

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Курпролис 10 mg прах за инфузионен разтвор  
Курпролис 30 mg прах за инфузионен разтвор  
Курпролис 60 mg прах за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Курпролис 10 mg прах за инфузионен разтвор  
Всеки флакон съдържа 10 mg карфилзомиб (carfilzomib).

*Помощно вещество с известно действие*

Всеки флакон съдържа 37 mg натрий.

Всеки флакон съдържа 500 mg циклодекстрин (сулфобутилбетадекс натрий).

Курпролис 30 mg прах за инфузионен разтвор  
Всеки флакон съдържа 30 mg карфилзомиб (carfilzomib).

*Помощно вещество с известно действие*

Всеки флакон съдържа 109 mg натрий.

Всеки флакон съдържа 1 500 mg циклодекстрин (сулфобутилбетадекс натрий).

Курпролис 60 mg прах за инфузионен разтвор  
Всеки флакон съдържа 60 mg карфилзомиб (carfilzomib).

*Помощно вещество с известно действие*

Всеки флакон съдържа 216 mg натрий.

Всеки флакон съдържа 3 000 mg циклодекстрин (сулфобутилбетадекс натрий).

След реконституиране, 1 ml разтвор съдържа 2 mg карфилзомиб.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за инфузионен разтвор

Бял до почти бял лиофилизиран прах.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Курпролис в комбинация с даратумумаб и дексаметазон, с леналидомид и дексаметазон, или с дексаметазон самостоятелно, е показан за лечение на възрастни пациенти с множествен миелом, които са получили поне една предшестваща терапия (вж. точка 5.1).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Курпролис трябва да се наблюдава от лекар с опит в приложението на противоракова терапия.

## Дозировка

Дозата се изчислява като се използва изходната телесна повърхност на пациента (body surface area, BSA). Пациентите с BSA, по-голяма от 2,2 m<sup>2</sup>, трябва да получават доза, определена въз основа на BSA 2,2 m<sup>2</sup>. Не е необходимо да се правят корекции на дозата при промени в теглото, по-малки или равни на 20%.

## Курпролис в комбинация с леналидомид и дексаметазон

Когато се комбинира с леналидомид и дексаметазон, Курпролис се прилага интравенозно като 10-минутна инфузия в два последователни дни, всяка седмица в продължение на три седмици (дни 1, 2, 8, 9, 15 и 16), последвано от 12-дневен период на почивка (дни 17 до 28), както е показано в таблица 1. Всеки 28-дневен период се счита за един цикъл на лечение.

Курпролис се прилага с начална доза 20 mg/m<sup>2</sup> (максимална доза 44 mg) на ден 1 и 2 от цикъл 1. Ако се понася добре, дозата трябва да се увеличи на ден 8 от цикъл 1 до 27 mg/m<sup>2</sup> (максимална доза 60 mg). От цикъл 13, дозите на Курпролис на ден 8 и ден 9 се пропускат.

Лечението може да продължи до прогресия на заболяването, или до поява на неприемлива токсичност.

Лечението с Курпролис, комбинирано с леналидомид и дексаметазон за повече от 18 цикъла, трябва да се основава на индивидуална оценка на съотношението полза/риск, тъй като данните за поносимостта и токсичността на карфилзомиб за повече от 18 цикъла са ограничени (вж. точка 5.1).

В комбинация с Курпролис, леналидомид се прилага с доза 25 mg перорално на дни 1-21, а дексаметазон се прилага с доза 40 mg перорално или интравенозно на дни 1, 8, 15 и 22 от 28-дневните цикли. Трябва да се обмисли подходящо намаляване на дозата при началната доза на леналидомид, в съответствие с препоръките в актуалната кратка характеристика на продукта на леналидомид, например при пациенти с бъбречно увреждане на изходно ниво. Дексаметазон трябва да се прилага 30 минути до 4 часа преди Курпролис.

**Таблица 1. Курпролис в комбинация с леналидомид и дексаметазон**

	Цикъл 1										
	Седмица 1			Седмица 2			Седмица 3			Седмица 4	
	Ден 1	Ден 2	Дни 3-7	Ден 8	Ден 9	Дни 10-14	Ден 15	Ден 16	Дни 17-21	Ден 22	Дни 23-28
Курпролис (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Дексаметазон (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Леналидомид	25 mg дневно									-	-
	Цикли 2-12										
	Седмица 1			Седмица 2			Седмица 3			Седмица 4	
	Ден 1	Ден 2	Дни 3-7	Ден 8	Ден 9	Дни 10-14	Ден 15	Ден 16	Дни 17-21	Ден 22	Дни 23-28
Курпролис (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Дексаметазон (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Леналидомид	25 mg дневно									-	-

	Цикъл 13 и нататък										
	Седмица 1			Седмица 2			Седмица 3			Седмица 4	
	Ден 1	Ден 2	Дни 3-7	Ден 8	Ден 9	Дни 10-14	Ден 15	Ден 16	Дни 17-21	Ден 22	Дни 23-28
<b>Курполис (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
<b>Дексаметазон (mg)</b>	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
<b>Леналидомид</b>	25 mg дневно									-	-

<sup>a</sup>. Времето на инфузия е 10 минути и остава постоянно по време на схемата

### Курполис в комбинация с дексаметазон

Когато се комбинира с дексаметазон, Курполис се прилага интравенозно като 30-минутна инфузия в два последователни дни, всяка седмица в продължение на три седмици (дни 1, 2, 8, 9, 15 и 16), последвани от 12-дневен период на почивка (дни 17 до 28), както е показано в таблица 2. Всеки 28-дневен период се счита за един цикъл на лечение.

Курполис се прилага с начална доза 20 mg/m<sup>2</sup> (максимална доза 44 mg) на ден 1 и 2 от цикъл 1. Ако се понася добре, дозата трябва да се увеличи на ден 8 от цикъл 1 до 56 mg/m<sup>2</sup> (максимална доза 123 mg).

Лечението може да продължи до прогресия на заболяването, или до поява на неприемлива токсичност.

Когато Курполис се комбинира с дексаметазон самостоятелно, дексаметазон се прилага с доза 20 mg перорално или интравенозно на дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 и 23 от 28-дневните цикли. Дексаметазон трябва да се прилага 30 минути до 4 часа преди Курполис.

**Таблица 2. Курполис в комбинация с дексаметазон самостоятелно**

	Цикъл 1											
	Седмица 1			Седмица 2			Седмица 3			Седмица 4		
	Ден 1	Ден 2	Дни 3-7	Ден 8	Ден 9	Дни 10-14	Ден 15	Ден 16	Дни 17-21	Ден 22	Ден 23	Дни 24-28
<b>Курполис (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
<b>Дексаметазон (mg)</b>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Цикъл 2 и всички следващи цикли											
	Седмица 1			Седмица 2			Седмица 3			Седмица 4		
	Ден 1	Ден 2	Дни 3-7	Ден 8	Ден 9	Дни 10-14	Ден 15	Ден 16	Дни 17-21	Ден 22	Ден 23	Дни 24-28
<b>Курполис (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
<b>Дексаметазон (mg)</b>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

<sup>a</sup>. Времето на инфузия е 30 минути и остава постоянно по време на схемата

### Курполис в комбинация с даратумумаб и дексаметазон

Когато се комбинира с даратумумаб и дексаметазон, Курполис се прилага интравенозно като 30-минутна инфузия в два последователни дни, всяка седмица в продължение на три седмици (дни 1, 2, 8, 9, 15 и 16), последвано от 12-дневен период на почивка (дни 17 до 28), както е показано в таблица 3. Всеки 28-дневен период се счита за един цикъл на лечение.

Курпролис се прилага с начална доза 20 mg/m<sup>2</sup> (максимална доза 44 mg) на ден 1 и 2 от цикъл 1. Ако се понася добре, дозата трябва да се увеличи на ден 8 от цикъл 1 на 56 mg/m<sup>2</sup> (максимална доза 123 mg).

Лечението може да продължи до прогресия на заболяването или до поява на неприемлива токсичност.

Дексаметазон се прилага с доза 20 mg перорално или интравенозно на дни 1, 2, 8, 9, 15 и 16, и с доза 40 mg перорално или интравенозно на ден 22 на всеки 28-дневен цикъл. При пациенти на възраст > 75 години се прилага 20 mg дексаметазон седмично перорално или интравенозно, след първата седмица. Дексаметазон трябва да се прилага от 30 минути до 4 часа преди Курпролис.

Даратумумаб може да се прилага интравенозно или подкожно.

Ако се прилага интравенозно, даратумумаб се прилага с доза 16 mg/kg действително телесно тегло, разделена на дози по 8 mg/kg на дни 1 и 2 от цикъл 1. След това даратумумаб се прилага с доза 16 mg/kg веднъж седмично на дни 8, 15 и 22 от цикъл 1 и на дни 1, 8, 15 и 22 от цикъл 2, след което на всеки 2 седмици за 4 цикъла (цикли 3 до 6) и след това на всеки 4 седмици за оставащите цикли или до прогресия на заболяването.

Като алтернатива даратумумаб може да се прилага подкожно с доза 1 800 mg на дни 1, 8, 15 и 22 от цикъл 1 и на дни 1, 8, 15 и 22 от цикъл 2, след което на всеки 2 седмици за 4 цикъла (цикли 3 до 6) и след това на всеки 4 седмици за оставащите цикли или до прогресия на заболяването.

Вижте кратката характеристика на продукта за даратумумаб за допълнителна информация относно употребата на формата за подкожно приложение.

В дните, когато се прилага повече от едно от тези лекарства, препоръчителният ред на приложение е, както следва: дексаметазон, лекарства преди инфузията за даратумумаб (вж. точка *Съпътстващи лекарствени продукти*), карфилзомиб, даратумумаб и лекарства след инфузията за даратумумаб (вж. точка *Съпътстващи лекарствени продукти*).

Вижте кратката характеристика на продукта за даратумумаб и дексаметазон за допълнителна информация относно приложението.

**Таблица 3. Курпролис в комбинация с дексаметазон и даратумумаб**

	Цикъл 1											
	Седмица 1			Седмица 2			Седмица 3			Седмица 4		
	Ден 1	Ден 2	Дни 3–7	Ден 8	Ден 9	Дни 10–14	Ден 15	Ден 16	Дни 17–21	Ден 22	Ден 23	Дни 24–28
Курпролис (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Дексаметазон (mg) <sup>b</sup>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Даратумумаб (интравенозно <b>ИЛИ</b> подкожно)												
i.v. приложение (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
s.c. приложение (mg)	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-

	Цикъл 2											
	Седмица 1			Седмица 2			Седмица 3			Седмица 4		
	Ден 1	Ден 2	Дни 3-7	Ден 8	Ден 9	Дни 10-14	Ден 15	Ден 16	Дни 17-21	Ден 22	Ден 23	Дни 24-28
Курпролис (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Дексаметазон (mg) <sup>b</sup>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Даратумумаб (интравенозно <b>ИЛИ</b> подкожно)												
i.v. приложение (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
s.c. приложение (mg)	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-	1 800	-	-
	Цикли 3-6											
	Седмица 1			Седмица 2			Седмица 3			Седмица 4		
	Ден 1	Ден 2	Дни 3-7	Ден 8	Ден 9	Дни 10-14	Ден 15	Ден 16	Дни 17-21	Ден 22	Ден 23	Дни 24-28
Курпролис (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Дексаметазон (mg) <sup>b</sup>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Даратумумаб (интравенозно <b>ИЛИ</b> подкожно)												
i.v. приложение (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
s.c. приложение (mg)	1 800	-	-	-	-	-	1 800	-	-	-	-	-
	Цикли 7 и всички следващи цикли											
	Седмица 1			Седмица 2			Седмица 3			Седмица 4		
	Ден 1	Ден 2	Дни 3-7	Ден 8	Ден 9	Дни 10-14	Ден 15	Ден 16	Дни 17-21	Ден 22	Ден 23	Дни 24-28
Курпролис (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Дексаметазон (mg) <sup>b</sup>	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Даратумумаб (интравенозно <b>ИЛИ</b> подкожно)												
i.v. приложение (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
s.c. приложение (mg)	1 800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

<sup>a</sup>. Времето на инфузия е 30 минути и остава постоянно по време на схемата

<sup>b</sup>. При пациенти на възраст > 75, дексаметазон се прилага с доза 20 mg перорално или интравенозно седмично след първата седмица.

#### Съпътстващи лекарствени продукти

Трябва да се обмисли антивирусна профилактика при пациенти, лекувани с Курпролис, за да се намали риска от реактивация на херпес зостер (вж. точка 4.8).

Препоръчва се тромبوпрофилактика при пациенти, лекувани с Курпролис в комбинация с даратумумаб и дексаметазон, с леналидомид и дексаметазон, или с дексаметазон самостоятелно, която трябва да се основава на оценка на подлежащите рискове за пациента и клиничното му състояние. За други съпътстващи лекарствени продукти, които може да са необходими, като напр. профилактика с антиациди, обърнете се към актуалната кратка характеристика на продуктите леналидомид и дексаметазон.

При пациентите, лекувани с Kyprolis в комбинация с даратумумаб и дексаметазон, трябва да се приложат лекарствата преди инфузията с цел намаляване на риска от свързани с инфузията реакции с даратумумаб.

Вижте кратката характеристика на продукта за даратумумаб за допълнителна информация относно едновременно приложение на лекарства, включително лекарства преди и след инфузията.

#### *Хидратация, проследяване на течностите и електролитите*

Необходима е адекватна хидратация преди приложение на дозата в цикъл 1, особено при пациенти с висок риск от синдром на туморен разпад или бъбречна токсичност. Всички пациенти трябва да се наблюдават за признаци на претоварване с течности и изискванията за прием на течности трябва да бъдат съобразени с индивидуалните нужди на пациента. Общият обем на течностите може да се коригира, ако е клинично показано, при пациенти със сърдечна недостатъчност на изходно ниво, или които са изложени на риск от сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Препоръчителната хидратация включва както прием на течности перорално (30 ml/kg/на ден за 48 часа преди ден 1 от цикъл 1), така и приложение на течности интравенозно (250 ml до 500 ml подходящ интравенозен разтвор преди всяка доза в цикъл 1). След приложение на Kyprolis в цикъл 1, допълнително трябва да се приложат 250 ml до 500 ml интравенозни течности, ако е необходимо. Пероралната и/или интравенозна хидратация трябва да продължи в следващите цикли, както е необходимо.

Когато се прилага в комбинация с даратумумаб интравенозно, не е необходима перорална и/или интравенозна хидратация в дните, когато се прилага интравенозно даратумумаб.

Серумните нива на калий трябва да се проследяват месечно или по-често по време на лечението с Kyprolis според клиничните показания и ще зависят от нивата на калий, измерени преди началото на лечението, използваното съпътстващо лечение (напр. лекарствени продукти, за които е известно че увеличават риска от хипокалиемия) и свързаните придружаващи заболявания.

#### *Препоръчителни промени на дозата*

Дозата трябва да се коригира въз основа на токсичността на Kyprolis. Препоръчителните действия и промени на дозата са представени в таблица 4. Намаленията на нивата на дозата са представени в таблица 5.

**Таблица 4. Промени на дозата по време на лечение с Kyprolis**

<b>Хематологична токсичност</b>	<b>Препоръчително действие</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Абсолютен брой на неутрофилите <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math> (вж. точка 4.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Спиране на дозата                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ако се е възстановил до <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>, продължаване при същото ниво на дозата</li> </ul> </li> <li>При следващи спадания до <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math>, да се спазват същите препоръки, както по-горе и да се обмисли намаляване с 1 ниво на дозата при възобновяване на лечението с Kyprolis<sup>a</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Фебрилна неутропения</li> <li>Абсолютен брой на неутрофилите <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math> и орална температура <math>&gt; 38,5^\circ C</math> или две последователни стойности <math>&gt; 38,0^\circ C</math> за 2 часа</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Спиране на дозата</li> <li>Ако абсолютният брой на неутрофилите се възстанови до изходната степен и повишената температура отшуми, възобновяване при същото ниво на дозата</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Брой на тромбоцитите <math>&lt; 10 \times 10^9/l</math> или данни за кървене с тромбоцитопения (вж. точка 4.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Спиране на дозата                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ако се е възстановил до <math>\geq 10 \times 10^9/l</math> и/или кървенето е контролирано, продължаване при същото ниво на дозата</li> </ul> </li> <li>При следващи спадания до <math>&lt; 10 \times 10^9/l</math>, да се спазват същите препоръки, както по-горе и да се обмисли намаляване с 1 ниво на дозата при възобновяване на лечението с Kyprolis<sup>a</sup></li> </ul>
<b>Нехематологична токсичност (бъбречна)</b>	<b>Препоръчително действие</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Серумен креатинин, равен или по-висок от <math>2 \times</math> изходното ниво; или</li> <li>Креатининов клирънс <math>&lt; 15 \text{ ml/min}</math> (или намаляване на креатининовия клирънс до <math>\leq 50\%</math> от изходното ниво) или необходимост от диализа (вж. точка 4.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Спиране на дозата и продължаване на проследяването на бъбречната функция (серумен креатинин или креатининов клирънс)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kyprolis трябва да се възобнови, когато бъбречната функция е възстановена в рамките на 25% от изходното ниво; да се обмисли възобновяване на лечението при намаляване с 1 ниво на дозата<sup>a</sup></li> </ul> </li> <li>При пациенти на диализа, които получават Kyprolis, дозата трябва да се прилага след диализната процедура</li> </ul>
<b>Друга нехематологична токсичност</b>	<b>Препоръчително действие</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Всички други видове нехематологична токсичност степен 3 или 4 (вж. точка 4.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Спиране, докато не отшуми или не се възстанови до изходното ниво</li> <li>Да се обмисли възобновяване на следващото планирано лечение при намаляване с 1 ниво на дозата<sup>a</sup></li> </ul>

<sup>a</sup>. Вижте таблица 5 относно намаляване на нивото на дозата

**Таблица 5. Намаляване на нивото на дозата на Kyprolis**

<b>Схема на лечение</b>	<b>Доза на Kyprolis</b>	<b>Първо намаляване на дозата на Kyprolis</b>	<b>Второ намаляване на дозата на Kyprolis</b>	<b>Трето намаляване на дозата на Kyprolis</b>
Курпролис, леналидомид и дексаметазон	27 mg/m <sup>2</sup>	20 mg/m <sup>2</sup>	15 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>	—
Курпролис и дексаметазон	56 mg/m <sup>2</sup>	45 mg/m <sup>2</sup>	36 mg/m <sup>2</sup>	27 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>
Курпролис, даратумумаб и дексаметазон	56 mg/m <sup>2</sup>	45 mg/m <sup>2</sup>	36 mg/m <sup>2</sup>	27 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>

Забележка: Времето на инфузия на Курпролис остава непроменено по време на намаляването на дозата

<sup>a</sup>. Ако симптомите не отзвучат, прекратете лечението с Курпролис



## Специални популации

### *Бъбречно увреждане*

Пациентите с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане са включени в проучванията с комбинацията Курпролис-дексаметазон, но са били изключени от проучванията с комбинацията Курпролис-леналидомид. Следователно, има ограничени данни за Курпролис в комбинация с леналидомид и дексаметазон при пациенти с креатининов клирънс ( $\text{CrCL} < 50 \text{ ml/min}$ ). Трябва да се има предвид подходящо намаляване на дозата за началната доза на леналидомид при пациенти с бъбречно увреждане на изходно ниво според препоръките в кратката характеристика на продукта леналидомид.

Не се препоръчва корекция на началната доза за Курпролис при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане на изходно ниво, или при пациенти на хронична диализа, въз основа на наличните фармакокинетични данни (вж. точка 5.2). В клиничните изпитвания фаза 3 обаче, честотата на нежеланите събития на остра бъбречна недостатъчност е била по-висока при пациенти с нисък креатининов клирънс на изходно ниво, отколкото при пациенти с по-висок креатининов клирънс на изходно ниво.

Бъбречната функция трябва да се оценява при започване на лечението и да се наблюдава поне веднъж месечно, или в съответствие с приетите ръководства в клиничната практика, особено при пациенти с ниски изходни стойности на креатининовия клирънс ( $\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$ ). Трябва да се извършат подходящи корекции на дозата въз основа на токсичността (вж. таблица 4). Има ограничени данни за ефикасността и безопасността при пациенти с креатининов клирънс  $< 30 \text{ ml/min}$  на изходно ниво.

Тъй като клирънсът при диализа на концентрациите на Курпролис не е изследван, лекарственият продукт трябва да се прилага след диализната процедура.

### *Чернодробно увреждане*

Пациентите с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане са били изключени от проучванията с Курпролис в комбинация с леналидомид и дексаметазон, или дексаметазон самостоятелно.

Фармакокинетиката на Курпролис при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане не е проучена. Не се препоръчва коригиране на началната доза при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане въз основа на наличните фармакокинетични данни. Въпреки това, при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане на изходно ниво се съобщава по-висока честота на отклонения в чернодробната функция, нежелани събития степен  $\geq 3$  и сериозни нежелани събития, в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция (вж. точки 4.4 и 5.2). Чернодробните ензими и билирубинът трябва да се определят при започване на лечението и да се проследяват всеки месец по време на лечението с карфилзомиб, независимо от изходните стойности, и трябва да се извършат подходящи промени на дозата въз основа на токсичността (вж. таблица 4). Необходимо е специално внимание при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане, с оглед на твърде ограничените данни за ефикасност и безопасност при тази популация.

### *Пациенти в старческа възраст*

Като цяло, честотата при участниците на някои нежелани събития (включително сърдечна недостатъчност) в клиничните проучвания е по-висока при пациенти, които са  $\geq 75$ -годишна възраст, в сравнение с пациенти, които са  $< 75$ -годишна възраст (вж. точка 4.4).

## *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Курпролис при педиатрични пациенти не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Курпролис трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия. Дозата 20/27 mg/m<sup>2</sup> се прилага в продължение на 10 минути. Дозата 20/56 mg/m<sup>2</sup> трябва да се приложи в продължение на 30 минути.

Курпролис не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус.

Системата за интравенозно приложение трябва да се промива с нормален разтвор на натриев хлорид или инжекционен разтвор на 5% глюкоза непосредствено преди и след приложение на Курпролис.

Не смесвайте Курпролис със и не го прилагайте като инфузия с други лекарствени продукти.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Жени, които кърмят (вж. точка 4.6).

Тъй като Курпролис се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, вижте техните кратки характеристики на продукта за допълнителни противопоказания.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Тъй като Курпролис се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта на тези други продукти преди започване на лечението с Курпролис. Тъй като леналидомид може да се използва в комбинация с Курпролис, необходимо е да се обърне специално внимание на изследването за бременност при лечение с леналидомид и изискванията за предпазване (вж. точка 4.6).

### Сърдечни нарушения

Има съобщения за новопоявила се или влошена сърдечна недостатъчност (напр. застойна сърдечна недостатъчност, белодробен оток, намалена фракция на изтласкване), миокардна исхемия и инфаркт след приложение на Курпролис. Има съобщения за летален изход, настъпил поради сърдечен арест в рамките на един ден след приложение на Курпролис и летален изход при сърдечна недостатъчност и инфаркт на миокарда. За потенциалните ефекти, свързани с дозата, вижте точка 4.8.

Тъй като е необходима адекватна хидратация преди приложението в цикъл 1, всички пациенти трябва да се наблюдават за признаци на обременяване с течности, особено пациенти с риск от сърдечна недостатъчност. Общият обем течности може да се коригира, както е клинично показано при пациенти с изходна сърдечна недостатъчност, или които са изложени на риск от сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.2).

При поява на сърдечни събития степен 3 или 4, лечението с Курпролис трябва да се спре до пълно възстановяване и да се обмисли дали да се възобнови приложението на Курпролис при намаляване с 1 ниво на дозата въз основа на оценка на съотношението полза/риск (вж. точка 4.2).

Рискът от сърдечна недостатъчност се увеличава при пациенти в старческа възраст ( $\geq 75$  години). Рискът от сърдечна недостатъчност се увеличава и при пациенти от азиатски произход.

Преди започване на лечение се препоръчва цялостна оценка за сърдечносъдови рискови фактори.

Пациентите със сърдечна недостатъчност клас III и IV съгласно Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA), скорошен инфаркт на миокарда и проводни нарушения, които не са контролирани с лекарствени продукти, не са били подходящи за включване в клиничните проучвания. Тези пациенти може да са изложени на по-голям риск от сърдечни усложнения. При пациенти с признаци или симптоми на сърдечна недостатъчност клас III или IV по NYHA, скорошна анамнеза за миокарден инфаркт (през последните 4 месеца) и при пациенти с неконтролирана стенокардия или аритмия, трябва да се извърши цялостна кардиологична оценка преди започване на лечението с Curoplis. Тази оценка трябва да оптимизира състоянието на пациента, с особено внимание към контрола на кръвното налягане и приема на течности. След това пациентите трябва да бъдат лекувани внимателно и да останат под непосредствено наблюдение.

#### Промени в електрокардиограмата

В клиничните изпитвания и в постмаркетингови условия са наблюдавани случаи на удължаване на QT интервала. Има съобщения за случаи на камерна тахикардия при пациенти, които получават Curoplis.

#### Белодробна токсичност

При пациенти, приемащи Curoplis са наблюдавани остър респираторен дистрес синдром (ОРДС), остра респираторна недостатъчност и остра дифузна инфилтративна белодробна болест, като пневмонит и интерстициална белодробна болест. Някои от тези събития са били с летален изход. Необходима е оценка и спиране на лечението с Curoplis до отшумяване на събитията, и обмисляне дали да се възобнови приложението на Curoplis въз основа на оценка на съотношението полза/риск (вж. точка 4.2).

#### Белодробна хипертония

Има съобщения за белодробна хипертония при пациенти, лекувани с Curoplis. Някои от тези събития са били с летален изход. Необходима е оценка, както е подходящо. При поява на белодробна хипертония, лечението с Curoplis трябва да се спре до отшумяване на събитието или възстановяване до изходно ниво и да се обмисли дали да се възобнови приложението на Curoplis въз основа на оценка на съотношението полза/риск (вж. точка 4.2).

#### Диспнея

Диспнея се съобщава често при пациенти, лекувани с Curoplis. Необходима е оценка на диспнеята, за да се изключат сърдечно-белодробни заболявания, включително сърдечна недостатъчност и белодробни синдроми. При поява на диспнея степен 3 и 4, лечението с Curoplis трябва да се спре до отшумяване на събитието или възстановяване до изходно ниво, и да се обмисли дали да се възобнови приложението на Curoplis въз основа на оценка на съотношението полза/риск (вж. точки 4.2 и 4.8).

#### Хипертония

При приложение на Curoplis е наблюдавана хипертония, включително хипертонична криза и хипертонична реакция, изискваща спешно лечение. Някои от тези събития са били с летален изход. Хипертония се съобщава по-често при пациентите, които получават Curoplis в

комбинация с даратумумаб в проучване 20160275. Препоръчва се да се контролира хипертонията преди започване и по време на лечението. Всички пациенти трябва редовно да се изследват за хипертония, докато се лекуват с Kurgolis и да се лекуват, както е необходимо. Ако хипертонията не може да се контролира, дозата на Kurgolis трябва да се намали. В случай на хипертонична криза, лечението с Kurgolis трябва да се спре до отшумяване на събитието или възстановяване до изходно ниво и да се обмисли дали да се възобнови приложението на Kurgolis въз основа на оценка на съотношението полза/риск (вж. точка 4.2).

#### Остра бъбречна недостатъчност

Има съобщения за случаи на остра бъбречна недостатъчност при пациенти, които получават Kurgolis. Някои от тези събития са били с летален изход. Остра бъбречна недостатъчност се съобщава по-често при пациенти с напреднал рецидивиращ и рефрактерен множествен миелом, които получават монотерапия с Kurgolis. В клиничните изпитвания фаза 3 честотата на нежеланите събития на остра бъбречна недостатъчност е по-висока при участници с по-нисък креатининов клирънс на изходно ниво, отколкото при участници с по-висок креатининов клирънс на изходно ниво. Креатининовият клирънс остава стабилен във времето при по-голямата част от пациентите. Бъбречната функция трябва да се наблюдава поне веднъж месечно, или в съответствие с приетите ръководства в клиничната практика, особено при пациенти с ниски изходни стойности на креатининовия клирънс. Дозата трябва да се намали или спре, както е подходящо (вж. точка 4.2).

#### Синдром на туморен разпад

Има съобщения за случаи на синдром на туморен разпад (tumour lysis syndrome, TLS), включително с летален изход, при пациенти, които получават Kurgolis. Пациентите с висок туморен товар трябва да се считат за такива с повишен риск от развитие на TLS. Трябва да се осигури добра хидратация на пациентите преди приложение на Kurgolis в цикъл 1 и в следващите цикли, ако е необходимо (вж. точка 4.2). Трябва да се има предвид приложението на лекарствени продукти за намаляване на пикочната киселина при пациенти с висок риск от развитие на TLS. Данните за TLS трябва да се следят по време на лечението, включително редовно измерване на серумните електролити, и да се овладяват своевременно. Лечението с Kurgolis се спира до отшумяване на TLS (вж. точка 4.2).

#### Инфузионни реакции

Има съобщения за инфузионни реакции, включително животозастрашаващи реакции при пациенти, които получават Kurgolis. Симптомите могат да включват висока температура, втрисане, артралгия, миалгия, зачервяване на лицето, оток на лицето, повръщане, слабост, задух, хипотония, синкоп, брадикардия, стягане в гърдите или стенокардия. Тези реакции може да се наблюдават непосредствено след или до 24 часа от приложението на Kurgolis. За намаляване на честотата и тежестта на реакциите е необходимо да се приложи дексаметазон преди Kurgolis (вж. точка 4.2).

#### Кръвоизлив и тромбоцитопения

Има съобщения за случаи на кръвоизлив (напр. стомашно-чревен, белодробен и вътречерепен кръвоизлив) при пациенти, лекувани с Kurgolis, често свързани с тромбоцитопения. Някои от тези събития са били с летален изход (вж. точка 4.8).

Kurgolis причинява тромбоцитопения, като най-нисък брой на тромбоцитите се наблюдава на ден 8 или ден 15 от всеки 28-дневен цикъл, с възстановяване до изходния брой на тромбоцитите до началото на следващия цикъл (вж. точка 4.8). Броят на тромбоцитите трябва да се следи често по време на лечението с Kurgolis. Дозата трябва да се намали или спре, както е подходящо (вж. точка 4.2).

### Венозни тромбоемболични събития

Съобщавани са случаи на венозни тромбоемболични събития, включително дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия с летален изход при пациенти, които получават Kuproliis.

Пациентите с известни рискови фактори за тромбоемболизъм – включително предшестваща тромбоза – трябва да се наблюдават внимателно. Необходимо е да се предприемат действия за свеждане до минимум на всички променящи се рискови фактори (напр. тютюнопушене, хипертония и хиперлипидемия). Необходимо е внимание при едновременно приложение на други лекарства, които могат да повишат риска от тромбоза (напр. еритропоетични средства или хормонозаместителна терапия). Съветват се пациентите и лекарите да наблюдават за признаци и симптоми на тромбоемболизъм. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако развият симптоми като задух, болка в гърдите, хемоптиза, болка или подуване на ръцете или краката.

Трябва да се обмисли тромбoproфилактика въз основа на индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

### Чернодробна токсичност

Има съобщения за чернодробна недостатъчност, включително случаи с летален изход. Kuproliis може да доведе до повишаване на серумните трансминази (вж. точка 4.8). Дозата трябва да се намали или спре, както е подходящо (вж. точка 4.2). Чернодробните ензими и билирубина трябва да се следят при започване на лечението и всеки месец по време на лечението с карфилзомиб, независимо от изходните стойности.

### Тромботична микроангиопатия

Има съобщения за случаи на тромботична микроангиопатия, включително тромботична тромбоцитопенична пурпура и хемолитично-уремичен синдром (ТПП/ХУС) при пациенти, които получават Kuproliis. Някои от тези събития са били с летален изход. Трябва да се следи за признаци и симптоми на ТПП/ХУС. Ако има съмнения за тази диагноза, Kuproliis трябва да се спре и пациентите да се изследват за възможни ТПП/ХУС. Ако диагнозата ТПП/ХУС е изключена, лечението с Kuproliis може да се възобнови. Безопасността на подновяване на терапията с Kuproliis при пациенти, които са получили ТПП/ХУС не е известна.

### Синдром на постериорна обратима енцефалопатия

Има съобщения за синдром на постериорна обратима енцефалопатия (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) при пациенти, които получават Kuproliis. PRES, наричан по-рано синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS), е рядко неврологично нарушение, което може да се прояви с гърчове, главоболие, сънливост, объркване, слепота, нарушено съзнание и други зрителни и неврологични нарушения, придружени с хипертония, а диагнозата се потвърждава с образно изследване на нервната система. Kuproliis трябва да се спре, ако има подозрения за PRES. Безопасността на подновяване на терапията с Kuproliis при пациенти, които са имали PRES не е известна.

### Реактивация на вируса на хепатит В (HBV)

Има съобщения за случаи на реактивация на вируса на хепатит В (HBV) при пациенти, които получават карфилзомиб.

Всички пациенти трябва да преминат скрининг за HBV преди започване на лечението с карфилзомиб. При пациентите с положителни серологични изследвания за HBV трябва да се обмисли профилактика с антивирусни средства. Те трябва да се проследяват за клинични и лабораторни признаци на реактивация на HBV по време на и след края на лечението. Трябва да

се направят консултации със специалисти в лечението на НВV, според необходимостта. Безопасността на възобновяването на карфилзомиб, след адекватно контролиране на реактивацията на НВV, не е известна. Следователно, възобновяването на лечението трябва да се обсъди със специалисти в лечението на НВV.

#### Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

Има съобщения за случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) при пациенти с предходна или съпътстваща имunosупресивна терапия, получаващи карфилзомиб.

Пациентите, получаващи карфилзомиб, трябва да се проследяват за нови или влошаващи се неврологични, когнитивни или поведенчески признаци и симптоми на ПМЛ като част от диференциалната диагноза на нарушения на ЦНС.

При съмнения за ПМЛ, последващото приложение трябва да бъде временно преустановено, докато се изключи ПМЛ от специалист чрез подходящо диагностично изследване. Ако бъде потвърдена ПМЛ, карфилзомиб трябва да се прекрати.

#### Контрацепция

Жените с детероден потенциал (и/или техните партньори) трябва да използват ефективни мерки за контрацепция по време на и за един месец след лечението. Пациентите от мъжки пол трябва да използват ефективни мерки за контрацепция по време на и в продължение на 3 месеца след лечението, ако партньорката им е бременна или е с детероден потенциал и не използва ефективна контрацепция (вж. точка 4.6). Карфилзомиб може да намали ефикасността на пероралните контрацептиви (вж. точка 4.5).

#### Съдържание на натрий

##### *Kuprolis 10 mg прах за инфузионен разтвор*

Този лекарствен продукт съдържа 37 mg натрий на флакон 10 mg, които са еквивалентни на 1,9% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен според СЗО.

##### *Kuprolis 30 mg прах за инфузионен разтвор*

Този лекарствен продукт съдържа 109 mg натрий на флакон 30 mg, които са еквивалентни на 5,5% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен според СЗО.

##### *Kuprolis 60 mg прах за инфузионен разтвор*

Този лекарствен продукт съдържа 216 mg натрий на флакон 60 mg, които са еквивалентни на 11% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен според СЗО.

#### Съдържание на циклодекстрин

##### *Kuprolis 10 mg прах за инфузионен разтвор*

Този лекарствен продукт съдържа 500 mg циклодекстрин (сулфобутилбетадекс натрий) на флакон 10 mg, които са еквивалентни на 88 mg/kg за възрастен с тегло 70 kg.

##### *Kuprolis 30 mg прах за инфузионен разтвор*

Този лекарствен продукт съдържа 1 500 mg циклодекстрин (сулфобутилбетадекс натрий) на флакон 30 mg, които са еквивалентни на 88 mg/kg за възрастен с тегло 70 kg.

##### *Kuprolis 60 mg прах за инфузионен разтвор*

Този лекарствен продукт съдържа 3 000 mg циклодекстрин (сулфобутилбетадекс натрий) на флакон 60 mg, които са еквивалентни на 88 mg/kg за възрастен с тегло 70 kg.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Карфилзомиб се метаболизира главно чрез активността на пептидаза и епоксид хидролаза, в резултат на което е малко вероятно фармакокинетичният профил на карфилзомиб да се повлияе от едновременно приложение на цитохром P450 инхибитори и индуктори.

*In vitro* проучванията показват, че карфилзомиб не индуцира CYP3A4 при хора в култивирани човешки хепатоцити. Едно клинично проучване с използване на перорален мидазолам като CYP3A проба, проведено с карфилзомиб с доза 27 mg/m<sup>2</sup> (2-до 10-минутна инфузия) показва, че фармакокинетиката на мидазолам не се повлиява от едновременно приложение на карфилзомиб, което показва, че не се очаква карфилзомиб да инхибира метаболизма на субстрати на CYP3A4/5 и не е индуктор на CYP3A4 при хора. Не е провеждано клинично проучване с доза 56 mg/m<sup>2</sup>. Въпреки това, не е известно дали карфилзомиб е индуктор на CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2B6 в терапевтични концентрации. Трябва да се внимава, когато карфилзомиб се комбинира с лекарствени продукти, които са субстрати на тези ензими, като перорални контрацептиви. Трябва да се вземат ефективни мерки за предпазване от бременност (вж. точка 4.6, а също и актуалната кратка характеристика на продукта леналидомид), трябва да се използва алтернативен метод за ефективна контрацепция, ако пациентката употребява перорални контрацептиви.

Карфилзомиб не инхибира CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2D6 *in vitro* и следователно не се очаква да повлияе експозицията на лекарствени продукти, които са субстрати на тези ензими, в резултат на инхибирането.

Карфилзомиб е субстрат на P-гликопротеин (P-gp), но не е субстрат на BCRP. Въпреки това, като се има предвид че Kuprolis се прилага интравенозно и се метаболизира екстензивно, малко вероятно е фармакокинетичният профил на карфилзомиб да се повлияе от P-gp или BCRP инхибитори или индуктори. *In vitro*, при концентрации (3 μM) по-ниски от тези, които се очакват в терапевтични дози, карфилзомиб инхибира ефлуксияния транспорт на дигоксин, субстрат на P-gp, с 25%. Трябва да се внимава, когато карфилзомиб се комбинира със субстрати на P-gp (например дигоксин, колхицин).

*In vitro*, карфилзомиб инхибира OATP1B1 при IC<sub>50</sub> = 2,01 μM, но не е известно дали карфилзомиб може или не може да инхибира другите транспортери OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 и BSEP на системно ниво. Карфилзомиб не инхибира човешкия UGT2B7, но инхибира човешкия UGT1A1 при IC<sub>50</sub> от порядъка на 5,5 μM. Въпреки това, като се има предвид бързото елиминиране на карфилзомиб, особено бързото намаляване на системната концентрация 5 минути след края на инфузията, рискът от клинично значими взаимодействия със субстрати на OATP1B1 и UGT1A1 вероятно е нисък.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Пациентките с детероден потенциал, лекувани с Kuprolis, (и/или техните партньори) трябва да използват ефективни мерки за контрацепция по време на и за един месец след лечението.

Не може да се изключи, че ефикасността на пероралните контрацептиви може да бъде намалена по време на лечението с карфилзомиб (вж. точка 4.5). Освен това, поради повишен риск от венозни тромбоемболични събития, свързани с карфилзомиб, жените трябва да избягват употребата на хормонални контрацептиви, които са свързани с риск от тромбоза по време на лечението с карфилзомиб (вж. точки 4.4 и 4.8). Ако пациентката в момента използва перорални контрацептиви или хормонален метод за контрацепция, който е свързан с риск от тромбоза, пациентката трябва да премине към алтернативен метод за ефективна контрацепция.

Пациентите от мъжки пол трябва да използват ефективни мерки за контрацепция по време на и в продължение на 3 месеца след лечението, ако партньорката им е бременна или е с детероден потенциал и не използва ефективна контрацепция.

### Бременност

Няма данни от употребата на карфилзомиб при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Въз основа на механизма му на действие и находките при животни, Курпролис може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага при бременни жени. Курпролис не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за фетуса. Ако Курпролис се използва по време на бременност, или ако пациентката забременее, докато приема този лекарствен продукт, тя трябва да бъде уведомена за потенциалния риск за фетуса.

Леналидомид е структурно сходен с талидомид. Талидомид е известно тератогенно активно вещество при хора, което причинява тежки животозастрашаващи вродени дефекти. Ако леналидомид се приема по време на бременност, може да се очаква тератогенен ефект на леналидомид при хора. Условието на Програмата за предпазване от бременност за леналидомид трябва да бъдат изпълнени за всички пациенти, освен ако няма сигурни доказателства, че пациентката не е с детероден потенциал. Моля, обърнете се към актуалната кратка характеристика на леналидомид.

### Кърмене

Не е известно дали карфилзомиб или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Въз основа на фармакологичните му свойства, не може да се изключи риск за детето на естествено хранене. Следователно, като предпазна мярка кърменето е противопоказано по време на и за най-малко 2 дни след лечение с Курпролис.

### Фертилитет

Не са провеждани проучвания върху фертилитета при животни (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Курпролис повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

В клиничните проучвания са наблюдавани умора, замаяност, прималяване, замъглено зрение, сомнолентност и/или спадане на кръвното налягане. Пациентите, лекувани с Курпролис трябва да бъдат съветвани да не шофират или работят с машини, в случай че получат някои от тези симптоми.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Сериозните нежелани реакции, които може да се появят по време на лечението с Курпролис, включват: сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, сърдечен арест, миокардна исхемия, интерстициална белодробна болест, пневмонит, остър респираторен дистрес синдром, остра респираторна недостатъчност, белодробна хипертония, диспнея, хипертония, включително хипертонични кризи, остро бъбречно увреждане, синдром на туморен разпад, реакция, свързана с инфузията, стомашно-чревен кръвоизлив, вътречерепен кръвоизлив, белодробен кръвоизлив, тромбоцитопения, чернодробна недостатъчност, реактивация на вируса на хепатит В, PRES, тромбоцитна микроангиопатия и ТТП/ХУС. В клиничните изпитвания с Курпролис, сърдечна



токсичност и диспнея обикновено настъпват в началото на курса на лечение с Kyprolis (вж. точка 4.4). Най-честите нежелани реакции (настъпващи при > 20% от участниците) са: анемия, умора, тромбоцитопения, гадене, диария, пирексия, диспнея, инфекция на дихателните пътища, кашлица и неутропения.

След начална доза карфилзомиб 20 mg/m<sup>2</sup>, дозата е повишена до 27 mg/m<sup>2</sup> в проучване PX-171-009 и до 56 mg/m<sup>2</sup> в проучване 2011-003 (вж. точка 5.1). Кръстосано проучване за сравнение на нежеланите реакции, настъпили в рамото на Kyprolis и дексаметазон (Kd) на проучване 2011-003, спрямо рамото на Kyprolis, леналидомид и дексаметазон (KRd) на проучване PX-171-009 предполага, че може да има потенциална връзка с дозата за следните нежелани реакции: сърдечна недостатъчност (Kd 8,2%, KRd 6,4%), диспнея (Kd 30,9%, KRd 22,7%), хипертония (Kd 25,9%, KRd 15,8%), и белодробна хипертония (Kd 1,3%, KRd 0,8%).

В проучване 20160275 (вж. точка 5.1), в което приложението на Kyprolis в комбинация с даратумумаб и дексаметазон (KdD) е сравнено с Kyprolis в комбинация с дексаметазон (Kd), са възникнали смъртни случаи, дължащи се на нежелани събития в рамките на 30 дни от последната доза на което и да е от изпитваните лечения при 10% от пациентите в рамото с KdD, в сравнение с 5% от пациентите в рамото с Kd. Най-честата причина за смърт при пациентите в двете рамена (KdD спрямо Kd) са инфекции (5% спрямо 3%). Рискът от възникващи по време на лечението нежелани събития с летален изход е по-висок при участниците на възраст ≥ 65 години. Сериозни нежелани събития се съобщават при 56% от пациентите в рамото на KdD и 46% от пациентите в рамото на Kd. Най-честите сериозни нежелани събития, съобщени в рамото на KdD, в сравнение с рамото на Kd, са анемия (2% спрямо 1%), диария (2% спрямо 0%), пирексия (4% спрямо 2%), пневмония (12% спрямо 9%), грип (4% спрямо 1%), сепсис (4% спрямо 1%) и бронхит (2% спрямо 0%).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са представени по-долу по системо-органен клас и категория по честота (вж. таблица 6). Категориите по честота се определят от действителната честота, съобщена за всяка нежелана реакция в набор данни от сборни клинични изпитвания (n = 3 878). Във всеки системо-органен клас и категория по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 6. Табличен списък на нежеланите реакции**

Системоорганен клас по MedDRA	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Инфекции и инфестации	Пневмония Инфекция на дихателните пътища	Сепсис Белодробна инфекция Грип Херпес зостер* Инфекция на пикочните пътища Бронхит Гастроентерит Вирусна инфекция Назофарингит Ринит	Колит, причинен от <i>Clostridium difficile</i> Цитомегалвирусна инфекция Реактивация на вируса на хепатит В	
Нарушения на имунната система			Свърхчувствителност към лекарството	

Системоорганен клас по MedDRA	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения Неутропения Анемия Лимфопения Левкопения	Фебрилна неутропения	ХУС ТПП	Тромботична микроангиопатия
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия Намален апетит	Дехидратация Хиперкалиемия Хипомагниемия Хипонатриемия Хиперкалциемия Хипокалциемия Хипофосфатемия Хиперурикемия Хипоалбуминемия Хипергликемия	Синдром на туморен разпад	
Психични нарушения	Безсъние	Тревожност Състояние на обърканост		
Нарушения на нервната система	Замаяност Периферна невропатия Главоболие	Парестезия Хипоестезия	Вътречерепен кръвоизлив Мозъчносъдов инцидент PRES	
Нарушения на очите		Катаракта Замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта		Тинитус		
Сърдечни нарушения		Сърдечна недостатъчност Инфаркт на миокарда Предсърдно мъждане Тахикардия Намалена фракция на изтласкване Сърцебиене	Сърдечен арест Кардиомиопатия Миокардна исхемия Перикардит Перикарден излив Камерна тахикардия	
Съдови нарушения	Хипертония	Дълбока венозна тромбоза Хипотония Зачервяване на лицето	Хипертонична криза Кръвоизлив	Хипертония, изискваща спешно лечение
Респираторни, гръдни и медиастинални усложнения	Диспнея Кашлица	Белодробен емболизъм Белодробен оток Епистаксис Орофарингеална болка Дисфония Хрипове Белодробна хипертония	ОРДС Остра респираторна недостатъчност Белодробен кръвоизлив Интерстициална белодробна болест Пневмонит	

Системоорганен клас по MedDRA	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане Диария Запек Коремна болка Гадене	Стомашно-чревен кръвоизлив Диспепсия Зъбобол	Стомашно-чревна перфорация Остър панкреатит	
Хепатобилиарни нарушения		Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена гама-глутамил-трансфераза Хипербилирубинемия	Чернодробна недостатъчност Холестаза	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Сърбеж Еритема Хиперхидроза		Ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба Артралгия Болка в крайниците Мускулни спазми	Мускулно-скелетна болка Мускулно-скелетна гръдна болка Болка в костите Миалгия Мускулна слабост		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Повишен креатинин в кръвта	Остро бъбречно увреждане Бъбречна недостатъчност Бъбречно увреждане Намален креатининов бъбречен клирънс		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия Периферен оток Астения Умора Втрисане	Болка в гърдите Болка Реакции на мястото на инфузия Грипоподобно заболяване Неразположение	Синдром на мултиорганна дисфункция	
Изследвания		Повишен с-реактивен протеин Повишена пикочна киселина в кръвта		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция, свързана с инфузията		

\* Честотата е изчислена въз основа на данни от клинични проучвания, при които повечето пациенти са използвали профилактика.

## Описание на избрани нежелани реакции

### *Сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и миокардна исхемия*

В клиничните изпитвания с Kuprolis, сърдечна недостатъчност е съобщена при около 5% от участниците (около 3% от участниците са имали събития степен  $\geq 3$ ), инфаркт на миокарда е съобщен при около 1% от участниците (около 1% от участниците са имали събития степен  $\geq 3$ ) и миокардна исхемия е съобщена при  $< 1\%$  от участниците ( $< 1\%$  от участниците са имали събития степен  $\geq 3$ ). Тези събития обикновено настъпват в началото на курса на лечение с Kuprolis ( $< 5$  цикъла).

В проучване 20160275 общата честота на сърдечни нарушения (всякакви и всички степени събития) в подгрупата пациенти със съдови нарушения на изходно ниво или хипертония на изходно ниво е, съответно, 29,9% спрямо 19,8% (KdD спрямо Kd) и 30,6% спрямо 18,1%. За леталните сърдечни събития честотата е съответно 1,9% спрямо 0,0% (KdD спрямо Kd) и 1,5% спрямо 0,0%. Нито един вид сърдечно събитие не отчита съобщената разлика между рамената на KdD спрямо Kd в подгрупите пациенти със съдови нарушения на изходно ниво или хипертония на изходно ниво.

За клиничното лечение на сърдечните нарушения по време на лечението с Kuprolis вижте точка 4.4.

### *Диспнея*

Диспнея се съобщава при приблизително 24% от участниците в клиничните изпитвания с Kuprolis. По-голямата част от нежеланите реакции на диспнея са несериозни ( $< 5\%$  от участниците са имали събития степен  $\geq 3$ ), отшумяват, рядко водят до прекратяване на лечението и са имали ранно начало в хода на изпитването ( $< 3$  цикъла). За клиничното лечение на случаите на диспнея по време на лечението с Kuprolis вижте точка 4.4.

### *Хипертония, включително хипертонични кризи*

Наблюдавани са хипертонични кризи (хипертония, налагаща спешно или неотложно лечение) след приложение на Kuprolis. Някои от тези събития са били с летален изход. В клиничните изпитвания, нежелани събития на хипертония са настъпили при приблизително 21% от участниците и 8% от участниците са имали събития на хипертония степен  $\geq 3$ , но хипертонични кризи са настъпили при  $< 0,5\%$  от участниците. Честотата на нежеланите събития на хипертония е сходна при тези с или без предшестваща медицинска анамнеза за хипертония. За клиничното лечение на хипертонията по време на лечението с Kuprolis вижте точка 4.4.

### *Тромбоцитопения*

Съобщава се тромбоцитопения при приблизително 33% от участниците в клиничните изпитвания с Kuprolis и около 20% от участниците са имали събития степен  $\geq 3$ . В проучване 20160275 честотата на венозна тромбоцитопения степен  $\geq 3$  е 24,4% в рамото на KdD и 16,3% в рамото на Kd. Kuprolis причинява тромбоцитопения посредством инхибиране на образуването на тромбоцити от мегакариоцитите, което води до класическа циклична тромбоцитопения с най-ниски стойности на тромбоцитите, настъпващи на ден 8 или 15 от всеки 28-дневен цикъл, и обикновено са свързани с възстановяване до изходното ниво до началото на следващия цикъл. За клиничното лечение на тромбоцитопенията по време на лечението с Kuprolis вижте точка 4.4.

### *Венозни тромбоемболични събития*

Съобщени са случаи на венозни тромбоемболични събития, включително дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия с летален изход при пациенти, които получават Kuprolis (вж. точка 4.4). Общата честота на венозни тромбоемболични събития е по-висока в рамената на

Курпролис в три проучвания фаза 3. В проучване PX-171-009, честотата на венозни тромбоемболични събития е 15,6% в рамото на KRd и 9,0% в рамото на Rd. Венозни тромбоемболични събития степен  $\geq 3$  са съобщени при 5,6% от пациентите в рамото на KRd и 3,9% от пациентите в рамото на Rd. В проучване 2011-003, честотата на венозни тромбоемболични събития е 12,5% в рамото на Kd и 3,3% в рамото на бортезомиб плюс дексаметазон (Vd). Венозни тромбоемболични събития степен  $\geq 3$  са съобщени при 3,5% от пациентите в рамото на Kd и 1,8% от пациентите в рамото на Vd. В проучване 20160275 честотата на венозни тромбоемболични събития е 6,2% в рамото на KdD и 11,1% в рамото на Kd. Венозни тромбоемболични събития степен  $\geq 3$  са съобщени при 1,9% от пациентите в рамото на KdD и 6,5% от пациентите в рамото на Kd.

#### *Чернодробна недостатъчност*

Съобщени са случаи на чернодробна недостатъчност, включително с летален изход при  $< 1\%$  от участниците в клиничните изпитвания с Курпролис. За клиничното лечение на чернодробната токсичност по време на лечението с Курпролис вижте точка 4.4.

#### *Периферна невропатия*

В рандомизирано, открито многоцентрово проучване при пациенти, получаващи Курпролис 20/56 mg/m<sup>2</sup>, приложен чрез инфузия за 30 минути в комбинация с дексаметазон (Kd, n = 464) спрямо бортезомиб плюс дексаметазон (Vd, n = 465), случаи на периферна невропатия степен 2 и по-висока са съобщени при 7% от пациентите с рецидивирал множествен миелом в рамото на Kd, в сравнение с 35% в рамото на Vd по време на предварително планирания анализ на OS. В проучване 20160275 случаи на степен 2 и по-висока периферна невропатия са съобщени при 10,1% от пациентите с рецидивирал множествен миелом в рамото на KdD в сравнение с 3,9% в рамото на Kd.

#### *Реакция, свързана с инфузията*

В проучване 20160275 има по-висок риск от реакция, свързана с инфузията, когато карфилзомиб се прилага с даратумумаб.

#### *Инфекции на дихателните пътища*

В проучване 20160275 инфекции на дихателните пътища, съобщени като сериозни нежелани реакции, се наблюдават във всяка терапевтична група (27,6% в рамото на KdD и 15,0% в рамото на Kd). В проучване 20160275 пневмония, съобщена като сериозна нежелана реакция, се наблюдава във всяка терапевтична група (15,3% в рамото на KdD и 9,8% в рамото на Kd). 1,3% и 0% събития са с летален изход съответно в рамената на KdD и Kd.

#### *Вторични първични злокачествени заболявания*

В проучване 20160275 вторични първични злокачествени заболявания се съобщават във всяка терапевтична група (1,9% в рамото на KdD и 1,3% в рамото на Kd).

#### *Опортюнистични инфекции*

В проучване 20160275 опортюнистични инфекции се съобщават във всяка терапевтична група (9,4% в рамото на KdD и 3,9% в рамото на Kd). Опортюнистичните инфекции, наблюдавани при  $\geq 1\%$  от участниците в рамото на KdD, включват херпес зостер, орална кандидиоза, орален херпес и херпес симплекс.

#### *Реактивация на хепатит В*

В проучване 20160275 честотата на реактивация на хепатит В е 0,6% в рамото на KdD, спрямо 0% в рамото на Kd.

## Други специални популации

### *Пациенти в старческа възраст*

Като цяло, честотата при участниците на някои нежелани събития (включително сърдечни аритмии, сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4), диспнея, левкопения и тромбоцитопения) в клиничните проучвания с Kurlolis е по-висока при пациентите на възраст  $\geq 75$  години, в сравнение с пациентите на възраст  $< 75$  години.

В проучване 20160275 47% от 308 пациенти, които получават KdD 20/56 mg/m<sup>2</sup> два пъти седмично, са на възраст  $\geq 65$  години. В рамките на KdD в проучването, нежелани събития с летален изход, възникващи по време на лечението, се наблюдават при 6% от пациентите на възраст  $< 65$  години и при 14% от пациентите на възраст  $\geq 65$  години. В рамките на Kd, тези събития се наблюдават при 8% от пациентите на възраст  $< 65$  години и при 3% от пациентите на възраст  $\geq 65$  години.

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Засега няма достатъчно информация, за да се направят заключения относно безопасността на дози, по-високи от тези, оценявани в клиничните изпитвания. След погрешно приложена доза от 200 mg Kurlolis е съобщено за остра поява на втрисане, хипотония, бъбречна недостатъчност, тромбоцитопения и лимфопения.

Няма известен специфичен антидот при предозиране на карфилзомиб. В случай на предозиране, пациентът трябва да се наблюдава, по-специално за нежелани реакции към Kurlolis, изброени в точка 4.8.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XG02

### Механизъм на действие

Карфилзомиб е тетрапептиден епоксикетон протеазомен инхибитор, който се свързва селективно и необратимо с N-терминалните, съдържащи треонин активни места на 20S протеазомата, протеолитичната ядрена част в 26S протеазомата и притежава малка или никаква активност спрямо други класове протеази. Карфилзомиб има антипролиферативни и проапоптозни свойства в предклинични модели на хематологични тумори. При животни, карфилзомиб инхибира протеазомната активност в кръвта и тъканите и забавя туморния растеж в модели на множествен миелом. *In vitro* е установено, че карфилзомиб притежава минимална невротоксичност и минимална реакция към непротеазомни протеази.

## Фармакодинамични ефекти

Интравенозното приложение на карфилзомиб води до супресия на протеазомната химотрипсин-подобна (СТ-L) активност при измерване в кръвта 1 час след първата доза. Дозите от порядъка на  $\geq 15 \text{ mg/m}^2$  постоянно индуцират ( $\geq 80\%$ ) инхибиране на СТ-L активност на протеазомата. Освен това, приложението на карфилзомиб води до инхибиране на субединиците латентен мембранен протеин 2 (latent membrane protein 2, LMP2) и мултикаталитичен ендопептидаза подобен комплекс 1 (multicatalytic endopeptidase complex-like 1, MECL1) на имунопротеазомата в границите съответно от 26% до 32% и от 41% до 49%, при  $20 \text{ mg/m}^2$ . Протеазомното инхибиране се поддържа в продължение на  $\geq 48$  часа след първата доза карфилзомиб за всяка седмица на приложение. Комбинираното приложение с леналидомид и дексаметазон не повлиява протеазомното инхибиране.

При по-високата доза  $56 \text{ mg/m}^2$  се наблюдава не само по-голямо инхибиране на СТ-L субединиците ( $\geq 90\%$ ), в сравнение с това при доза от 15 до  $20 \text{ mg/m}^2$ , но също така и по-голямо инхибиране на други протеазомни субединици (LMP7, MECL1, and LMP2). Наблюдава се приблизително 8%, 23% и 34% повишаване на инхибирането на LMP7, MECL1, и LMP2 субединиците, съответно при доза  $56 \text{ mg/m}^2$ , в сравнение с това при доза от 15 до  $20 \text{ mg/m}^2$ . Подобно протеазомно инхибиране от карфилзомиб е постигнато с инфузии на 2 дозови нива ( $20$  и  $36 \text{ mg/m}^2$ ), в продължение на от 2 до 10 минути и 30 минути, при които е проведено изпитването.

## Клинична ефикасност и безопасност

*Курполис в комбинация с леналидомид и дексаметазон за лечение на пациенти с рецидивирал множествен миелом – проучване PX-171-009 (ASPIRE)*

Безопасността и ефикасността на Курполис са оценени в рандомизирано, открито, многоцентрово проучване при 792 пациенти с рецидивирал множествен миелом, което оценява комбинацията от Курполис с леналидомид и дексаметазон в сравнение с леналидомид и дексаметазон самостоятелно, рандомизирани 1:1.

Това проучване оценява Курполис при начална доза  $20 \text{ mg/m}^2$ , която е увеличена до  $27 \text{ mg/m}^2$  на цикъл 1, ден 8, приложена два пъти седмично за 3 от 4 седмици като 10-минутна инфузия. Лечението с Курполис е прилагано за не повече от 18 цикъла, освен ако не е прекратено преждевременно поради прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Приложението на леналидомид и дексаметазон може да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Пациентите, които са имали следните състояния, са били изключени от проучването: стойности на креатининовия клирънс  $< 50 \text{ ml/min}$ , застойна сърдечна недостатъчност степен III до IV по NYHA, или инфаркт на миокарда през последните 4 месеца, прогресия на заболяването по време на лечение със схема, съдържаща бортезомиб, или прогресия през първите 3 месеца от началото на лечението с леналидомид и дексаметазон, или прогресия по всяко време в хода на лечението с леналидомид и дексаметазон, ако това е най-новата линия на лечение на участника. Критериите за включване в проучването допускат да бъде включена малка подгрупа пациенти с миелом, рефрактерен на бортезомиб ( $n = 118$ ) или леналидомид ( $n = 57$ ). Включените участници са определени като рефрактерни на терапията, ако са изпълнени някои от следните 3 критерия: неотговарящи ( $<$  минимален отговор) към някоя от схемите; прогресия по време на някоя от схемите, или прогресия в рамките на 60 дни от приключване на схемата. Това проучване не оценява съотношението полза/риск при по-широката популация с рефрактерно заболяване.

Статусът на заболяването и други изходни характеристики са добре балансирани между двете рамена на лечение, включително възраст (64 години, граници 31-91 години), пол (56% мъже), функционален статус по ECOG (48% с функционален статус 1), генетични мутации с висок риск, състоящи се от генетични подтипове t(4;14), t(14;16), или делеция на 17p при  $\geq 60\%$  от

плазмените клетки (13%), генетични мутации с неизвестен риск, които включват участници с несъбрани или неанализирани резултати (47%) и изходен ISS стадий III на заболяването (20%). Участниците са получили от 1 до 3 предходни линии на лечение (медиана 2), включително предшестващо лечение с бортезомиб (66%), талидомид (44%) и леналидомид (20%).

Резултатите от проучване PX-171-009 са обобщени в таблица 7 и фигура 1 и фигура 2.

**Таблица 7. Обобщение на анализа на ефикасността при рецидивирал множествен миелом проучване PX-171-009**

	<b>KRd комбинирана терапия</b>	
	<b>KRd рамо<sup>a</sup></b> (N = 396)	<b>Rd рамо<sup>a</sup></b> (N = 396)
PFS медиана месеци (95% CI)	26,3 (23,3, 30,5)	17,6 (15,0, 20,6)
HR (95% CI); едностранна р-стойност <sup>б</sup>	0,69 (0,57, 0,83); < 0,0001	
OS медиана месеци (95% CI)	48,3 (42,4, 52,8)	40,4 (33,6, 44,4)
HR (95% CI); едностранна р-стойност <sup>б</sup>	0,79 (0,67, 0,95); 0,0045	
ORR, n (%)	345 (87,1)	264 (66,7)
sCR	56 (14,1)	17 (4,3)
CR	70 (17,7)	20 (5,1)
VGPR	151 (38,1)	123 (31,1)
PR	68 (17,2)	104 (26,3)
95% CI за ORR	83,4, 90,3	61,8, 71,3
едностранна р-стойност	< 0,0001	

KRd = Курпролис, леналидомид и дексаметазон; Rd = леналидомид и дексаметазон; PFS = преживяемост без прогресия; HR = коефициент на риск; CI = доверителен интервал; OS = обща преживяемост; ORR = степен на общо повлияване; sCR = неоспорим пълен отговор; CR = пълен отговор; VGPR = много добър частичен отговор; PR = частичен отговор; IMWG = Международна работна група по миелом; EBMT = Европейско дружество по костно-мозъчна трансплантация

<sup>a</sup>. Както е определено от Независима комисия за преглед на резултатите с използване на стандартните критерии за обективен отговор на IMWG/EBMT.

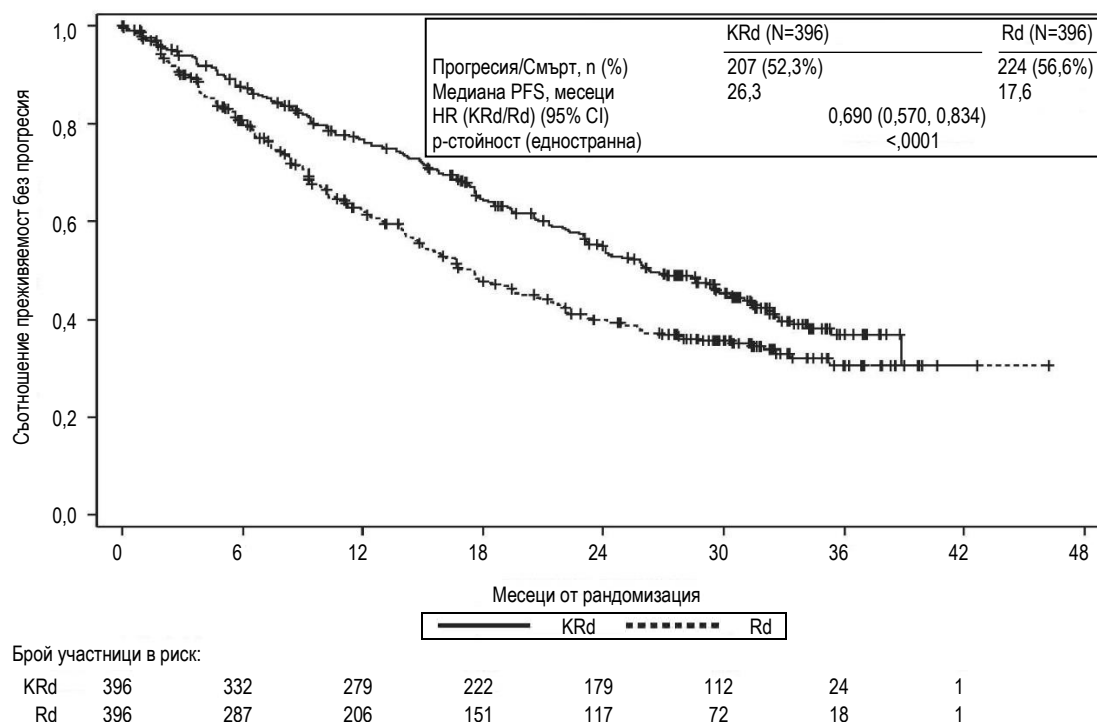
<sup>б</sup>. Статистически значимо.

Пациентите в рамото на Курпролис, леналидомид и дексаметазон (KRd) показват подобрена преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS), в сравнение с тези в рамото на леналидомид и дексаметазон (Rd) (HR = 0,69, с едностранна р-стойност < 0,0001), което представлява 45% подобрение на PFS или 31% намаление на риска от събитие, както е определено от Независима комисия за преглед на резултатите (Independent Review Committee, IRC) с помощта на стандартните критерии за обективен отговор на Международната работна група по миелом (International Myeloma Working Group, IMWG)/Европейската група по костно-мозъчна трансплантация (European Blood and Marrow Transplantation, EBMT).

Ползата на KRd по отношение на PFS е наблюдавана постоянно във всички подгрупи, включително пациенти  $\geq 75$ -годишна възраст (n = 96), пациенти с генетични мутации с висок риск (n = 100) или неизвестен риск (n = 375) и пациенти с изходни стойности на креатининовия клирънс 30 - < 50 ml/min (n = 56).



**Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier на преживяемостта без прогресия при рецидивирал множествен миелом<sup>a</sup>**



GRH0154BG v2

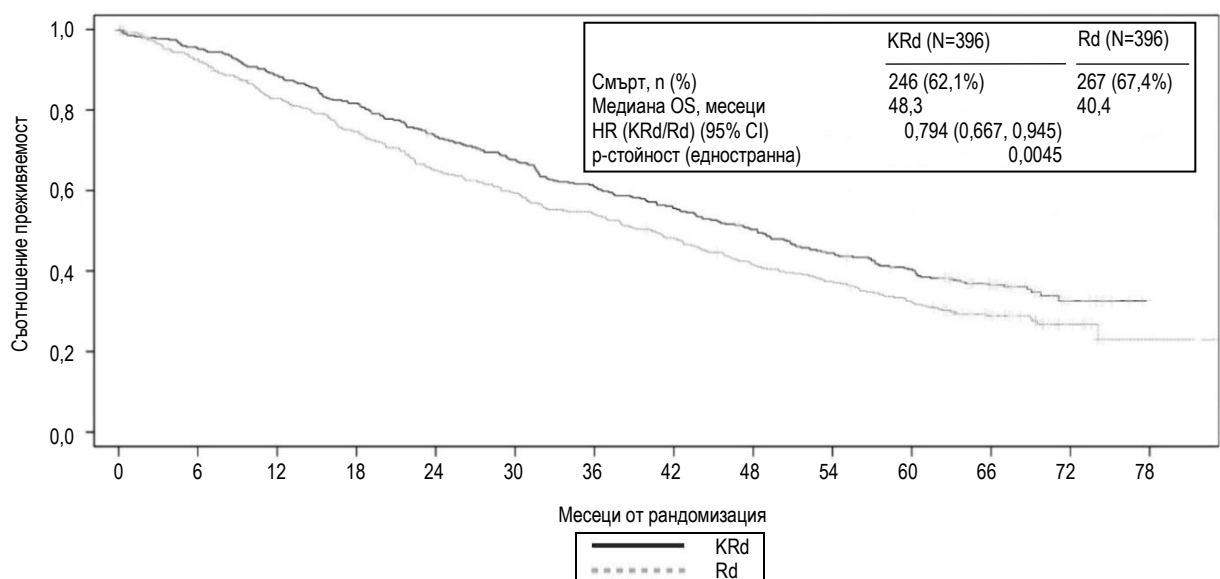
KRd = Курпролис, леналидомид и дексаметазон; Rd = леналидомид, дексаметазон; PFS = преживяемост без прогресия; HR = коефициент на риск; CI = доверителен интервал; IMWG = Международна работна група по миелом; EBMT = Европейска група по костно-мозъчна трансплантация

Забележка: Резултатите по отношение на отговора и PD са определени с помощта на стандартните критерии за обективен отговор на IMWG/EBMT

<sup>a</sup>. Проучване PX-171-009

Проведен е предварително планиран анализ на обща преживяемост (OS) след 246 смъртни случаи в рамото на KRd и 267 смъртни случаи в рамото на Rd. Медианата на времето за проследяване е приблизително 67 месеца. Статистически значимо предимство в OS се наблюдава при пациентите в рамото на KRd, в сравнение с пациентите в рамото на Rd. Пациентите в рамото на KRd имат 21% намален риск от смърт, в сравнение с тези в рамото на Rd (HR = 0,79; 95% CI: 0,67, 0,95; p-стойност = 0,0045). Медианата на OS се подобрява до 7,9 месеца при пациентите в рамото на KRd, в сравнение с тези в рамото на Rd (вж. таблица 7 и фигура 2).

**Фигура 2. Криви на Kaplan-Meier на обща преживяемост при рецидивирал множествен миелом<sup>a</sup>**



Брой участници в риск:		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
KRd	396	369	343	316	282	259	232	211	190	166	149	88	22	0	
Rd	396	356	313	281	243	220	199	176	149	133	113	69	20	3	

KRd = Курпролис, леналидомид и дексаметазон; Rd = леналидомид и дексаметазон; OS = обща преживяемост; HR = коефициент на риск; CI = доверителен интервал

<sup>a</sup>. Проучване PX-171-009

Пациентите, лекувани с KRd, съобщават за подобрене в Общия здравен статус с по-високи резултати по отношение на Общ здравен статус/Качество на живот (Quality of Life, QoL), в сравнение с Rd в продължение на 18 цикъла на лечение (некоригирана за множественост едностранна p-стойност = 0,0001), измерени с EORTC QLQ-C30, стандартизиран въпросник при множествен миелом.

*Курпролис в комбинация с дексаметазон за лечение на пациенти с рецидивирал множествен миелом – проучване 2011-003 (ENDEAVOR)*

Безопасността и ефикасността на Курпролис са оценени в рандомизирано, открито, многоцентрово проучване фаза 3 на Курпролис плюс дексаметазон (Kd) спрямо бортезомиб плюс дексаметазон (Vd). Включени и рандомизирани са общо 929 пациенти с рецидивирал или рефрактерен множествен миелом (464 в Kd рамото; 465 във Vd рамото), които са получили от 1 до 3 предшестващи линии на лечение.

Това проучване оценява Курпролис при начална доза 20 mg/m<sup>2</sup>, която е повишена до 56 mg/m<sup>2</sup> на цикъл 1, ден 8, приложена два пъти седмично за 3 от 4 седмици като 30-минутна инфузия до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Пациентите, рандомизирани във Vd рамото са получавали бортезомиб интравенозно (n = 108) или подкожно (n = 357). Пациентите, които са имали следните състояния, са били изключени от проучването: стойности на креатининовия клирънс < 15 ml/min, застойна сърдечна недостатъчност степен III до IV по NYHA, инфаркт на миокарда през последните 4 месеца, или с левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) < 40%. Критериите за включване в изпитването допускат да бъдат включени пациенти, които са били лекувани с карфилзомиб (n = 3) или бортезомиб (n = 502), ако пациентите са имали поне частичен отговор (PR) към предишна терапия с протеазомен инхибитор, не са били отстранени от терапия с протеазомен инхибитор поради токсичност и са имали най-малко 6-месечен интервал без лечение с протеазомен инхибитор от последната доза.

Демографските характеристики и характеристиките на изходно ниво за проучване 2011-003 са добре балансирани между двете рамена, включващи предишно лечение с бортезомиб (54%), предишно лечение с леналидомид (38%), рефрактерни на леналидомид (25%), възраст (65 години, граници 30-89 години), пол (51% мъже), функционален статус по ECOG (45% с функционален статус 1), генетични мутации с висок риск, състоящи се от генетични подтипове t(4;14) или t(14;16) в 10% или повече от скринираните плазмени клетки, или делеция 17p при  $\geq 20\%$  от плазмените клетки (23%), генетични мутации с неизвестен риск, които включват участници с несъбрани или неанализирани резултати (9%) и изходен ISS стадий III на заболяването (24%).

Резултатите от проучване 2011-003 са обобщени в таблица 8.

**Таблица 8. Обобщение на анализа на ефикасността при рецидивирал множествен миелом проучване 2011-003**

	<b>Kd рамо (N = 464)</b>	<b>Vd рамо (N = 465)</b>
PFS медиана месеци (95% CI) <sup>a</sup>	18,7 (15,6, NE)	9,4 (8,4, 10,4)
HR (95% CI); едностранна р-стойност <sup>b</sup>	0,533 (0,44, 0,65); < 0,0001	
Медиана на обща преживяемост в месеци (95% CI)	47,6 (42,5, NE)	40,0 (32,6, 42,3)
HR (95% CI); едностранна р-стойност <sup>b</sup>	0,791 (0,65, 0,96); 0,010	
ORR n (%) <sup>a, b</sup>	357 (76,9)	291 (62,6)
≥ CR <sup>г</sup>	58 (12,5)	29 (6,2)
≥ VGPR <sup>д</sup>	252 (54,3)	133 (28,6)
95% CI of ORR	72,8, 80,7	58,0, 67,0
едностранна р-стойност <sup>b</sup>	< 0,0001	

Kd = Куртролис плюс дексаметазон; Vd = бортезомиб и дексаметазон; CI = доверителен интервал; NE = не е оценено; HR = коефициент на риск; ORR = степен на общо повлияване; CR = пълен отговор; VGPR = много добър частичен отговор

<sup>a</sup>. Тези крайни точки са определени от Независима комисия за преглед на резултатите (Independent Review Committee, IRC)

<sup>b</sup>. Статистически значимо

<sup>в</sup>. Общият отговор се определя като постигане на най-добър общ отговор на PR, VGPR, CR, или sCR.

<sup>г</sup>. Статистически значима, едностранна р-стойност = 0,0005

<sup>д</sup>. Статистически значима, едностранна р-стойност = 0,0001

Проучването показва значително подобрене на PFS при пациентите в Kd рамото в сравнение с тези в Vd рамото (HR: 0,53, 95% CI: 0,44, 0,65 [р-стойност < 0,0001]) (вж. фигура 3).

Подобни резултати за PFS са наблюдавани при пациенти, които са получавали предишно лечение с бортезомиб (HR 0,56, 95% CI: 0,44, 0,73) и пациенти, които не са получавали предишно лечение с бортезомиб (HR 0,48, 95% CI: 0,36, 0,66).

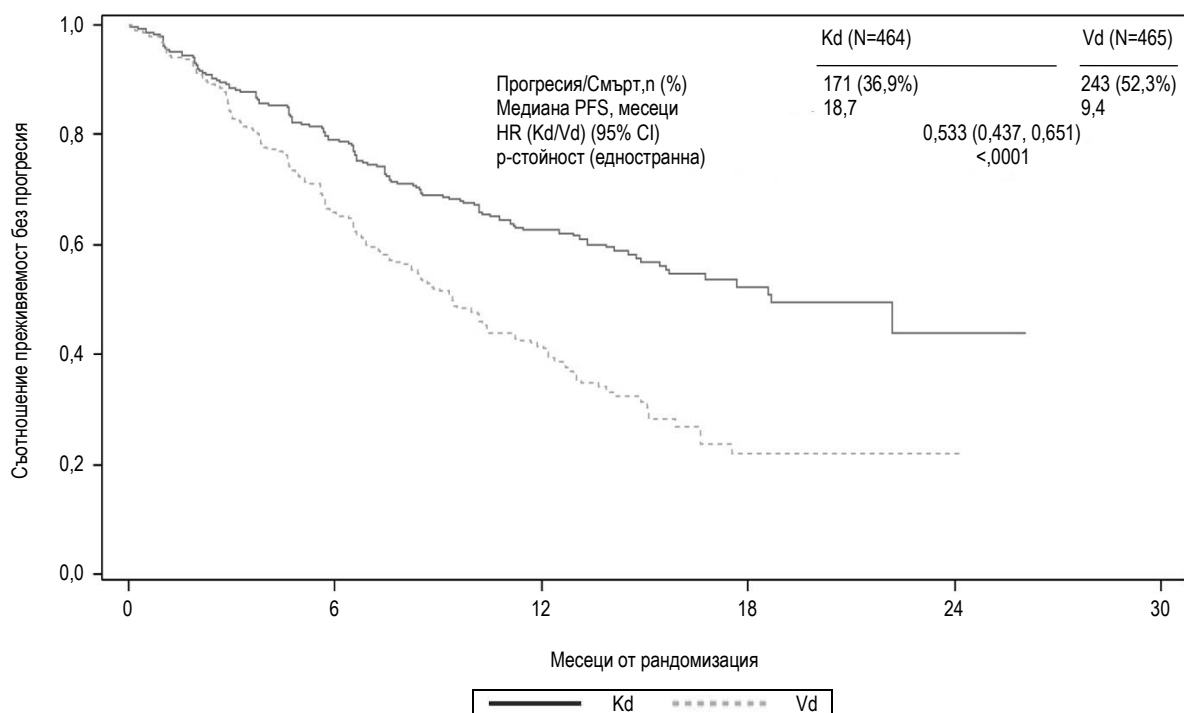
Ползата на Kd по отношение на PFS се наблюдава постоянно във всички подгрупи, включително пациенти на възраст  $\geq 75$  години (n = 143), пациенти с генетични мутации с висок риск (n = 210) и пациенти с креатининов клирънс на изходно ниво 30 - < 50 ml/min (n = 128).

При пациенти, които са получавали бортезомиб преди това (54%), медианата на PFS е 15,6 месеца в Kd рамото спрямо 8,1 месеца във Vd рамото (HR = 0,56, 95% CI: 0,44, 0,73), ORR е 71,2% спрямо 60,3%.

При пациенти, които са получавали леналидомид преди това (38%), медианата на PFS е 12,9 месеца в Kd рамото спрямо 7,3 месеца във Vd рамото (HR = 0,69, 95% CI: 0,52, 0,92), ORR е 70,1% спрямо 59,3%. При пациенти, рефрактерни на леналидомид (25%), медианата на PFS е

8,6 месеца в Kd рамото спрямо 6,6 месеца във Vd рамото (HR = 0,80, 95% CI: 0,57, 1,11), ORR е 61,9% спрямо 54,9%.

**Фигура 3. Криви на Kaplan-Meier на преживяемостта без прогресия, определена от IRC (популация intent-to-treat, ITT), проучване 2011-003**



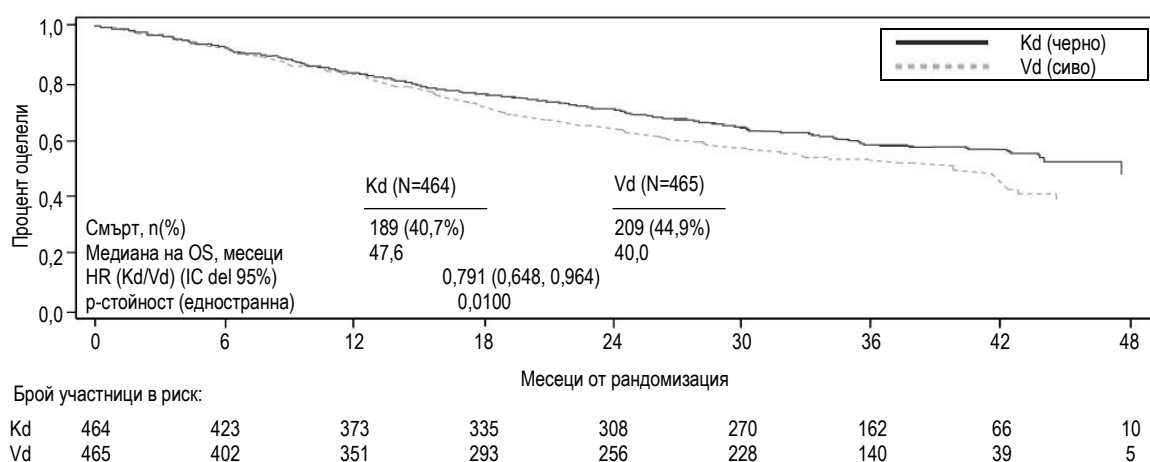
Брой участници в риск:

	0	6	12	18	24	30
Kd	464	331	144	41	4	0
Vd	465	252	81	12	1	0

Kd = Курпролис плюс дексаметазон; Vd = бортезомиб плюс дексаметазон; PFS = преживяемост без прогресия; HR = коефициент на риск; CI = доверителен интервал

Предварително планиран втори междинен анализ на OS е извършен след настъпването на 189 смъртни случая в Kd рамото и 209 смъртни случая във Vd рамото. По време на анализа са регистрирани 80% от целевите събития. Медианата на проследяване е приблизително 37 месеца. Наблюдавано е статистически значимо предимство по отношение на OS при пациентите в Kd рамото, в сравнение с пациентите във Vd рамото (HR = 0,791; 95% CI: 0,65, 0,96; p-стойност = 0,010) (вж. фигура 4).

**Фигура 4. Криви на Kaplan-Meier на общата преживяемост при рецидивирал множествен миелом, проучване 2011-003**



Kd = Курпролис плюс дексаметазон; Vd = бортезомиб плюс дексаметазон; OS = обща преживяемост; HR = коефициент на риск; CI = доверителен интервал

*Курпролис в комбинация с даратумумаб и дексаметазон за лечение на пациенти с рецидивирал множествен миелом – проучване 20160275 (CANDOR)*

Безопасността и ефикасността на Курпролис са оценени в рандомизирано, открито, многоцентрово супериорно проучване фаза 3 на Курпролис с даратумумаб плюс дексаметазон (KdD), спрямо Курпролис плюс дексаметазон (Kd). Включени са общо 466 пациенти с рецидивирал или рефрактерен множествен миелом, които са получили 1 до 3 предшестващи линии на лечение, и са рандомизирани 2:1 (312 в рамото на KdD и 154 в рамото на Kd).

В рамената на KdD и Kd, Курпролис е оценен при начална доза 20 mg/m<sup>2</sup>, която е увеличена до 56 mg/m<sup>2</sup> на цикъл 1, ден 8, приложена два пъти седмично, за 3 от 4 седмици, като 30-минутна инфузия.

Пациентите, които са имали следните заболявания, са били изключени от изпитването: известна, умерена или тежка, персистираща астма в рамките на последните 2 години, известна хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), с FEV1 < 50% от предвижданата нормална стойност, активна конгестивна сърдечна недостатъчност.

Демографските и изходните характеристики като цяло си съответсват в двете рамена, включително пол (57,5% мъже), раса (78,5% участници от бялата раса), възраст (64 години, диапазон 29-84 години), предшестващо лечение с бортезомиб (90%), рефрактерни на бортезомиб (29%), високорискови генетични мутации, състоящи се от генетични подтипове t(4; 14), t(14; 16), или делеция 17p (16%), и генетични мутации с неизвестен риск, което включва участници с незавършени, неуспешни или с недостатъчно количество резултати (51%). По-малък дял от участниците са на възраст ≥ 75 години в групата на KdD (9,0%), отколкото в групата на Kd (14,3%). Участниците са с медиана (диапазон) на предшестващи линии на лечение 2,0 (1 до 4). По-висок процент от участниците имат предшестваща трансплантация в групата на KdD (62,5%) в сравнение с групата на Kd (48,7%). Само 1 пациент в групата на KdD е получавал предходна терапия с анти-CD38 моноклонално антитяло.

Резултатите от първичния анализ на проучване 20160275 са обобщени в таблица 9, фигура 5 и фигура 6.

**Таблица 9. Резюме на ефикасността в проучване 20160275 при първичния анализ**

	<b>KdD рамо (N = 312)</b>	<b>Kd рамо (N = 154)</b>
медиана на месеци PFS (95% CI) <sup>a</sup>	NE (NE, NE)	15,8 (12,1, NE)
HR (95% CI); 1-странна р-стойност <sup>b</sup>	0,630 (0,464, 0,854); 0,0014	
ORR (%) (95% CI) <sup>a, b</sup>	84,3 (79,8, 88,1)	74,7 (67,0, 81,3)
Категория на отговор, n(%)		
Брой с отговор	263	115
CR	89 (28,5)	16 (10,4)
MRD [-] CR	43 (13,8)	5 (3,2)
VGPR	127 (40,7)	59 (38,3)
PR	47 (15,1)	40 (26,0)
Съотношение на шансовете	1,925 (1,184, 3,129)	
1-странна р-стойност <sup>b</sup>	0,0040	
MRD[-]CR на 12 месеца	12,5 (9,0, 16,7)	1,3 (0,2, 4,6)
Съотношение на шансовете	11,329 (2,703, 47,476)	
1-странна р-стойност <sup>b</sup>	< 0,0001	

KdD = Курпролис плюс дексаметазон и даратумумаб; Kd = Курпролис плюс дексаметазон; CI = доверителен интервал; NE = не е оценимо; HR = коефициент на риск; ORR = степен на общо повлияване; CR = пълен отговор; VGPR = много добър частичен отговор; MRD[-]CR = пълен отговор с отрицателно (или никакво) минимално остатъчно заболяване

<sup>a</sup>. Тези крайни точки са определени от Независима комисия за преглед на резултатите (Independent Review Committee, IRC) с използване на IMWG критерии за отговор

<sup>b</sup>. Статистически значимо

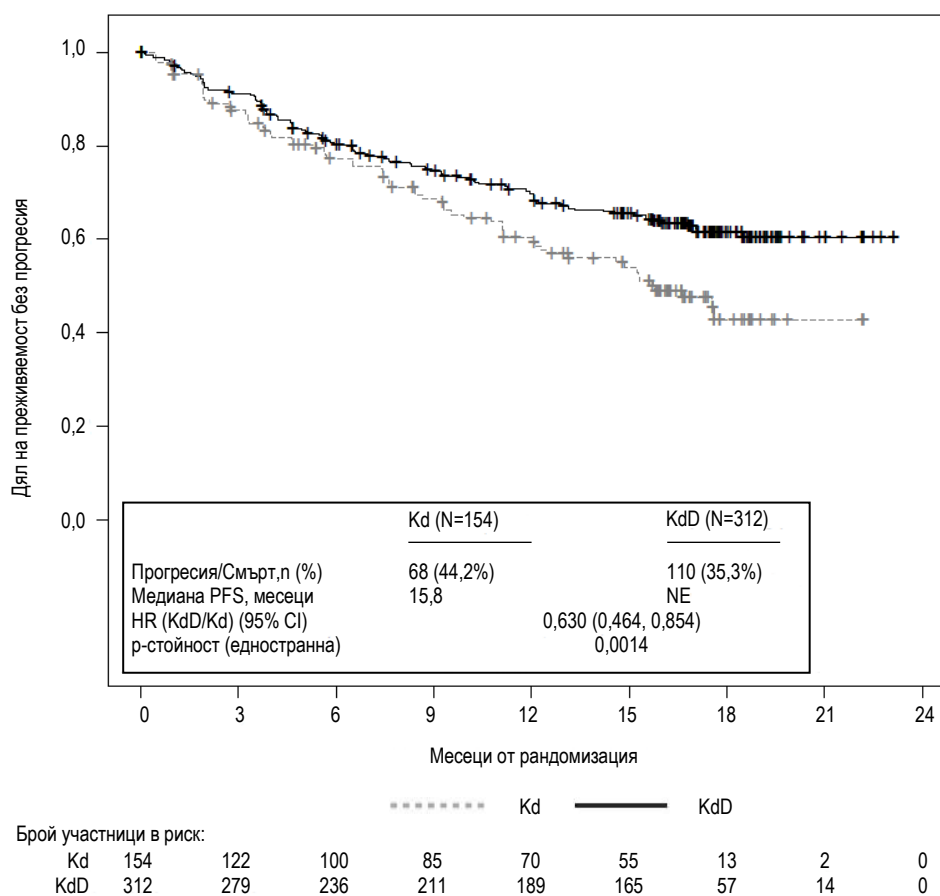
<sup>b</sup>. Общият отговор се определя като постигане на най-добър общ отговор на PR, VGPR, CR или по-добър. Дата на заключване на данните за първичния анализ: 14 юли 2019 г.

Към момента на първичния PFS анализ изпитването показва подобрение на PFS в рамото на KdD, в сравнение с рамото на Kd (съотношение на риска [HR] = 0,630; 95% CI: 0,464, 0,854;  $p = 0,0014$ ), което представлява 37% намаление на риска от прогресия на заболяването или смърт при пациенти, лекувани с KdD. Медианата на PFS не може да бъде изчислена за рамото на KdD и е 15,8 месеца в рамото на Kd.

При пациенти, които предшестващо са получавали леналидомид (42,3%), медианата на PFS е NE в рамото на KdD, спрямо 12,1 месеца в рамото на Kd (HR = 0,52, 95% CI: 0,34, 0,80), ORR е 78,9% спрямо 74,3% (OR = 1,29, 95% CI: 0,65, 2,54), и MRD[-]CR на 12 месеца е 11,4% спрямо 0,0% (OR = NE, 95% CI: NE, NE). При пациенти, рефрактерни на леналидомид (33%), медианата на PFS е NE в рамото на KdD, спрямо 11,1 месеца в рамото на Kd (HR = 0,45, 95% CI: 0,28, 0,74), ORR е 79,8% спрямо 72,7% (OR = 1,48, 95% CI: 0,69, 3,20), и MRD[-]CR на 12 месеца 13,1% спрямо 0,0% (OR = NE, 95% CI: NE, NE).

Налични са ограничени данни при пациенти в старческа възраст ( $\geq 75$  години). Общо 43 пациенти на възраст над 75 години са включени в проучване 20160275 (25 пациенти в групата на KdD и 18 пациенти в групата на Kd). Наблюдавано е HR 1,459 (95% CI: 0,504, 4,223) по отношение на PFS. Рискът от възникващи по време на лечението нежелани събития с летален изход е по-висок при участниците на възраст  $\geq 65$  години (вж. точка 4.8). KdD трябва да се използва с повишено внимание при пациентите на възраст  $\geq 75$  години, след внимателно обмисляне на потенциалните ползи/рискове за всеки отделен пациент.

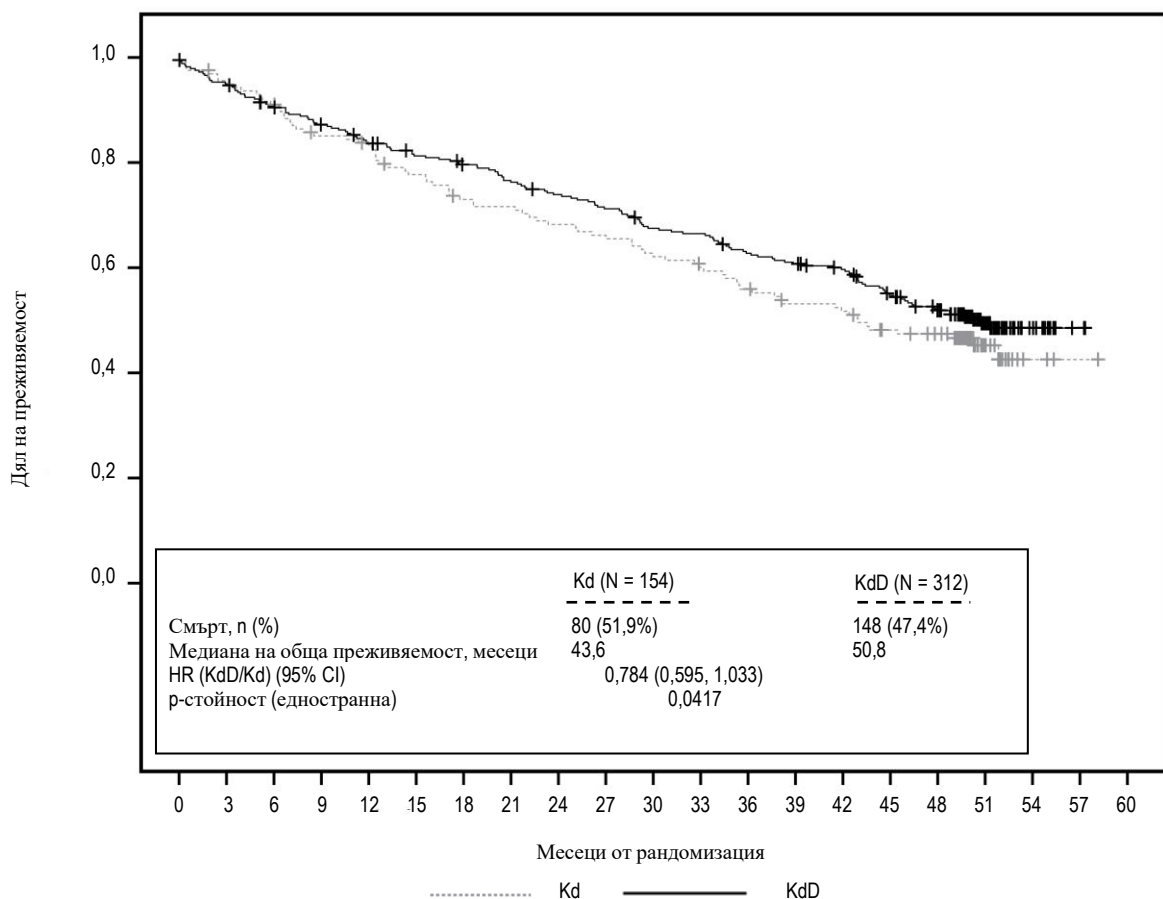
**Фигура 5. Криви на Kaplan-Meier на преживяемост без прогресия (популация intent-to-treat) според определеното от IRC, проучване 20160275**



ORR е 84,3% за пациентите в рамото на KdD и 74,7% в рамото на Kd (вж. таблица 9). Медианата на продължителност на отговора не е установима за рамото на KdD и е 16,6 месеца (13,9, NE) за групата на Kd. Медианата на времето до отговора е 1,0 (1, 14) месеца за рамото на KdD и 1,0 (1, 10) месеца за рамото на Kd.

Към момента на окончателния анализ 148 участници (47,4%) в групата на KdD и 80 участници (51,9%) в групата на Kd са починали. Медианата на OS (95% CI) е 50,8 (44,7; NE) месеца за групата на KdD и 43,6 (35,3; NE) месеца за групата на Kd с HR (KdD/Kd) 0,784 (95% CI: 0,595; 1,033; едностранна  $p = 0,0417$ ). Тази едностранна  $p$ -стойност не удовлетворява нивото на статистическа значимост от 0,021 за този окончателен анализ. Медианата на времето за проследяване е 50,6 месеца в групата на KdD и 50,1 месеца в групата на Kd.

**Фигура 6. Криви на Kaplan-Meier на общата преживяемост в проучване 20160275**



Брой участници в риск:

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

### *Курполис като монотерапия при пациенти с рецидивирал и рефрактерен множествен миелом*

Допълнителен клиничен опит е получен с Курполис като монотерапия при пациенти с рецидивирал и рефрактерен множествен миелом. Проучване PX-171-011 е открито, рандомизирано проучване фаза 3 (N = 315; задължителна експозиция на  $\geq 3$  предшествващи терапии). Пациентите, включени в проучване PX-171-011 са били подложени на по-интензивно предходно лечение с намалена органна и костномозъчна функция, в сравнение с тези, включени в проучване PX-171-009. PX-171-011 оценява монотерапията с Курполис спрямо контролно рамо (кортикостероиди и циклофосфамид). Проучването не отговаря на първичната си крайна точка за ефикасност за демонстриране на по-добра ефикасност на монотерапията с Курполис спрямо рамото с активна контрола по отношение на общата преживяемост (HR = 0,975 [95% CI: 0,760, 1,249]). PX-171-003A1 е фаза 2 проучване с едно рамо (N = 266; задължителна експозиция на  $\geq 2$  предшествващи терапии), което отговаря на първичната си крайна точка за ефикасност ORR, оценена от IRC (22,9%).

### *Сърдечна електрофизиология*

Оценка на възможните ефекти на карфилзомиб върху сърдечната функция е извършена чрез анализ на сляпо разчитане от централна лаборатория на трикратно ЕКГ при 154 участници с напреднали злокачествени заболявания, включително множествен миелом. Влиянието на карфилзомиб върху сърдечната реполяризация с помощта на QT интервал с корекция по Fridericia (QTcF интервал) и анализ на съотношението концентрация- QTc не показва ясни признаци за свързан с дозата ефект. Горната граница на едностранния 95% доверителен



интервал (CI) за предполагаемото влияние върху QTcF при  $C_{\max}$  е 4,8 msec. С корекция по Bazett (QTcB интервал), горната граница на едностранния 95% доверителен интервал (CI) за предполагаемото влияние върху QTcB при  $C_{\max}$  е 5,9 msec.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Kyprolis във всички подгрупи на педиатричната популация при множествен миелом (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

$C_{\max}$  и AUC след 2 до 10-минутна интравенозна инфузия на  $27 \text{ mg/m}^2$ , са съответно  $4\,232 \text{ ng/ml}$  и  $379 \text{ ng}\cdot\text{hr/ml}$ . След многократно приложение на Kyprolis в дози  $15$  и  $20 \text{ mg/m}^2$ , системната експозиция (AUC) и полуживотът са сходни на ден 1 и 15 или 16 от цикъл 1, което предполага, че няма системно кумулиране на карфилзомиб. Наблюдава се дозозависимо повишаване на експозицията при дози между  $20$  и  $56 \text{ mg/m}^2$ .

30 минутна инфузия води до сходен полуживот и AUC, но от 2 до 3 пъти по-ниски стойности на  $C_{\max}$ , в сравнение с тези, наблюдавани при 2 до 10-минутна инфузия на същата доза. След 30-минутна инфузия на доза  $56 \text{ mg/m}^2$ , AUC ( $948 \text{ ng}\cdot\text{hr/ml}$ ) е приблизително 2,5 пъти над тази, наблюдавана при доза  $27 \text{ mg/m}^2$ , а  $C_{\max}$  ( $2\,079 \text{ ng/ml}$ ) е по-ниска, в сравнение с тази при  $27 \text{ mg/m}^2$  за от 2 до 10-минутна инфузия.

### Разпределение

Средният обем на разпределение в стационарно състояние при доза карфилзомиб  $20 \text{ mg/m}^2$  е  $28 \text{ l}$ . При *in vitro* проучвания, свързването на карфилзомиб с човешките плазмени протеини е средно 97% при диапазон на концентрацията от  $0,4$  до  $4$  микромола.

### Биотрансформация

Карфилзомиб се метаболизира бързо и екстензивно. Преобладаващите метаболити, измерени в човешката плазма и урина и получени *in vitro* от човешки хепатоцити са пептидни фрагменти и диоловата група на карфилзомиб, което предполага, че основните пътища на метаболизъм са пептидно разцепване и хидролиза на епоксидния пръстен. Медираните от цитохром P450 механизми играят второстепенна роля в цялостния метаболизъм на карфилзомиб. Метаболитите нямат биологична активност.

### Елиминиране

След интравенозно приложение на дози  $\geq 15 \text{ mg/m}^2$ , карфилзомиб се елиминира бързо от системната циркулация с полуживот  $\leq 1$  час на ден 1 от цикъл 1. Системният клирънс варира от  $151$  до  $263 \text{ l/час}$  и превишава чернодробния кръвоток, което предполага че карфилзомиб до голяма степен се елиминира екстрахепатално. Карфилзомиб се елиминира главно чрез метаболизъм с последваща екскреция на метаболитите в урината.

### Специални популации

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че не се наблюдават ефекти на възрастта, пола или расата върху фармакокинетиката на карфилзомиб.

### Чернодробно увреждане

Едно фармакокинетично проучване оценява 33 пациенти с рецидив или прогресия на напреднали злокачествени заболявания (солидни тумори; n = 31 или хематологични злокачествени заболявания; n = 2), които имат нормална чернодробна функция (билирубин  $\leq$  горна граница на нормата [ГГН]; аспартат аминотрансфераза [AST]  $\leq$  ГГН, n = 10), лека степен на чернодробно увреждане (билирубин  $> 1-1,5 \times$  ГГН или AST  $>$  ГГН, но билирубин  $\leq$  ГГН, n = 14), или умерена степен на чернодробно увреждане (билирубин  $> 1,5-3 \times$  ГГН; всяка стойност на AST, n = 9). Фармакокинетиката на карфилзомиб не е проучена при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (билирубин  $> 3 \times$  ГГН и всяка стойност на AST). Курпролис, като монотерапия, е прилаган интравенозно над 30 минути с доза 20 mg/m<sup>2</sup> на дни 1 и 2 и с доза 27 mg/m<sup>2</sup> на дни 8, 9, 15 и 16 от цикъл 1. Ако се понася добре, пациентите са получавали 56 mg/m<sup>2</sup> започвайки в цикъл 2. Чернодробният функционален статус на изходно ниво не е имал изразен ефект върху общата системна експозиция (AUC<sub>last</sub>) на карфилзомиб след еднократно или многократно приложение (средното геометрично съотношение на AUC<sub>last</sub> за дозата 27 mg/m<sup>2</sup> в цикъл 1, ден 16 за леко и умерено увреждане спрямо нормалната чернодробна функция е съответно 144,4% и 126,1%; а за дозата 56 mg/m<sup>2</sup> в цикъл 2, ден 1 е 144,7% и 121,1%). Въпреки това, при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане на изходно ниво, всички със солидни тумори, е налице по-висока честота на отклонения в чернодробната функция, нежелани събития степен  $\geq 3$  и сериозни нежелани събития, в сравнение с участници с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

### Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на карфилзомиб е проучена в две специални проучвания при бъбречно увреждане.

Първото проучване е проведено при 50 пациенти с множествен миелом, с нормална бъбречна функция (CrCL  $> 80$  ml/min, n = 12), леко (CrCL 50-80 ml/min, n = 12), умерено (CrCL 30-49 ml/min, n = 10), и тежко (CrCL  $< 30$  ml/min, n = 8) бъбречно увреждане, и при пациенти на хронична диализа (n = 8). Курпролис, като монотерапия, е прилаган интравенозно в продължение на 2 до 10 минути в дози до 20 mg/m<sup>2</sup>. Фармакокинетичните данни са събрани от пациентите след приложение на доза 15 mg/m<sup>2</sup> в цикъл 1 и доза 20 mg/m<sup>2</sup> в цикъл 2. Второто проучване е проведено при 23 пациенти с рецидивирал множествен миелом, с креатининов клирънс  $\geq 75$  ml/min (n = 13) и пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН), които са на хемодиализа (n = 10). Фармакокинетичните данни са събрани от пациентите след приложение на доза 27 mg/m<sup>2</sup> като 30 минутна инфузия в цикъл 1, ден 16 и доза 56 mg/m<sup>2</sup> в цикъл 2, ден 1.

Резултатите от двете проучвания показват, че състоянието на бъбречната функция няма изразен ефект върху експозицията на карфилзомиб след еднократно или многократно приложение. Средното геометрично съотношение на AUC<sub>last</sub> за дозата 15 mg/m<sup>2</sup> в цикъл 1, ден 1 при лека, умерена, тежка степен на бъбречно увреждане и хронична диализа спрямо нормалната бъбречна функция е съответно 124,36%, 111,07%, 84,73% и 121,72%. Средните геометрични съотношения на AUC<sub>last</sub> за дозата 27 mg/m<sup>2</sup> в цикъл 1, ден 16 и дозата 56 mg/m<sup>2</sup> в цикъл 2, ден 1 при ТБН спрямо нормалната бъбречна функция са съответно 139,72% и 132,75%. В първото проучване, метаболитът M14, пептиден фрагмент и преобладаващият метаболит в кръвообръщението, се увеличава 2- и 3-кратно, съответно при пациенти с умерена и тежка степен на бъбречно увреждане, и 7-кратно при пациенти на диализа (въз основа на AUC<sub>last</sub>). Във второто проучване, експозицията на M14 е по-голяма (приблизително 4-пъти) при участници с ТБН, отколкото при участници с нормална бъбречна функция. Този метаболит няма установена биологична активност. Сериозните нежелани събития, свързани с влошаване на бъбречната функция са по-чести при участници с бъбречна дисфункция на изходно ниво (вж. точка 4.2).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Карфилзомиб е кластогенен при *in vitro* тест за хромозомни аберации в лимфоцити от периферна кръв. Карфилзомиб не е мутагенен при *in vitro* бактериален тест за обратни мутации (Ames) и не е кластогенен при *in vivo* микронуклеарен тест върху костен мозък на мишки.

При маймуни, на които е прилагана единична болус интравенозна доза карфилзомиб 3 mg/kg (която съответства на 36 mg/m<sup>2</sup> и е подобна на препоръчителната доза при хора 27 mg/m<sup>2</sup> въз основа на BSA), е наблюдавана хипотония, повишена сърдечна честота и повишени серумни нива на тропонин Т. Многократното болус интравенозно приложение на карфилзомиб  $\geq 2$  mg/kg/на доза при плъхове и 2 mg/kg/на доза при маймуни с използване на схеми на приложение, подобни на тези в клиничната практика, е довело до смърт поради токсичност от страна на сърдечносъдовата (сърдечна недостатъчност, сърдечна фиброза, перикарден излив, сърдечен кръвоизлив/дегенерация), стомашно-чревната (некроза/хеморагия), бъбречната (гломерулонефропатия, тубулна некроза, дисфункция) и белодробната (кръвоизлив/възпаление) система. Дозата 2 mg/kg/доза при плъхове е приблизително половината от препоръчителната доза при хора 27 mg/m<sup>2</sup> въз основа на BSA. Най-високата нетоксична доза 0,5 mg/kg при маймуни води до интерстициално възпаление в бъбреците, заедно с леко изразена гломерулопатия и леко сърдечно възпаление. Тези находки се съобщават при доза 6 mg/m<sup>2</sup>, която е под препоръчителната доза при хора 27 mg/m<sup>2</sup>.

Не са провеждани проучвания върху фертилитета с карфилзомиб. Не са наблюдавани ефекти върху репродуктивните тъкани по време на 28-дневно проучване за токсичност при многократно прилагане при плъхове и маймуни, или при 6-месечно проучване за хронична токсичност при плъхове и 9-месечно при маймуни. Карфилзомиб причинява ембриофетална токсичност при бременни зайци в дози, които са по-ниски, отколкото при пациенти, получаващи препоръчителната доза. Карфилзомиб, прилаган при бременни плъхове по време на периода на органогенеза, не е тератогенен в дози до 2 mg/kg/дневно, което е приблизително половината от препоръчителната доза при хора 27 mg/m<sup>2</sup> въз основа на BSA.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Сулфобутилбетадекс натрий  
Безводна лимонена киселина (E330)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Курголис прах за инфузионен разтвор не трябва да се смесва с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

### 6.3 Срок на годност

Флакони с прах (неотворен)

3 години

## Реконституиран разтвор

Химичната и физичната стабилност при употреба на реконституирания разтвор във флакона, спринцовката или интравенозния сак е доказана за 24 часа при 2°C - 8°C или за 4 часа при 25°C. Времето от реконституирането до приложението не трябва да надхвърля 24 часа.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето за съхранение и условията преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C – 8°C.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

#### Курголис 10 mg прах за инфузионен разтвор

Флакон 10 ml от прозрачно стъкло тип I, затворен с ламинирана с флуорополимер еластомерна запушалка и алуминиева обкатка със светлосиньо пластмасово отчупващо се капачка.

#### Курголис 30 mg прах за инфузионен разтвор

Флакон 30 ml от прозрачно стъкло тип I, затворен с ламинирана с флуорополимер еластомерна запушалка и алуминиева обкатка с оранжево пластмасово отчупващо се капачка.

#### Курголис 60 mg прах за инфузионен разтвор

Флакон 50 ml от прозрачно стъкло тип I, затворен с ламинирана с флуорополимер еластомерна запушалка и алуминиева обкатка с лилаво пластмасово отчупващо се капачка.

Опаковка с един флакон.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

#### Общи предпазни мерки

Карфилзомиб е цитотоксично средство. Поради това е необходимо повишено внимание при работа със и при приготвяне на Курголис. Препоръчва се използването на ръкавици и други предпазни средства.

#### Реконституиране и приготвяне за интравенозно приложение

Флаконите с Курголис не съдържат антибактериални консерванти и са предназначени само за еднократна употреба. Трябва да се спазва подходяща асептична техника.

Реконституираният разтвор съдържа карфилзомиб в концентрация 2 mg/ml. Преди реконституиране прочетете пълните указания за приготвяне:

1. Изчислете дозата (mg/m<sup>2</sup>) и броя на флаконите Курпролис, които са необходими като използвате изходната телесна повърхност на пациента (body surface area, BSA). Пациентите с BSA, по-голяма от 2,2 m<sup>2</sup> трябва да получават доза въз основа на BSA 2,2 m<sup>2</sup>. Не е необходимо коригиране на дозата при промени в телесното тегло ≤ 20%.
2. Извадете флакона от хладилника непосредствено преди употреба.
3. Използвайте само игла с размер 21G или по-голям (игла с външен диаметър 0,8 mm или по-малък), за да разтворите асептично всеки флакон чрез бавно инжектиране на 5 ml (за флакон 10 mg), 15 ml (за флакон 30 mg) или 29 ml (за флакон 60 mg) стерилна вода за инжекции през запушалката и насочете разтвора към **ВЪТРЕШНАТА СТЕНА НА ФЛАКОНА**, за да се сведе до минимум образуването на пяна.
4. Внимателно въртете и/или обръщайте флакона бавно за около 1 минута или до пълното разтваряне. **НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ**. Ако се появи пяна, оставете разтвора да се утаи във флакона, докато пяната изчезне (около 5 минути) и разтворът се избистри.
5. Огледайте за наличие на частици или промяна на цвета преди приложение. Реконституираният продукт трябва да е бистър, безцветен до бледожълт разтвор и не трябва да се прилага, ако се наблюдава някаква промяна в цвета или видими частици.
6. Изхвърлете неизползваното количество, останало във флакона.
7. Курпролис може да се прилага директно чрез интравенозна инфузия, или по избор да се прилага в интравенозен сак. Да не се прилага като интравенозна инжекция или болус.
8. Когато се прилага в интравенозен сак, използвайте само игла с размер 21G или по-голям (игла с външен диаметър 0,8 mm или по-малък), за да изтеглите изчислената доза от флакона и да я разредите в 50 или 100 ml интравенозен сак, съдържащ инжекционен разтвор на 5% глюкоза.

#### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Нидерландия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1060/002  
EU/1/15/1060/003  
EU/1/15/1060/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 19 ноември 2015 г.

Дата на последно подновяване: 25 юни 2020 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИТЕ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИТЕ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Нидерландия

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Ирландия

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.



Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Курprolis 10 mg прах за инфузионен разтвор  
карфилзомиб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 10 mg карфилзомиб.  
След разтваряне, 1 ml разтвор съдържа 2 mg карфилзомиб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: Сулфобутилбетадекс натрий, безводна лимонена киселина (E330), натриев хидроксид. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инфузионен разтвор.  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно приложение.  
Само за еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Цитотоксично

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърлете неизползваните количества в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1060/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Курprolis 10 mg прах за инфузионен разтвор  
карфилзомиб  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

10 mg

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Курprolis 30 mg прах за инфузионен разтвор  
карфилзомиб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 30 mg карфилзомиб.  
След разтваряне, 1 ml разтвор съдържа 2 mg карфилзомиб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: Сулфобутилбетадекс натрий, безводна лимонена киселина (E330), натриев хидроксид. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инфузионен разтвор.  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно приложение.  
Само за еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Цитотоксично

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърлете неизползаните количества в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1060/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Курprolis 30 mg прах за инфузионен разтвор  
карфилзомиб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 30 mg карфилзомиб.  
След разтваряне, 1 ml разтвор съдържа 2 mg карфилзомиб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Сульфобутилбетадекс натрий, безводна лимонена киселина (E330), натриев хидроксид.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инфузионен разтвор.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно приложение.  
Само за еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Цитотоксично

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърлете неизползваните количества в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1060/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Курprolis 60 mg прах за инфузионен разтвор  
карфилзомиб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 60 mg карфилзомиб.  
След разтваряне, 1 ml разтвор съдържа 2 mg карфилзомиб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: Сулфобутилбетадекс натрий, безводна лимонена киселина (E330), натриев хидроксид. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инфузионен разтвор.  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно приложение.  
Само за еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Цитотоксично

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърлете неизползваните количества в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1060/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Курprolis 60 mg прах за инфузионен разтвор  
карфилзомиб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 60 mg карфилзомиб.  
След разтваряне, 1 ml разтвор съдържа 2 mg карфилзомиб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Сулфобутилбетадекс натрий, безводна лимонена киселина (E330), натриев хидроксид.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инфузионен разтвор.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно приложение.  
Само за еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Цитотоксично

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърлете неизползваните количества в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1060/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

**Курролис 10 mg прах за инфузионен разтвор**  
**Курролис 30 mg прах за инфузионен разтвор**  
**Курролис 60 mg прах за инфузионен разтвор**  
карфилзомиб (carfilzomib)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Курролис и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Курролис
3. Как да използвате Курролис
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Курролис
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Курролис и за какво се използва

Курролис е лекарство, което съдържа активното вещество карфилзомиб.

Карфилзомиб действа като блокира протеазомата. Протеазомата е система в клетките, която разгражда белтъците, когато са увредени или вече не са необходими. Чрез предотвратяване на разграждането на белтъците в раковите клетки, които е по-вероятно да съдържат по-голямо количество аномални белтъци, Курролис причинява унищожение на раковите клетки.

Курролис се използва за лечение на възрастни пациенти с множествен миелом, които са имали поне едно предшестващо лечение за това заболяване. Множественият миелом е рак на плазмените клетки (вид бели кръвни клетки).

Курролис ще Ви се прилага заедно с даратумумаб и дексаметазон, с леналидомид и дексаметазон, или само с дексаметазон. Даратумумаб, леналидомид и дексаметазон са други лекарства, използвани за лечение на множествен миелом.

### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Курролис

Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи преглед на пълната Ви медицинска анамнеза. Ще бъдете наблюдавани внимателно по време на лечението. Преди започване на Курролис и по време на лечението ще Ви бъдат направени кръвни изследвания. Това се налага, за да се провери дали имате достатъчно кръвни клетки и дали Вашият черен дроб и бъбреците функционират правилно. Вашият лекар или медицинска сестра ще проверят дали получавате достатъчно течности.

Трябва да прочетете листовката за пациента на всички лекарства, които приемате в комбинация с Курролис, така че да разберете информацията, свързана с тези лекарства.



**Не използвайте Kuprolis, ако сте алергични** към карфилзомиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

**Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате Kuprolis, ако имате някое от състоянията, изброени по-долу.** Може да е необходимо да се подложите на допълнителни изследвания, за да се провери дали сърцето, бъбреците и черният Ви дроб функционират нормално.

- Проблеми със сърцето, включително анамнеза за гръдна болка (стенокардия), инфаркт, неритмична сърдечна дейност, високо кръвно налягане или ако някога сте приемали лекарство за сърцето
- Проблеми с белия дроб, включително анамнеза за задух в покой или при физическо усилие (диспнея)
- Проблеми с бъбреците, включително бъбречна недостатъчност или ако някога сте били на диализа
- Проблеми с черния дроб, включително анамнеза за хепатит, чернодробна стеатоза, или ако някога са Ви казвали, че черният Ви дроб не функционира правилно
- Необичайно кървене, включително лесно кръвонасядане, кървене от нараняване, като например порязване, което отнема повече време от очакваното, за да спре; или вътрешен кръвоизлив като храчене на кръв, повръщане на кръв, тъмни като катран изпражнения, или яркочервена кръв в изпражненията; или кръвоизлив в мозъка, водещ до внезапно изтръпване или парализа на едната страна на лицето, краката или ръцете, внезапно силно главоболие, или проблеми със зрението, или затруднения в говора или преглъщането. Това може да показва, че имате нисък брой тромбоцити (клетки, които помагат за съсирването на кръвта)
- Ако сте имали кръвни съсиреци във вените
- Болка или подуване на крака или ръката (което може да е симптом на кръвни съсиреци в дълбоките вени на крака или ръката), болка в гърдите или задух (което може да е симптом на кръвни съсиреци в белите дробове)
- Всяко друго сериозно заболяване, заради което сте били хоспитализирани или сте получавали някакви лекарства.

### Състояния, за които трябва да следите

Докато приемате Kuprolis, трябва да следите за определени симптоми, за да се намали риска от евентуални проблеми. Kuprolis може да влоши някои заболявания, или да причини сериозни нежелани реакции, които могат да бъдат с летален изход, като например сърдечни проблеми, белодробни проблеми, бъбречни проблеми, синдром на туморен разпад (животозастрашаващо състояние, което настъпва при разрушаване на раковите клетки и освобождаване на съдържанието им в кръвообращението), реакции към инфузията с Kuprolis, необичайна поява на синини или кървене (включително вътрешен кръвоизлив), кръвни съсиреци във вените, проблеми с черния дроб, някои заболявания на кръвта, или неврологично заболяване, известно като PRES. Вижте „Състояния, за които трябва да следите” в точка 4.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако някога сте имали или понастоящем може да имате инфекция с хепатит В. Това е така, тъй като това лекарство може да доведе до повторно активиране на вируса на хепатит В. Вашият лекар ще проверява за признаци на тази инфекция преди, по време на и за известно време след лечението с това лекарство. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако изпитвате влошаваща се умора или имате пожълтяване на кожата или бялата част на очите.

Когато и да е по време на или след Вашето лечение, кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, ако: получите замъглено зрение, загуба на зрение или двойно виждане, затруднен говор, слабост в ръка или крак, промяна на походката Ви или проблеми с баланса, упорита скованост, намалена чувствителност или загуба на чувствителност, загуба на паметта

или обърканост. Всички те може да са симптоми на сериозно и потенциално фатално мозъчно състояние, известно като прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). Ако сте имали тези симптоми преди лечението с карфилзомиб, кажете на Вашия лекар за всяка една промяна в тези симптоми.

### **Други лекарства и Cuprolis**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, получени без рецепта, като витамини или билкови лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате лекарства, използвани за предпазване от забременяване, като например перорални контрацептиви или други хормонални контрацептиви, тъй като те може да не са подходящи за употреба с Cuprolis.

### **Бременност и кърмене**

#### За жени, които приемат Cuprolis

Не приемайте Cuprolis ако сте бременна, смятате че може да сте бременна или планирате да имате бебе. Лечението с Cuprolis не е оценявано при бременни жени. Докато приемате Cuprolis и в продължение на 30 дни след прекратяване на лечението, трябва да използвате подходящ метод на контрацепция, за да сте сигурни, че няма да забременеете. Трябва да говорите с Вашия лекар или медицинска сестра за подходящите методи на контрацепция.

Ако забременеете, докато приемате Cuprolis, уведомете незабавно Вашия лекар или медицинска сестра.

Не приемайте Cuprolis, ако кърмите. Не е известно дали Cuprolis преминава в кърмата.

Очаква се леналидомид да бъде вреден за плода. Тъй като Cuprolis се прилага в комбинация с леналидомид, трябва да спазвате Програмата за предпазване от бременност (вижте листовката на леналидомид за информацията относно предпазване от бременност и обсъдете това с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра).

#### За мъже, които приемат Cuprolis

Докато приемате Cuprolis и в продължение на 90 дни след прекратяване на лечението, трябва да използвате презерватив, дори и ако партньорката Ви е бременна.

Ако партньорката Ви забременее, докато приемате Cuprolis или в рамките на 90 дни след прекратяване на лечението, уведомете незабавно Вашия лекар или медицинска сестра.

### **Шофиране и работа с машини**

Докато се лекувате с Cuprolis, може да получите умора, замаяност, прималяване и/или спадане на кръвното налягане. Това може да наруши способността Ви за шофиране или работа с машини. Не шофирайте и не работете с машини, ако имате тези симптоми.

### **Cuprolis съдържа натрий**

Това лекарство съдържа 37 mg натрий на флакон 10 mg. Това е еквивалентно на 1,9% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен според СЗО.

Това лекарство съдържа 109 mg натрий на флакон 30 mg. Това е еквивалентно на 5,5% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен според СЗО.

Това лекарство съдържа 216 mg натрий на флакон 60 mg. Това е еквивалентно на 11% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен според СЗО.

### **Курролис съдържа циклодекстрин**

Това лекарство съдържа 500 mg циклодекстрин (сулфобутилбетадекс натрий) на флакон 10 mg. Това е еквивалентно на 88 mg/kg за възрастен с тегло 70 kg.

Това лекарство съдържа 1 500 mg циклодекстрин (сулфобутилбетадекс натрий) на флакон 30 mg. Това е еквивалентно на 88 mg/kg за възрастен с тегло 70 kg.

Това лекарство съдържа 3 000 mg циклодекстрин (сулфобутилбетадекс натрий) на флакон 60 mg. Това е еквивалентно на 88 mg/kg за възрастен с тегло 70 kg.

### **3. Как да използвате Курролис**

Курролис ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра. Дозата ще бъде изчислена въз основа на Вашия ръст и тегло (телесна повърхност). Вашият лекар или медицинска сестра ще определят дозата на Курролис, която ще получавате.

Курролис ще се прилага като инфузия във вена. Инфузията може да продължи до 30 минути. Курролис се прилага 2 поредни дни всяка седмица, в продължение на 3 седмици, последвано от една седмица без лечение.

Всеки 28-дневен период е един цикъл на лечение. Това означава, че Курролис ще се прилага на ден 1, 2, 8, 9, 15 и 16 от всеки 28-дневен цикъл. Дозите на ден 8 и 9 от всеки цикъл няма да се прилагат от цикъл 13 нататък, ако се лекувате с Курролис в комбинация с леналидомид и дексаметазон.

Повечето пациенти ще получават лечение, докато заболяването им се подобрява или остава стабилно. Въпреки това, лечението с Курролис може също да се спре, ако се появят нежелани реакции, които не могат да бъдат овладяни.

Заедно с Курролис Вие ще получавате също леналидомид и дексаметазон, даратумумаб и дексаметазон или само дексаметазон. Може да получавате и други лекарства.

### **Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Курролис**

Тъй като това лекарство се прилага от лекар или медицинска сестра, малко вероятно е да Ви бъде приложена повече от необходимата доза. Въпреки това, ако Ви е приложена твърде голяма доза Курролис, Вашият лекар ще Ви наблюдава за нежелани реакции.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

## Състояния, за които трябва да следите

**Някои нежелани реакции може да са сериозни. Уведомете Вашия лекар незабавно, ако забележите някои от следните симптоми:**

- Болки в гърдите, задух, подуване на краката, които могат да бъдат симптоми на проблеми със сърцето
- Затруднено дишане, включително задух в покой или при физическо усилие, или кашлица (диспнея), учестено дишане, недостиг на въздух, хрипове или кашлица, които могат да бъдат симптоми на белодробна токсичност
- Много високо кръвно налягане, силна болка в гърдите, силно главоболие, объркване, замъглено зрение, гадене и повръщане, или изразена тревожност, които могат да бъдат симптоми на състояние, известно като хипертонична криза
- Задух при изпълнение на ежедневните дейности или в покой, неритмична сърдечна дейност, ускорен пулс, отпадналост, замаяност и припадъци със загуба на говор, които могат да бъдат симптоми на състояние, известно като белодробна хипертония
- Подуване на глезените, ходилата или ръцете, загуба на апетит, отделяне на по-малко урина или отклонения в резултатите от кръвните изследвания, които могат да бъдат симптоми на проблеми с бъбреците или бъбречна недостатъчност
- Нежелана реакция, наречена синдром на туморен разпад, която може да е причинена от бързото разрушаване на туморните клетки и може да предизвика неритмична сърдечна дейност, бъбречна недостатъчност или отклонения в резултатите от кръвните изследвания
- Повишена температура, втрисане или треперене, болка в ставите, мускулни болки, зачервяване на лицето или подуване на лицето, устните, езика и/или гърлото, които могат да предизвикат затруднено дишане или преглъщане (ангиоедем), слабост, задух, ниско кръвно налягане, припадък, забавена сърдечна честота, стягане в гърдите или болка в гърдите могат да се появят като реакция, свързана с инфузията
- Необичайно образуване на синини или кръвене, като например порязване, при което е необходимо повече време от обичайното, за да спре кръвенето; или вътрешен кръвоизлив като храчене на кръв, повръщане на кръв, тъмни като катран изпражнения, или яркочервена кръв в изпражненията; или кръвоизлив в мозъка, водещ до внезапно изтръпване или парализа на едната страна на лицето, краката или ръцете, внезапно силно главоболие, или проблеми със зрението, или затруднения в говора или преглъщането
- Болка или подуване на крака или ръката (което може да е симптом на кръвни съсиреци в дълбоките вени на крака или ръката), болка в гърдите или задух (което може да е симптом на кръвни съсиреци в белите дробове)
- Пожълтяване на кожата и очите (жълтеница), коремна болка или подуване, гадене или повръщане, които могат да бъдат симптоми на чернодробни проблеми, включително чернодробна недостатъчност. Ако някога сте имали инфекция с хепатит В, лечението с това лекарство може да предизвика повторно активиране на инфекцията с хепатит В
- Кръвене, лесна поява на синини, слабост, объркване, висока температура, гадене, повръщане и диария, както и остра бъбречна недостатъчност, които могат да бъдат симптоми на заболяване на кръвта, известно като тромботична микроангиопатия
- Главоболие, объркване, гърчове (припадъци), загуба на зрение и високо кръвно налягане (хипертония), които могат да бъдат симптоми на неврологично заболяване, известно като синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES).

## Други възможни нежелани реакции

**Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)**

- Тежка белодробна инфекция (пневмония)
- Инфекция на дихателните пътища
- Нисък брой тромбоцити, което може да предизвика лесно образуване на синини или кръвене (тромбоцитопения)

- Нисък брой на белите кръвни клетки, което може да намали способността Ви за борба с инфекциите и може да е съпроводено с висока температура
- Нисък брой на червените кръвни клетки (анемия), което може да предизвика отпадналост и умора
- Промени в кръвните изследвания (намалени нива на калий в кръвта, повишени нива на креатинин в кръвта)
- Намален апетит
- Трудности при заспиване (безсъние)
- Главоболие
- Скваност, изтръпване или намалена чувствителност в ръцете и/или краката
- Замайване
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Задух
- Кашлица
- Диария
- Гадене
- Запек
- Повръщане
- Болка в стомаха
- Болка в гърба
- Болки в ставите
- Болка в крайниците, ръцете или краката
- Мускулни спазми
- Висока температура
- Втрисане
- Подуване на ръцете, ходилата или глезените
- Слабост
- Умора

**Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)**

- Реакция, свързана с инфузията
- Сърдечна недостатъчност и проблеми със сърцето, включително учестен, силен или неравномерен сърдечен ритъм
- Инфаркт
- Проблеми с бъбреците, включително бъбречна недостатъчност
- Кръвни съсиреци във вените (дълбока венозна тромбоза)
- Усещане за топлина
- Кръвен съсирек в белите дробове
- Течност в белите дробове
- Хрипове
- Сериозна инфекция, включително инфекция на кръвта (сепсис)
- Белодробна инфекция
- Проблеми с черния дроб, включително повишаване на чернодробните ензими в кръвта
- Грипоподобни симптоми (грип)
- Реактивация на вируса на варицела (херпес зостер), който може да причини кожен обрив и болка (херпес зостер)
- Инфекция на пикочните пътища (инфекция на структурите, които отвеждат урината)
- Кашлица, която може да включва стягане в гърдите или болка, запушване на носа (bronхит)
- Зачервено гърло
- Възпаление на носа и гърлото
- Хрема, запушване на носа или кихане
- Вирусна инфекция
- Инфекция на стомаха и червата (гастроентерит)

- Кървене в стомаха и червата
- Промени в кръвните изследвания (намалени нива на натрий, магнезий, белтък, калций или фосфат в кръвта, повишени нива на калций, пикочна киселина, калий, билирубин, с-реактивен протеин в кръвта или захар)
- Дехидратация
- Тревожност
- Чувство на обърканост
- Замъглено зрение
- Катаракта
- Ниско кръвно налягане (хипотония)
- Кървене от носа
- Промяна в гласа или дрезгав глас
- Нарушено храносмилане
- Зъбобол
- Обрив
- Костна болка, мускулна болка, болка в гърдите
- Мускулна слабост
- Болки в мускулите
- Сърбеж по кожата
- Зачервяване на кожата
- Повишено изпотяване
- Болка
- Болка, подуване, дразнене или дискомфорт на мястото на инжектиране във вената
- Шум в ушите (тинитус)
- Общо неразположение или дискомфорт

#### **Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)**

- Кървене в белите дробове
- Възпаление на дебелото черво, причинено от бактерия, наречена *Clostridium difficile*
- Алергична реакция към Cuprolis
- Мултиорганна недостатъчност
- Намален приток на кръв към сърцето
- Кръвоизлив в мозъка
- Инсулт
- Затруднено дишане, учестено дишане и/или леко посиняване на върха на пръстите и устните (остър респираторен дистрес синдром)
- Оток на обвивката на сърцето (перикардит), симптомите включват болка зад гръдната кост, понякога разпространяваща се към шията и раменете, понякога с повишена температура
- Събиране на течност в обвивката на сърцето (перикарден излив), симптомите включват болка в гърдите или натиск и задух
- Запушване на оттичането на жлъчката от черния дроб (холестаза), което може да предизвика сърбеж по кожата, пожълтяване на кожата, потъмняване на урината и много светли изпражнения
- Перфорация на храносмилателната система
- Цитомегалвирусна инфекция
- Повторно активиране на инфекция с хепатит В (вирусно възпаление на черния дроб)
- Възпаление на панкреаса

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

**Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.** Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани

реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Курролис**

Курролис ще се съхранява в аптеката.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Курролис след срока на годност, отбелязан върху флакона и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Реконституираният продукт трябва да е бистър, безцветен до бледожълт разтвор и не трябва да се прилага, ако се наблюдава някаква промяна в цвета или видими частици.

Курролис е само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Курролис**

- Активно вещество: карфилзомиб. Всеки флакон съдържа 10 mg, 30 mg или 60 mg карфилзомиб. След реконституиране, 1 ml разтвор съдържа 2 mg карфилзомиб.
- Други съставки: сулфобутилбетадекс натрий, безводна лимонена киселина (E330) и натриев хидроксид (вижте точка 2 „Курролис съдържа натрий“).

### **Как изглежда Курролис и какво съдържа опаковката**

Курролис се доставя в стъклен флакон под формата на бял до почти бял прах за инфузионен разтвор, който се реконституира (разтваря) преди употреба. Реконституираният разтвор е бистър, безцветен или бледожълт разтвор.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Нидерландия

### **Притежател на разрешението за употреба**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Нидерландия

**Производител**

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Ирландия

**Производител**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**България**

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606



**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Дата на последно преразглеждане на листовката.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

-----

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

**Указания за реконституиране и приготвяне на Kuproliis прах за инфузионен разтвор за интравенозно приложение**

Карфилзомиб е цитотоксично средство. Поради това е необходимо повишено внимание при работа със и при приготвяне на Kuproliis. Препоръчва се използването на ръкавици и други предпазни средства.

Флаконите с Kuproliis не съдържат антибактериални консерванти и са предназначени само за еднократна употреба. Трябва да се спазва подходяща асептична техника.

Реконституираният разтвор съдържа карфилзомиб в концентрация 2 mg/ml. Преди реконституиране прочетете пълните инструкции за приготвяне:

1. Изчислете дозата (mg/m<sup>2</sup>) и броя на флаконите Kuproliis, които са необходими като използвате изходната телесна повърхност на пациента (body surface area, BSA). Пациентите с BSA, по-голяма от 2,2 m<sup>2</sup> трябва да получават доза въз основа на BSA 2,2 m<sup>2</sup>. Не е необходимо коригиране на дозата при промени в телесното тегло ≤ 20%.
2. Извадете флакона от хладилника непосредствено преди употреба.
3. Използвайте само игла с размер 21 или по-голям (игла с външен диаметър 0,8 mm или по-малък), за да разтворите асептично всеки флакон чрез бавно инжектиране на 5 ml (за флакон 10 mg), 15 ml (за флакон 30 mg) или 29 ml (за флакон 60 mg) стерилна вода за инжекции през запушалката и насочете разтвора към **ВЪТРЕШНАТА СТЕНА НА ФЛАКОНА**, за да се сведе до минимум образуването на пяна.
4. Внимателно въртете и/или обръщайте флакона бавно за около 1 минута или до пълното разтваряне. **НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ**. Ако се появи пяна, оставете разтвора да се утаи във флакона, докато пяната изчезне (около 5 минути) и разтворът се избистри.
5. Огледайте за наличие на частици или промяна на цвета преди приложение. Реконституираният продукт трябва да е бистър, безцветен до бледожълт разтвор и не трябва да се прилага, ако се наблюдава някаква промяна в цвета или видими частици.
6. Изхвърлете неизползваното количество, останало във флакона.
7. Kuproliis може да се прилага директно чрез интравенозна инфузия, или по избор да се прилага в интравенозен сак. Да не се прилага като интравенозна инжекция или болус.
8. Когато се прилага в интравенозен сак, използвайте само игла с размер 21 или по-голям (игла с външен диаметър 0,8 mm или по-малък), за да изтеглите изчислената доза от флакона и да я разредите в 50 или 100 ml интравенозен сак, съдържащ инжекционен разтвор на 5% глюкоза.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето за съхранение и условията преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C – 8°C.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.