливания.

**ПОДРОБНЫЕ ИНСТРУКЦИИ ПО СПОСОБУ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАМ ПРИВЕДЕНЫ В ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ, ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ.**

Препарат Кипролис вводится в виде внутривенной (в/в) инфузии в течение 10 минут на протяжении двух последовательных дней, каждую неделю в течение 3 недель, с последующим перерывом в 12 дней. Рекомендуемая стартовая доза препарата Кипролис составляет 20 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 2 дни цикла 1. При переносимости данной дозы, доза должна быть повышена до целевой – 27 мг/м<sup>2</sup> на 8 день цикла 1. Начиная с цикла 13, дозы препарата Кипролис в день 8 и день 9 пропускаются. Применение препарата Кипролис прекращается после цикла 18 комбинированной терапии. Лечение в виде монотерапии может продолжаться до прогрессирования заболевания или развития непримлемой токсичности.

При развитии токсичности требуется коррекция режима дозирования. Рекомендации по корректирующим действиям и модификации дозы препарата Кипролис приведены в инструкции по медицинскому применению. Следует обратиться к инструкциям по применению препаратов леналидомида и дексаметазона для соответствующих рекомендаций по коррекции режимов их дозирования.

Следует рассмотреть вопрос о проведении профилактической противовирусной терапии у пациентов, получающих Кипролис, для снижения риска реактивации опоясывающего герпеса. Перед началом применения в цикле 1 необходима адекватная гидратация, особенно у пациентов с высоким риском развития синдрома лизиса опухоли или нефротоксичности. При необходимости, пероральную и/или внутривенную гидратацию продолжают при последующих циклах. Необходим регулярный мониторинг концентрации калия в сыворотке крови при применении препарата. Все пациенты должны наблюдаться на наличие признаков гиповолемии, и потребность в инфузионной терапии должна корректироваться в зависимости от индивидуальных потребностей пациентов. Коррекция общего объема инфузионной терапии по клиническим показаниям возможна у пациентов с сердечной недостаточностью, или составляющих группу высокого риска возникновения сердечной недостаточности (см. раздел «Особые указания»).

При применении препарата Кипролис 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 в течение цикла 1, с целью снижения частоты и степени тяжести инфузионных реакций (см. раздел «Особые указания»).

**Способ введения препарата и расчет дозы приводятся в инструкции по применению**  
**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ:** Наиболее серьезными нежелательными реакциями, которые могут возникнуть в процессе лечения препаратом Кипролис, являются: кардиотоксичность, как случаи первичного развития или усугубления сердечной недостаточности, так и облитерирующая кардиомиопатия, ишемия миокарда и инфаркт миокарда, включая случаи с летальным исходом; гипертонический криз, включая осложненный; острая почечная недостаточность; синдром лизиса опухоли; инфузионные реакции; тромбоцитопения и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитико-уремический синдром (ТТР/ГУС); гепатотоксичность; синдром обратимой задней энцефалопатии (ОЗЭ); одышка, острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность и острые диффузные инфильтрационные заболевания легких. Наиболее частыми нежелательными реакциями (возникавшими у более 20% пациентов в объединенной популяции клинических исследований (n = 1581)) были: артериальная гипертензия, анемия, утомляемость, тромбоцитопения, диарея, тошнота, пирексия, одышка, кашель, нейтропения, инфекции верхних дыхательных путей, периферические отеки и головная боль. Полный список нежелательных реакций приведен в инструкции по медицинскому применению с указанием частоты встречаемости. Принципы клинического ведения нарушений, возникающих на фоне лечения препаратом Кипролис, приведены в разделе «Особые указания».

*В клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат Кипролис в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном, в сравнении с контрольной группой, отмечалось повышение частоты следующих нежелательных реакций:* нейтропения, катаракта, запор, вирусные инфекции и инфекции дыхательных путей, включая пневмонию, сыпь, зуд, эритема, гипергидроз, тромбоз глубоких вен, тромбоз болевой легочной артерии, инфаркт миокарда, электролитные нарушения, включая гипокалиемию, гипомagneмию, гипофосфатемию и гипокальциемию. Не поступало сообщений о повышенной частоте этих реакций у пациентов, получавших Кипролис в качестве монотерапии. В целом, частота отдельных нежелательных явлений (включая сердечную недостаточность, см. раздел «Особые указания») в клинических исследованиях была выше у пациентов в возрасте ≥ 75 лет по сравнению с пациентами в возрасте < 75 лет.

Литература:

1. Инструкция по применению препарата Кипролис (Карфилзомиб). 2. Stewart et al., 2015

**AMGEN**

000 «Амджен»  
123317, Москва, Пресненская наб., д. 8, стр. 1, эт. 7.  
Тел.: +7 495 745 04 78.  
Факс: +7 499 995 19 65.

Безопасность и эффективность применения препарата Кипролис у детей не оценивались.

#### ПРЕДОЗИРОВКА

При ошибочном введении препарата Кипролис в дозе 200 мг, сообщалось об остром развитии озноба, понижении артериального давления, почечной недостаточности, тромбоцитопении и лимфопении. Специфический антагонист для карфилзомиба в случае передозировки неизвестен. В случае передозировки необходимы стандартные мероприятия и контроль, особенно на предмет развития нежелательных лекарственных реакций.

#### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Карфилзомиб преимущественно метаболизируется пептидазой и эпоксигидролазой, и как следствие, не ожидается влияния при одновременном введении ингибиторов и индукторов цитохрома P450 на фармакокинетический профиль карфилзомиба. Не ожидается, что карфилзомиб оказывает влияние на экспозицию других препаратов.

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом дозирования в цикле 1 необходима адекватная гидратация, также необходим мониторинг всех пациентов на предмет гиповолемии, 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 препарат до разрешения явлений и рассмотреть вопрос о возобновлении применения препарата Кипролис в дозе, сниженной на 1 уровень на основании оценки соотношения польза/риск. Риск сердечной недостаточности возрастает у пациентов пожилого возраста (≥ 75 лет). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA, аритмией, нестабильной стенокардией, недавно перенесшие инфаркт миокарда и имеющие неконтролируемые лекарственной терапией нарушения проводимости, не включались в клинические исследования. Эти пациенты могут быть подвержены более высокому риску развития осложнений со стороны сердца и должны проходить полное медицинское обследование (в частности, контроль артериального давления, контроль признаков гиповолемии) перед началом терапии препаратом Кипролис и находиться под наблюдением во время терапии. Необходим мониторинг функции почек с регулярной оценкой концентрации креатинина в сыворотке крови и/или расчетанного клиренса креатинина. При необходимости, снизить или отменить дозу. Пациенты, имеющие высокую опухолевую массу, должны рассматриваться, как имеющие более высокий риск СПО. У пациентов, имеющих высокий риск развития СПО, следует рассмотреть вопрос об использовании средств, снижающих концентрацию мочевой кислоты в крови. В процессе лечения необходим мониторинг признаков СПО, в том числе регулярная оценка концентрации электролитов в сыворотке крови и адекватной коррекции выявленных изменений. Необходимо временное прекращение лечения препаратом Кипролис до разрешения СПО. В случае развития легочной токсичности, связанной с применением препарата, Кипролис следует отменить. Необходимо проведение оценки с визуализацией сердца или другими тестами, при необходимости. Следует приостановить дозирование препарата Кипролис в случае развития легочной гипертонии, одышки степени тяжести 3 или 4 до разрешения или возврата к исходному состоянию и оценить индивидуальное соотношение польза/риск для возобновления применения препарата Кипролис. При развитии одышки следует исключить сердечно-легочные осложнения, включая сердечную недостаточность или легочные синдромы. У всех пациентов необходим регулярный мониторинг артериального давления. При недостатке адекватного контроля артериального давления, применение препарата следует приостановить, решение о продолжении терапии препаратом Кипролис должно приниматься на основании индивидуальной оценки соотношения польза/риск. Рекомендуется соответствующая профилактика тромбозов, при надлежщей оценке предполагаемых рисков, режима терапии и клинического статуса пациента. Вследствие повышенного риска развития венозного тромбоза на фоне применения препарата, пациентам, принимающим пероральные контрацептивы или гормональные методы контрацепции, которые могут повышать риск венозных тромбозов, рекомендуется рассмотреть альтернативные меры контрацепции. С целью снижения частоты и степени тяжести инфузионных реакций перед введением препарата производится введение дексаметазона в качестве премедикации, либо в качестве части режима комбинированной терапии. Необходим частый мониторинг числа тромбоцитов при лечении препаратом Кипролис. Необходим регулярный мониторинг активности печеночных ферментов, вне зависимости от исходных значений. Необходим мониторинг признаков и симптомов ТТР/ГУС. При подозрении на развитие данных состояний, необходимо отменить препарат и проводить стандартное лечение, в том числе плазмаферез, по клиническим показаниям. После исключения ТТР/ГУС, возможно возобновление лечения препаратом Кипролис. Безопасность возобновления лечения препаратом Кипролис у пациентов, у которых ранее отмечался ТТР/ГУС, неизвестна. При подозрении на наличие *синдрома обратимой задней энцефалопатии (ОЗЭ)*, необходимо отменить Кипролис. Безопасность возобновления лечения препаратом Кипролис у пациентов, у которых ранее отмечался ОЗЭ, не известна.

#### УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 8°С. Не замораживать. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

#### СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

#### За дополнительной информацией по препарату обратитесь:

000 «Амджен»  
123317, Москва, Пресненская набережная, д.8, строение 1, 7 этаж  
Тел: +7 (495) 745 04 78  
Факс: +7 (499) 995 19 65

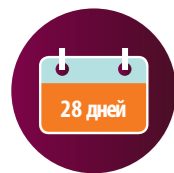
RU-P-CARF-1016-040031(1)

## Схема лечения и безопасность терапии



**Кипролис**  
(карфилзомиб)

# Кипролис: схема лечения



## Цикл терапии<sup>1</sup>

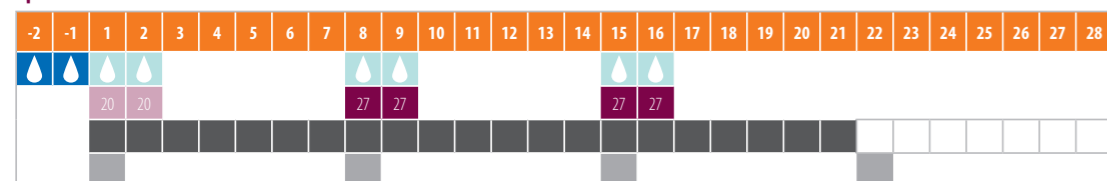
1 цикл = 28 дней

Кипролис в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном

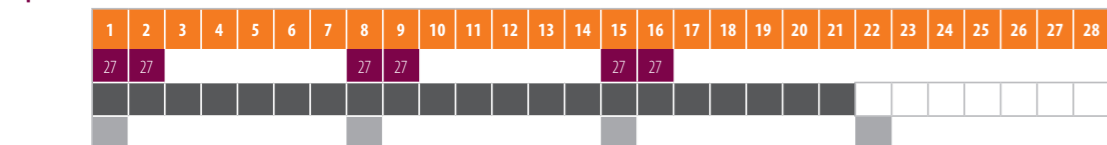
В составе комбинированного режима препарат Кипролис вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10 минут на протяжении двух последовательных дней, каждую неделю, в течение 3 недель (дни 1, 2, 8, 9, 15, 16) с последующим 12-дневным перерывом (дни 17-28).

Лечение может продолжаться до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

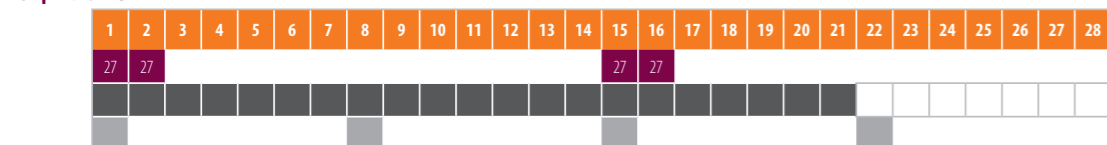
### Цикл 1\*



### Циклы 2 – 12\*



### С цикла 13\*



■ Кипролис 20 мг/м<sup>2</sup> ■ Кипролис 27 мг/м<sup>2</sup> ■ Дексаметазон 40 мг ■ Леналидомид 25 мг

💧 Пероральное введение жидкости (30 мл/кг/сут за 48 часов до дня 1 цикла 1)\*\*

💧 После введения препарата Кипролис в цикле 1 может потребоваться дополнительное введение 250-500 мл жидкости внутривенно

\* Дополнительную информацию по схеме дозирования, коррекции дозы, гидратации и сопутствующей терапии см. в инструкции по применению препарата.<sup>1</sup>

\*\* При необходимости пероральную и/или внутривенную гидратацию продолжают при последующих циклах

Таблица 1: Снижение дозы препарата Кипролис при развитии токсичности<sup>1</sup>

Режим	Доза	Первое снижение дозы	Второе снижение дозы	Третье снижение дозы
Монотерапия препаратом Кипролис	27 мг/м <sup>2</sup>	20 мг/м <sup>2</sup>	15 мг/м <sup>2a</sup>	—
Кипролис, леналидомид плюс дексаметазон	27 мг/м <sup>2</sup>	20 мг/м <sup>2</sup>	15 мг/м <sup>2a</sup>	—

Примечание: Время инфузии остается неизменным при снижении дозы.  
<sup>a</sup> Если симптомы не разрешаются, следует отменить препарат Кипролис.

# Кипролис: схема лечения



## Начальная и целевая доза<sup>1</sup>

**Начальная доза:** Препарат Кипролис в 1 и 2 день цикла 1 применяется в начальной дозе **20 мг/м<sup>2</sup>** (максимальная доза 44 мг).<sup>1</sup>

**Целевая доза:** При нормальной переносимости на 8 день Цикла 1 доза должна быть повышена до **27 мг/м<sup>2</sup>** (максимальная доза 60 мг).<sup>1</sup>



## Комбинированная терапия<sup>1</sup>

В комбинации с препаратом Кипролис леналидомид применялся в дозе 25 мг внутрь в дни 1 – 21, дексаметазон применялся в дозе 40 мг внутрь или внутривенно в 1, 8, 15 и 22 дни 28-дневного цикла.<sup>1</sup>

Дексаметазон должен вводиться до введения препарата Кипролис с интервалом от 30 минут до 4 часов.<sup>1</sup>



## Гидратация<sup>1</sup>

**Важное примечание:** Перед началом применения препарата Кипролис в цикле 1 необходима адекватная гидратация, особенно у пациентов с высоким риском развития синдрома лизиса опухоли или нефротоксичности.

Рекомендуемый режим гидратации включает как **пероральное** (30 мл/кг в сутки в течение 48 часов до дня 1 цикла 1), так и **внутривенное введение жидкости** (250-500 мл раствора для внутривенного введения перед введением каждой дозы в течение цикла 1). После введения препарата Кипролис в цикле 1 может потребоваться дополнительное введение 250-500 мл жидкости внутривенно.<sup>1</sup>

Необходим регулярный мониторинг концентрации калия в сыворотке крови при применении препарата.

Коррекция общего объема инфузионной терапии по клиническим показаниям возможна у пациентов с сердечной недостаточностью или составляющих группу высокого риска возникновения сердечной недостаточности.



## Сопутствующая терапия<sup>1</sup>

У пациентов, получающих терапию препаратом Кипролис, рекомендуется рассмотреть **необходимость противовирусной профилактики** с целью снижения риска реактивации опоясывающего герпеса.

Необходимо учитывать инструкции по медицинскому применению леналидомид и дексаметазона на предмет проведения дополнительной сопутствующей терапии, которая может потребоваться при использовании данных препаратов (например, антикоагулянтная и антацидная профилактика).

# Кипролис: безопасность терапии

## Коррекция дозы при развитии токсичности<sup>1</sup>

Гематологическая токсичность	Рекомендуемые действия
<ul style="list-style-type: none"> <li>Абсолютное число нейтрофилов менее <math>0,5 \times 10^9/\text{л}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отмена дозы                             <ul style="list-style-type: none"> <li>При восстановлении числа нейтрофилов до <math>\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}</math>, продолжить терапию в той же дозе.</li> </ul> </li> <li>При последующем снижении менее <math>0,5 \times 10^9/\text{л}</math> следуйте рекомендации, приведенной выше, и рассмотрите вопрос о снижении дозы препарата Кипролис на 1 ступень при возобновлении терапии<sup>a</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Тромбоциты менее <math>10 \times 10^9/\text{л}</math> или признаки кровотечения на фоне тромбоцитопении</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отмена дозы                             <ul style="list-style-type: none"> <li>При восстановлении до <math>\geq 10 \times 10^9/\text{л}</math> и/или достижении контроля кровотечения продолжить терапию в той же дозе.</li> </ul> </li> <li>При последующем снижении <math>&lt; 10 \times 10^9/\text{л}</math> следуйте рекомендации, приведенной выше, и рассмотрите вопрос о снижении дозы препарата Кипролис на 1 ступень при возобновлении терапии<sup>a</sup></li> </ul>

Нефротоксичность	Рекомендуемые действия
<ul style="list-style-type: none"> <li>Креатинин сыворотки крови в 2 или более раза превышает исходное значение, или</li> <li>Клиренс креатинина менее 15 мл/мин, или клиренс креатинина снижен до <math>\leq 50\%</math> относительно исходного, или потребность в диализе</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отмена дозы и продолжение контроля функции почек (креатинина сыворотки крови или клиренса креатинина).                             <ul style="list-style-type: none"> <li>При установленной связи с применением препарата Кипролис возобновить терапию после восстановления функции почек до 25% относительно исходного уровня, снизив дозу на 1 ступень<sup>a</sup></li> <li>При отсутствии связи с применением препарата возможно возобновление терапии по решению врача</li> </ul> </li> <li>Для пациентов на диализе, получающих Кипролис, доза вводится после диализа</li> </ul>

Другие виды негематологической токсичности	Рекомендуемые действия
<ul style="list-style-type: none"> <li>Все другие виды тяжелой или жизнеугрожающей<sup>b</sup> негематологической токсичности (см. раздел «Особые указания» в инструкции по применению)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отмена до разрешения проявлений токсичности или возврата на исходный уровень</li> <li>Рассмотрите вопрос о проведении следующей запланированной терапии в дозе, сниженной на 1 ступень.<sup>a</sup></li> </ul>

<sup>a</sup> Снижение дозы приведены в таблице  
<sup>b</sup> 3 и 4 степени тяжести