

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kyprolis 10 mg milteliai infuziniam tirpalui  
Kyprolis 30 mg milteliai infuziniam tirpalui  
Kyprolis 60 mg milteliai infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kyprolis 10 mg milteliai infuziniam tirpalui  
Kiekviename flakone yra 10 mg karfilzomibo.

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*  
Kiekviename flakone yra 37 mg natrio.  
Kiekviename flakone yra 500 mg ciklodekstrino (betadekso sulfobutilo eterio natrio druskos).

Kyprolis 30 mg milteliai infuziniam tirpalui  
Kiekviename flakone yra 30 mg karfilzomibo.

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*  
Kiekviename flakone yra 109 mg natrio.  
Kiekviename flakone yra 1 500 mg ciklodekstrino (betadekso sulfobutilo eterio natrio druskos).

Kyprolis 60 mg milteliai infuziniam tirpalui  
Kiekviename flakone yra 60 mg karfilzomibo.

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*  
Kiekviename flakone yra 216 mg natrio.  
Kiekviename flakone yra 3 000 mg ciklodekstrino (betadekso sulfobutilo eterio natrio druskos).

1 ml paruošto tirpalo yra 2 mg karfilzomibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuziniam tirpalui.

Balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Kyprolis derinyje su daratumumabu ir deksametazonu, su lenalidomidu ir deksametazonu arba tik su deksametazonu yra skirtas suaugusių pacientų, kuriems jau buvo taikytas gydymas bent vienu vaistiniu preparatu, dauginėi mielomai gydyti (žr. 5.1 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Kyprolis turi prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio patirties.

## Dozavimas

Dozė apskaičiuojama pagal paciento kūno paviršiaus plotą (KPP) prieš pradėdant gydymą. Pacientai, kurių KPP yra didesnis kaip 2,2 m<sup>2</sup>, turi vartoti dozę, apskaičiuotą 2,2 m<sup>2</sup> KPP. Jei kūno svoris pakito ≤ 20 %, dozės koreguoti nereikia.

## Kyprolis vartojimas derinyje su lenalidomidu ir deksametazonu

Derinant su lenalidomidu ir deksametazonu, Kyprolis skiriamas kas savaitę atliekant 10 minučių trukmės infuziją į veną dvi dienas iš eilės taip kartojant tris savaites (1, 2, 8, 9, 15 ir 16 dienomis), po to daroma 12 dienų pertrauka (17–28 dienos), kaip parodyta 1 lentelėje. Kiekvienas 28 dienų laikotarpis yra laikomas vienu ciklu.

Pirmo ciklo 1 ir 2 dienomis vartojama pradinė 20 mg/m<sup>2</sup> Kyprolis dozė (maksimali dozė yra 44 mg). Jei ji toleruojama, pirmo ciklo 8 dienos dozė reikia didinti iki 27 mg/m<sup>2</sup> (maksimali dozė yra 60 mg). Nuo trylikto ciklo 8 ir 9 dienų Kyprolis dozės yra praleidžiamos.

Gydymą galima tęsti tol, kol pasireiškia ligos progresavimas arba atsiranda nepriimtinas toksinis poveikis.

Sprendimas dėl ilgesnio kaip 18 ciklų gydymo Kyprolis kartu su lenalidomidu ir deksametazonu turi būti priimtas įvertinus individualią naudą ir riziką, nes duomenų apie karfilzomibo toleravimą ir toksinį poveikį skiriant jį ilgiau kaip 18 ciklų, nepakanka (žr. 5.1 skyrių).

Derinyje su Kyprolis, 28 dienų ciklo 1–21 dienomis turi būti skiriama 25 mg geriamojo lenalidomido, o 1, 8, 15 ir 22 dienomis – 40 mg geriamojo ar į veną leidžiamo deksametazono. Dėl pradinės lenalidomido dozės mažinimo reikia nuspręsti atsižvelgiant į galiojančios lenalidomido preparato charakteristikų santraukos rekomendacijas, pvz., jei pacientui prieš gydymą yra inkstų funkcijos sutrikimas. Deksametazonas turi būti vartojamas iki Kyprolis infuzijos likus laikotarpiui nuo 30 minučių iki 4 valandų.

**1 lentelė. Kyprolis vartojimas derinyje su lenalidomidu ir deksametazonu**

|  | 1 ciklas       |         |            |           |         |              |           |          |              |           |              |
|--|----------------|---------|------------|-----------|---------|--------------|-----------|----------|--------------|-----------|--------------|
|  | 1 savaitė      |         |            | 2 savaitė |         |              | 3 savaitė |          |              | 4 savaitė |              |
|  | 1 diena        | 2 diena | 3–7 dienos | 8 diena   | 9 diena | 10–14 dienos | 15 diena  | 16 diena | 17–21 dienos | 22 diena  | 23–28 dienos |
| <b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b> | 20             | 20      | -          | 27        | 27      | -            | 27        | 27       | -            | -         | -            |
| <b>Deksametazonas (mg)</b>                     | 40             | -       | -          | 40        | -       | -            | 40        | -        | -            | 40        | -            |
| <b>Lenalidomidas</b>                           | 25 mg per parą |         |            |           |         |              |           |          |              | -         | -            |
|  | 2–12 ciklai    |         |            |           |         |              |           |          |              |           |              |
|  | 1 savaitė      |         |            | 2 savaitė |         |              | 3 savaitė |          |              | 4 savaitė |              |
|  | 1 diena        | 2 diena | 3–7 dienos | 8 diena   | 9 diena | 10–14 dienos | 15 diena  | 16 diena | 17–21 dienos | 22 diena  | 23–28 dienos |
| <b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b> | 27             | 27      | -          | 27        | 27      | -            | 27        | 27       | -            | -         | -            |
| <b>Deksametazonas (mg)</b>                     | 40             | -       | -          | 40        | -       | -            | 40        | -        | -            | 40        | -            |
| <b>Lenalidomidas</b>                           | 25 mg per parą |         |            |           |         |              |           |          |              | -         | -            |

|  | Nuo 13 ciklo   |         |            |           |         |              |           |          |              |           |              |
|--|----------------|---------|------------|-----------|---------|--------------|-----------|----------|--------------|-----------|--------------|
|  | 1 savaitė      |         |            | 2 savaitė |         |              | 3 savaitė |          |              | 4 savaitė |              |
|  | 1 diena        | 2 diena | 3–7 dienos | 8 diena   | 9 diena | 10–14 dienos | 15 diena  | 16 diena | 17–21 dienos | 22 diena  | 23–28 dienos |
| <b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b> | 27             | 27      | -          | -         | -       | -            | 27        | 27       | -            | -         | -            |
| <b>Deksametazonas (mg)</b>                     | 40             | -       | -          | 40        | -       | -            | 40        | -        | -            | 40        | -            |
| <b>Lenalidomidas</b>                           | 25 mg per parą |         |            |           |         |              |           |          |              | -         | -            |

<sup>a</sup> Infuzijos trukmė yra 10 minučių ir yra pastovi visos gydymo schemos metu

### Kyprolis vartojimas derinyje su deksametazonu

Derinant su deksametazonu, Kyprolis skiriamas kas savaitę atliekant 30 minučių trukmės infuziją į veną dvi dienas iš eilės taip kartojant tris savaites (1, 2, 8, 9, 15 ir 16 dienomis), po to daroma 12 dienų pertrauka (17–28 dienos), kaip parodyta 2 lentelėje. Kiekvienas 28 dienų laikotarpis yra laikomas vienu ciklu.

Pirmo ciklo 1 ir 2 dienomis vartojama pradinė 20 mg/m<sup>2</sup> Kyprolis dozė (maksimali dozė yra 44 mg). Jei ji toleruojama, pirmo ciklo 8 dienos dozė reikia didinti iki 56 mg/m<sup>2</sup> (maksimali dozė yra 123 mg).

Gydymą galima tęsti tol, kol pasireiškia ligos progresavimas arba atsiranda nepriimtinas toksinis poveikis.

Kai Kyprolis vartojamas derinyje tik su deksametazonu, 28 dienų ciklo metu, 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ir 23 dienomis turi būti skiriama 20 mg geriamojo arba į veną leidžiamojo deksametazono.

Deksametazonas turi būti vartojamas iki Kyprolis infuzijos likus laikotarpiui nuo 30 minučių iki 4 valandų.

### **2 lentelė. Kyprolis vartojimas derinyje tik su deksametazonu**

|  | 1 ciklas                        |         |            |           |         |              |           |          |              |           |          |              |
|--|---------------------------------|---------|------------|-----------|---------|--------------|-----------|----------|--------------|-----------|----------|--------------|
|  | 1 savaitė                       |         |            | 2 savaitė |         |              | 3 savaitė |          |              | 4 savaitė |          |              |
|  | 1 diena                         | 2 diena | 3–7 dienos | 8 diena   | 9 diena | 10–14 dienos | 15 diena  | 16 diena | 17–21 dienos | 22 diena  | 23 diena | 24–28 dienos |
| <b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b> | 20                              | 20      | -          | 56        | 56      | -            | 56        | 56       | -            | -         | -        | -            |
| <b>Deksametazonas (mg)</b>                     | 20                              | 20      | -          | 20        | 20      | -            | 20        | 20       | -            | 20        | 20       | -            |
|  | 2 ciklas ir visi vėlesni ciklai |         |            |           |         |              |           |          |              |           |          |              |
|  | 1 savaitė                       |         |            | 2 savaitė |         |              | 3 savaitė |          |              | 4 savaitė |          |              |
|  | 1 diena                         | 2 diena | 3–7 dienos | 8 diena   | 9 diena | 10–14 dienos | 15 diena  | 16 diena | 17–21 dienos | 22 diena  | 23 diena | 24–28 dienos |
| <b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b> | 56                              | 56      | -          | 56        | 56      | -            | 56        | 56       | -            | -         | -        | -            |
| <b>Deksametazonas (mg)</b>                     | 20                              | 20      | -          | 20        | 20      | -            | 20        | 20       | -            | 20        | 20       | -            |

<sup>a</sup> Infuzijos trukmė yra 30 minučių ir yra pastovi visos gydymo schemos metu

### Kyprolis derinyje su daratumumabu ir deksametazonu

Derinant su daratumumabu ir deksametazonu, Kyprolis skiriamas kas savaitę atliekant 30 minučių trukmės infuziją į veną dvi dienas iš eilės taip kartojant tris savaites (1, 2, 8, 9, 15 ir 16 dienomis), po to daroma 12 dienų pertrauka (17–28 dienos), kaip parodyta 3 lentelėje. Kiekvienas 28 dienų laikotarpis yra laikomas vienu gydymo ciklu.

Pirmo ciklo 1 ir 2 dienomis vartojama pradinė 20 mg/m<sup>2</sup> Kyprolis dozė (maksimali dozė yra 44 mg). Jei ji toleruojama, pirmo ciklo 8 dienos dozė reikia didinti iki 56 mg/m<sup>2</sup> (maksimali dozė yra 123 mg).

Gydymą galima tęsti tol, kol pasireiškia ligos progresavimas arba atsiranda nepriimtinas toksinis poveikis.

Kiekvieno 28 dienų ciklo metu 1, 2, 8, 9, 15 ir 16 dienomis turi būti skiriama 20 mg per burną vartojamo arba į veną leidžiamo deksametazono, o 22 dieną – 40 mg per burną vartojamo arba į veną leidžiamo deksametazono. > 75 metų pacientams po pirmosios savaitės deksametazono 20 mg dozė skiriama kas savaitę per burną arba į veną. Deksametazonas turi būti vartojamas iki Kyprolis infuzijos likus laikotarpiui nuo 30 minučių iki 4 valandų.

Daratumumą galima leisti į veną arba po oda.

Leidžiant į veną daratumumabo dozė yra 16 mg/kg faktinio kūno svorio; 1-ojo ciklo 1 ir 2 dienomis vartojama padalyta 8 mg/kg dozė. Paskui daratumumabo 16 mg/kg dozė kartą per savaitę vartojama 1-ojo ciklo 8, 15 ir 22 dienomis ir 2-ojo ciklo 1, 8, 15 ir 22 dienomis, tada 4 ciklus (3–6 ciklus) kas 2 savaites ir likusius ciklus arba iki ligos progresavimo kas 4 savaites.

Arba, leidžiant po oda, daratumumabo dozė yra 1 800 mg, vartojama 1-ojo ciklo 1, 8, 15 ir 22 dienomis ir 2-ojo ciklo 1, 8, 15 ir 22 dienomis, tada 4 ciklus (3–6 ciklus) kas 2 savaites ir likusius ciklus arba iki ligos progresavimo kas 4 savaites.

Daugiau informacijos apie po oda leidžiamos farmacinės formos vartojimą skaitykite daratumumabo preparato charakteristikų santraukoje.

Tomis dienomis, kai vartojamas daugiau nei vienas iš šių vaistinių preparatų, rekomenduojama tokia vaistinių preparatų vartojimo eilės tvarka: deksametazonas, prieš infuziją skiriami vaistiniai preparatai dėl daratumumabo (žr. skyrių *Kartu vartojami vaistiniai preparatai*), karfilzomibas, daratumumabas ir po infuzijos vartojami vaistiniai preparatai dėl daratumumabo (žr. skyrių *Kartu vartojami vaistiniai preparatai*).

Papildomos informacijos apie skyrimą pateikta daratumumabo ir deksametazono preparato charakteristikų santraukose.

### 3 lentelė. Kyprolis derinyje su deksametazonu ir daratumumabu

|  | 1 ciklas  |         |            |           |         |              |           |          |              |           |          |              |
|--|-----------|---------|------------|-----------|---------|--------------|-----------|----------|--------------|-----------|----------|--------------|
|  | 1 savaitė |         |            | 2 savaitė |         |              | 3 savaitė |          |              | 4 savaitė |          |              |
|  | 1 diena   | 2 diena | 3–7 dienos | 8 diena   | 9 diena | 10–14 dienos | 15 diena  | 16 diena | 17–21 dienos | 22 diena  | 23 diena | 24–28 dienos |
| <b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b> | 20        | 20      | -          | 56        | 56      | -            | 56        | 56       | -            | -         | -        | -            |
| <b>Deksametazonas (mg)<sup>b</sup></b>         | 20        | 20      | -          | 20        | 20      | -            | 20        | 20       | -            | 40        | -        | -            |
| <b>Daratumumabas (į veną ARBA po oda)</b>      |           |         |            |           |         |              |           |          |              |           |          |              |
| <b>Leidimas į veną (mg/kg)</b>                 | 8         | 8       | -          | 16        | -       | -            | 16        | -        | -            | 16        | -        | -            |
| <b>Leidimas po oda (mg)</b>                    | 1 800     | -       | -          | 1 800     | -       | -            | 1 800     | -        | -            | 1 800     | -        | -            |

|  | 2 ciklas                        |         |            |           |         |              |           |          |              |           |          |              |
|--|---------------------------------|---------|------------|-----------|---------|--------------|-----------|----------|--------------|-----------|----------|--------------|
|  | 1 savaitė                       |         |            | 2 savaitė |         |              | 3 savaitė |          |              | 4 savaitė |          |              |
|  | 1 diena                         | 2 diena | 3–7 dienos | 8 diena   | 9 diena | 10–14 dienos | 15 diena  | 16 diena | 17–21 dienos | 22 diena  | 23 diena | 24–28 dienos |
| <b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b> | 56                              | 56      | -          | 56        | 56      | -            | 56        | 56       | -            | -         | -        | -            |
| <b>Deksametazonas (mg)<sup>b</sup></b>         | 20                              | 20      | -          | 20        | 20      | -            | 20        | 20       | -            | 40        | -        | -            |
| <b>Daratumumabas (į veną ARBA po oda)</b>      |                                 |         |            |           |         |              |           |          |              |           |          |              |
| <b>Leidimas į veną (mg/kg)</b>                 | 16                              | -       | -          | 16        | -       | -            | 16        | -        | -            | 16        | -        | -            |
| <b>Leidimas po oda (mg)</b>                    | 1 800                           | -       | -          | 1 800     | -       | -            | 1 800     | -        | -            | 1 800     | -        | -            |
|  | 3–6 ciklai                      |         |            |           |         |              |           |          |              |           |          |              |
|  | 1 savaitė                       |         |            | 2 savaitė |         |              | 3 savaitė |          |              | 4 savaitė |          |              |
|  | 1 diena                         | 2 diena | 3–7 dienos | 8 diena   | 9 diena | 10–14 dienos | 15 diena  | 16 diena | 17–21 dienos | 22 diena  | 23 diena | 24–28 dienos |
| <b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b> | 56                              | 56      | -          | 56        | 56      | -            | 56        | 56       | -            | -         | -        | -            |
| <b>Deksametazonas (mg)<sup>b</sup></b>         | 20                              | 20      | -          | 20        | 20      | -            | 20        | 20       | -            | 40        | -        | -            |
| <b>Daratumumabas (į veną ARBA po oda)</b>      |                                 |         |            |           |         |              |           |          |              |           |          |              |
| <b>Leidimas į veną (mg/kg)</b>                 | 16                              | -       | -          | -         | -       | -            | 16        | -        | -            | -         | -        | -            |
| <b>Leidimas po oda (mg)</b>                    | 1 800                           | -       | -          | -         | -       | -            | 1 800     | -        | -            | -         | -        | -            |
|  | 7 ciklas ir visi vėlesni ciklai |         |            |           |         |              |           |          |              |           |          |              |
|  | 1 savaitė                       |         |            | 2 savaitė |         |              | 3 savaitė |          |              | 4 savaitė |          |              |
|  | 1 diena                         | 2 diena | 3–7 dienos | 8 diena   | 9 diena | 10–14 dienos | 15 diena  | 16 diena | 17–21 dienos | 22 diena  | 23 diena | 24–28 dienos |
| <b>Kyprolis (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b> | 56                              | 56      | -          | 56        | 56      | -            | 56        | 56       | -            | -         | -        | -            |
| <b>Deksametazonas (mg)<sup>b</sup></b>         | 20                              | 20      | -          | 20        | 20      | -            | 20        | 20       | -            | 40        | -        | -            |
| <b>Daratumumabas (į veną ARBA po oda)</b>      |                                 |         |            |           |         |              |           |          |              |           |          |              |
| <b>Leidimas į veną (mg/kg)</b>                 | 16                              | -       | -          | -         | -       | -            | -         | -        | -            | -         | -        | -            |
| <b>Leidimas po oda (mg)</b>                    | 1 800                           | -       | -          | -         | -       | -            | -         | -        | -            | -         | -        | -            |

<sup>a</sup>. Infuzijos trukmė yra 30 minučių ir yra pastovi visos gydymo schemos metu

<sup>b</sup>. > 75 metų pacientams po pirmosios savaitės deksametazono 20 mg dozė skiriama kas savaitę per burną arba į veną.

#### *Kartu vartojami vaistiniai preparatai*

Siekiant sumažinti *herpes zoster* infekcijos atsinaujinimo riziką Kyprolis gydomiems pacientams reikia apsvarstyti antivirusinės profilaktikos poreikį (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, gydomiems Kyprolis kartu su daratumumabu ir deksametazonu, su lenalidomidu ir deksametazonu arba tik su deksametazonu, rekomenduojama antitrombozinė profilaktika, ji turi būti skiriama atsižvelgiant į paciento rizikos veiksnius ir klinikinę būklę. Informacijos apie kitus vaistinius preparatus, kuriuos gali reikėti vartoti pvz., skirti profilaktinį gydymą antacidiniais preparatais, žiūrėkite galiojančiose lenalidomido ir deksametazono preparato charakteristikų santraukose.

Pacientams, kurie vartoja Kyprolis derinyje su daratumumabu ir deksametazonu, prieš daratumumabo infuziją reikia skirti vaistinių preparatų, kurie sumažina su infuzija susijusių reakcijų riziką.

Daugiau informacijos apie kartu vartojamus vaistinius preparatus, įskaitant skiriamus prieš infuziją ir po infuzijos, skaitykite daratumumabo preparato charakteristikų santraukoje.

#### *Hidratacija, skysčių ir elektrolitų kiekio stebėjimas*

Prieš vaistinio preparato vartojimą pirmo ciklo metu, būtina užtikrinti, kad pacientas gautų pakankamai skysčių, ypač pacientams su didele navikų lizės sindromo ar toksinio poveikio inkstams atsiradimo rizika. Visus pacientus būtina stebėti, ar neatsiranda per didelio skysčio kiekio organizme požymių, reikiamą skysčių kiekį būtina nustatyti atsižvelgiant į individualų kiekvieno paciento poreikį. Pacientams, kuriems prieš gydymą yra širdies nepakankamumas ar kurie turi širdies nepakankamumo pasireiškimo rizikos veiksnių, bendras skysčių tūris gali būti koreguojamas atsižvelgiant į klinikinę būklę (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama hidratacija tiek geriamaisiais skysčiais (30 ml/kg per parą 48 valandas prieš pirmo ciklo 1 dieną), tiek intraveniniais skysčiais (250 ml-500 ml tinkamo intraveninio skysčio prieš kiekvieną pirmo ciklo dozę). Po Kyprolis infuzijos pirmo ciklo metu prireikus papildomai vartojama 250 ml-500 ml intraveninio skysčio. Jei reikia, geriamųjų ir (arba) intraveninių skysčių vartojimą tęsti ir kitų ciklų metu.

Kai vartojama derinyje su intraveniniu daratumumabu, intraveninio daratumumabo skyrimo dienomis geriamųjų ir (arba) intraveninių skysčių vartoti nereikia.

Gydymo Kyprolis metu kalio koncentraciją serume reikia tirti kas mėnesį arba dažniau, jei kliniškai reikia. Tai priklauso nuo kalio koncentracijos prieš pradėdant gydymą, kartu vartojamų vaistinių preparatų (pvz., kurie žinomi kaip didinantys hipokalemijos pasireiškimo riziką) ir gretutinių ligų.

#### *Rekomenduojami dozės keitimai*

Dozę būtina keisti atsižvelgiant į Kyprolis toksiinį poveikį. 4 lentelėje nurodyti rekomenduojami veiksmai ir dozės keitimas. Dozės lygio sumažinimas pateiktas 5 lentelėje.

#### **4 lentelė. Dozės keitimas gydymo Kyprolis metu**

| <b>Toksinis poveikis kraujui</b>   | <b>Rekomenduojami veiksmai</b>   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Absoliutus neutrofilų kiekis <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math> (žr. 4.4 skyrių)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sustabdyti vartojimą <ul style="list-style-type: none"> <li>Jei atsistato iki <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>, gydymą tęsti vartojant to paties lygio dozę</li> </ul> </li> <li>Jei vėl sumažėja iki <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math>, laikytis anksčiau pateiktų rekomendacijų ir, atnaujinant gydymą Kyprolis, apsvarstyti dozės sumažinimą vienu lygiu<sup>a</sup></li> </ul>                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Febrilinė neutropenija</li> <li>Absoliutus neutrofilų kiekis <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math> ir temperatūra burnoje <math>&gt; 38,5 \text{ }^\circ\text{C}</math> arba <math>&gt; 38,0 \text{ }^\circ\text{C}</math>, išmatavus du kartus iš eilės 2 valandų laikotarpiu</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sustabdyti vartojimą</li> <li>Jei absoliutus neutrofilų kiekis grįžta į pradinį lygį ir karščiavimas išnyksta, gydymą tęsti vartojant to paties lygio dozę</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Trombocitų kiekis <math>&lt; 10 \times 10^9/l</math> arba yra kraujavimo su trombocitopenija požymių (žr. 4.4 skyrių)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sustabdyti vartojimą <ul style="list-style-type: none"> <li>Jei atsistato iki <math>\geq 10 \times 10^9/l</math> ir (arba) kraujavimas kontroliuojamas, gydymą tęsti vartojant to paties lygio dozę</li> </ul> </li> <li>Jei vėl sumažėja iki <math>&lt; 10 \times 10^9/l</math>, laikytis anksčiau pateiktų rekomendacijų ir, atnaujinant gydymą Kyprolis, apsvarstyti dozės sumažinimą vienu lygiu<sup>a</sup></li> </ul> |

| <b>Nehematologinis toksinis poveikis (inkstams)</b>  | <b>Rekomenduojami veiksmai</b>  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Kreatinino kiekis serume <math>\geq 2</math> kartus didesnis už pradinį; arba</li> <li>Kreatinino klirensas <math>&lt; 15</math> ml/min. (arba kreatinino klirensas sumažėja iki <math>\leq 50</math> % pradinio rodmens) arba būtinas gydymas dializėmis (žr. 4.4 skyrių)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sustabdyti vartojimą ir toliau stebėti inkstų funkciją (kreatinino kiekį serume arba inkstų klirensą) <ul style="list-style-type: none"> <li>Kyprolis vartojimą reikia atnaujinti, kai inkstų funkcija atsistato ir nuo pradinio rodmens skiriasi iki 25 %; atnaujinant gydymą, apsvarstyti dozės sumažinimą vienu lygiu<sup>a</sup></li> </ul> </li> <li>Kyprolis vartojantiems pacientams, kurie yra gydomi dializėmis, dozę reikia leisti po dializės procedūros</li> </ul> |
| <b>Kitoks nehematologinis toksinis poveikis</b>  | <b>Rekomenduojami veiksmai</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Bet koks kitoks 3 arba 4 laipsnio nehematologinis toksinis poveikis (žr. 4.4 skyrių)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sustabdyti vartojimą, kol išnyks arba grįš į pradinį lygį</li> <li>Atnaujinant gydymą, apsvarstyti dozės sumažinimą vienu lygiu<sup>a</sup></li> </ul>   |

<sup>a</sup> Dozės lygio sumažinimą žr. 5 lentelėje

### 5 lentelė. Kyprolis dozės lygio sumažinimas

| <b>Gydymo schema</b>                      | <b>Kyprolis dozė</b> | <b>Pirmas Kyprolis dozės sumažinimas</b> | <b>Antras Kyprolis dozės sumažinimas</b> | <b>Trečias Kyprolis dozės sumažinimas</b> |
|---|----------------------|--|--|---|
| Kyprolis, lenalidomidas ir deksametazonas | 27 mg/m <sup>2</sup> | 20 mg/m <sup>2</sup>                     | 15 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>        | —   |
| Kyprolis ir deksametazonas                | 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>         |
| Kyprolis, daratumumabas ir deksametazonas | 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>         |

Pastaba. Kyprolis infuzijos trukmė dozės sumažinimo (-ų) metu nesikeičia

<sup>a</sup> Jei simptomai neišnyksta, gydymą Kyprolis reikia nutraukti

### Ypatingos populiacijos

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientai, kuriems buvo vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, buvo įtraukti į Kyprolis ir deksametazono derinio tyrimus, bet neįtraukti į Kyprolis ir lenalidomido derinio tyrimus. Todėl yra nepakankamai duomenų apie Kyprolis derinį su lenalidomidu ir deksametazonu pacientams, kurių kreatinino klirensas yra ( $KrKl < 50$  ml/min.). Remiantis lenalidomido preparato charakteristikų santraukos rekomendacijomis, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi prieš pradėdant gydymą, pradinę lenalidomido dozę reikia atitinkamai sumažinti.

Remiantis turimais farmakokinetikos duomenimis, pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ar kurie yra nuolat gydomi dializėmis, pradinės Kyprolis dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių). Tačiau 3 fazės klinikinių tyrimų metu nepageidaujamo poveikio dėl ūminio inkstų nepakankamumo dažnis buvo didesnis pacientams, kurių kreatinino klirensas gydymo pradžioje buvo mažesnis nei tiems, kurių kreatinino klirensas gydymo pradžioje buvo didesnis.

Inkstų funkciją būtina įvertinti gydymo pradžioje ir tirti ją ne rečiau kaip kas mėnesį arba atsižvelgiant į patvirtintas klinikinės praktikos gaires, ypač tiems pacientams, kuriems kreatinino klirensas gydymo pradžioje yra sumažėjęs ( $KrKl < 30$  ml/min.). Pasireiškus toksiniam poveikiui, dozę reikia koreguoti (žr. 4 lentelę). Veiksmingumo ir saugumo duomenų pacientams, kurių kreatinino klirensas gydymo pradžioje yra  $< 30$  ml/min., nepakanka.

Kadangi dializės poveikis Kyprolis koncentracijos mažėjimui netirtas, vaistinį preparatą būtina vartoti po dializės procedūros.



### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientai, kuriems buvo vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nebuvo įtraukti į Kyprolis derinio tyrimus su lenalidomidu ir deksametazonu arba tik su deksametazonu.

Kyprolis farmakokinetika pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, netirta. Remiantis turimais farmakokinetikos duomenimis, pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nerekomenduojama. Tačiau nustatyta, kad kepenų funkcijos sutrikimų,  $\geq 3$  laipsnio nepageidaujamo poveikio ir sunkaus nepageidaujamo poveikio dažnis buvo didesnis pacientams, kuriems kepenų sutrikimas gydymo pradžioje buvo lengvas arba vidutinio sunkumo, nei tiems, kurių kepenų funkcija buvo normali (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Prieš pradėdant gydymą karfilzomibu būtina įvertinti kepenų fermentų aktyvumą ir bilirubino koncentraciją bei tirti juos kas mėnesį, neatsižvelgiant į pradinius rodmenis, o pasireiškus toksiniam poveikiui, dozę koreguoti (žr. 4 lentelę). Ypatingą dėmesį reikia skirti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų sutrikimas, nes šios populiacijos veiksmingumo ir saugumo duomenų nepakanka.

### *Senyviems pacientams*

Apskritai tam tikrų nepageidaujamų reiškinių (įskaitant širdies nepakankamumą) dažnis klinikinių tyrimų metu  $\geq 75$  metų pacientams buvo didesnis nei  $< 75$  metų pacientams (žr. 4.4 skyrių).

### *Vaikų populiacija*

Kyprolis saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Kyprolis vartojamas atliekant infuziją į veną. 20/27 mg/m<sup>2</sup> dozę reikia suleisti per 10 minučių. 20/56 mg/m<sup>2</sup> dozę reikia suleisti per 30 minučių.

Kyprolis negalima į veną suleisti staiga arba iš karto.

Intraveninės infuzijos sistemą būtina praplauti izotoniniu natrio chlorido tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniu tirpalu prieš pat Kyprolis vartojimą ir iš karto po jo.

Kyprolis negalima maišyti ar leisti kartu su kitais vaistiniais preparatais.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Žindančios moterys (žr. 4.6 skyrių).

Kadangi Kyprolis vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, reikia atsižvelgti į jų preparato charakteristikų santraukose pateikiamas papildomas kontraindikacijas.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Kadangi Kyprolis vartojamas derinyje su kitais vaistiniais preparatais, prieš pradėdant gydymą Kyprolis būtina susipažinti su kitų vaistinių preparatų charakteristikų santraukomis. Kadangi derinyje su Kyprolis gali būti vartojamas lenalidomidas, ypač svarbu laikytis su lenalidomido vartojimu susijusių neštumo testų atlikimo tvarkos ir kontracepcijos metodų naudojimo reikalavimų (žr. 4.6 skyrių).

## Širdies sutrikimai

Po Kyprolis pavartojimo buvo širdies nepakankamumo (pvz., stazinio širdies nepakankamumo, plaučių edemos, širdies išstūmimo frakcijos sumažėjimo) pasireiškimo ar pasunkėjimo, miokardo išemijos ir miokardo infarkto atvejų. Gauta pranešimų apie mirtį dėl širdies sustojimo, pasireiškusio Kyprolis vartojimo dieną, bei mirtinus širdies nepakankamumo ir miokardo infarkto atvejus. Potencialių su dozėmis susijusių poveikių ieškokite 4.8 skyriuje.

Prieš vaistinio preparato vartojimą pirmo ciklo metu būtina užtikrinti, kad pacientas gautų pakankamai skysčių, tačiau visus pacientus būtina stebėti, ar neatsiranda per didelio skysčio kiekio organizme požymių, ypač jei yra širdies nepakankamumo pasireiškimo rizika. Bendras suvartojamas skysčių tūris gali būti koreguojamas atsižvelgiant į klinikinį poreikį pacientams, kurie jau prieš gydymą serga širdies nepakankamumu arba kuriems yra širdies nepakankamumo pasireiškimo rizika (žr. 4.2 skyrių).

Jei pasireiškia 3 ar 4 laipsnio širdies reiškiniai, reikia sustabdyti Kyprolis vartojimą, kol tokie reiškiniai išnyks, ir apsvarstyti gydymo Kyprolis atnaujinimą dozę sumažinant vienu lygiu, remiantis naudos ir rizikos santykio įvertinimu (žr. 4.2 skyrių).

Širdies nepakankamumo pasireiškimo rizika senyviems ( $\geq 75$  metų) pacientams būna didesnė. Širdies nepakankamumo pasireiškimo rizika taip pat didesnė Azijos pacientams.

Prieš pradėdant gydymą rekomenduojama atlikti kruopštų širdies ir kraujagyslių rizikos faktorių įvertinimą.

Pacientai, kurie sirgo III ir IV klasės širdies nepakankamumu pagal Niujorko širdies asociacijos (New York Heart Association, NYHA) klasifikaciją, kuriuos neseniai buvo ištikęs miokardo infarktas ar kuriems buvo vaistiniaisiais preparatais nekontroliuojamų širdies laidumo sutrikimų, į klinikinius tyrimus įtraukiami nebuvo. Tokiems pacientams gali būti didesnė širdies komplikacijų rizika. Pacientų, kuriems yra III ar IV klasės širdies nepakankamumo požymių ar simptomų pagal NYHA, kuriuos neseniai (paskutinių 4 mėnesių laikotarpiu) ištiko miokardo infarktas ar kurie serga nekontroliuojama krūtinės angina ar aritmija, kardiologinę būklę būtina išsamiai ištirti prieš pradėdant gydymą Kyprolis. Prireikus, reikia koreguoti paciento būklę, ypač kontroliuoti kraujospūdį ir skysčių pusiausvyrą. Po to pacientus būtina gydyti atsargiai ir atidžiai stebėti jų būklę.

## Elektrokardiogramos pokyčiai

Klinikinių tyrimų metu ir vaistinį preparatą pateikus į rinką gauta pranešimų apie QT intervalo prailgėjimo atvejus. Pranešta apie skilvelinės tachikardijos atvejus Kyprolis vartojantiems pacientams.

## Toksinis poveikis plaučiams

Kyprolis vartojantiems pacientams buvo ūminio kvėpavimo sutrikimo sindromo (angl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS), ūminio kvėpavimo nepakankamumo ir ūminės difuzinės infiltracinės plaučių ligos, pvz., pneumonito ir intersticinės plaučių ligos, atvejų. Kai kurie šių atvejų buvo mirtini. Būtina įvertinti paciento būklę, sustabdyti Kyprolis vartojimą, kol minėti reiškiniai išnyks, ir apsvarstyti gydymo Kyprolis atnaujinimą, remiantis naudos ir rizikos santykio įvertinimu (žr. 4.2 skyrių).

## Plautinė hipertenzija

Pranešta apie plautinės hipertenzijos atvejus Kyprolis gydytiems pacientams. Kai kurie šių atvejų buvo mirtini. Būtina tinkamai įvertinti paciento būklę. Pasireiškus plautinei hipertenzijai, reikia sustabdyti Kyprolis vartojimą, kol ji išnyks arba būklė taps tokia, kokia buvo prieš gydymo pradžią, ir apsvarstyti gydymo Kyprolis atnaujinimą, remiantis naudos ir rizikos santykio įvertinimu (žr. 4.2 skyrių).

## Dusulys

Dažnai pranešta apie dusulio atvejus Kyprolis gydytiems pacientams. Būtina įvertinti dusulį, siekiant atmesti širdies ir kvėpavimo sistemų sutrikimus, įskaitant širdies nepakankamumą ir plaučių sindromus. Jei atsiranda 3 ar 4 laipsnio dusulys, reikia sustabdyti Kyprolis vartojimą, kol dusulys išnyks arba būklė taps tokia, kokia buvo prieš gydymo pradžią, ir apsvarstyti gydymo Kyprolis atnaujinimą, remiantis naudos ir rizikos santykiu įvertinimu (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

## Hipertenzija

Vartojant Kyprolis, buvo hipertenzijos, įskaitant hipertenzinę krizę ir hipertenziją, kurią reikėjo skubiai gydyti, atvejų. Kai kurie šių atvejų buvo mirtini. Tyrimo 20160275 metu hipertenzija dažniau pasireiškė tiems pacientams, kurie Kyprolis vartojo derinyje su daratumumabu. Prieš pradėdant gydymą ir jo metu rekomenduojama kontroliuoti hipertenziją. Visus Kyprolis gydomus pacientus reikia periodiškai tirti, ar neatsiranda hipertenzija, ir pagal poreikį gydyti. Jei hipertenzijos kontroliuoti nepavyksta, Kyprolis dozę reikia sumažinti. Jei pasireiškia hipertenzinė krizė, reikia sustabdyti Kyprolis vartojimą, kol sutrikimas išnyks arba būklė taps tokia, kokia buvo prieš gydymo pradžią, ir apsvarstyti gydymo Kyprolis atnaujinimą, remiantis naudos ir rizikos santykiu įvertinimu (žr. 4.2 skyrių).

## Ūminis inkstų nepakankamumas

Pranešta apie ūminio inkstų nepakankamumo atvejus Kyprolis vartojantiems pacientams. Kai kurie šių atvejų buvo mirtini. Ūminis inkstų nepakankamumas dažniau atsirado pacientams, kurie sirgo progresavusia recidyvuojančia ir į gydymą nereaguojančia dauginine mieloma ir kuriems buvo taikoma Kyprolis monoterapija. 3 fazės klinikinių tyrimų metu nepageidaujamo poveikio dėl ūminio inkstų nepakankamumo dažnis buvo didesnis tiriamiesiems, kurių kreatinino klirensas gydymo pradžioje buvo mažesnis nei tiems, kurių kreatinino klirensas gydymo pradžioje buvo didesnis. Daugumai pacientų kreatinino klirensas visą laiką buvo stabilus. Inkstų funkciją būtina tirti ne rečiau kaip kas mėnesį arba atsižvelgiant į patvirtintas klinikinės praktikos gaires, ypač tiems pacientams, kuriems kreatinino klirensas prieš pradėdant gydymą yra sumažėjęs. Atsižvelgiant į situaciją, reikia mažinti dozę ar nutraukti vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

## Navikų lizės sindromas

Pranešta apie navikų lizės sindromo (NLS) atvejus Kyprolis vartojantiems pacientams, kai kurie atvejai buvo mirtini. Jei pacientui yra išplitęs navikinis procesas, reikia laikyti, kad yra didesnė NLS pasireiškimo rizika. Būtina užtikrinti, kad pacientai gautų pakankamai skysčių prieš Kyprolis vartojimą pirmo ciklo metu bei (pagal poreikį) vėlesnių ciklų metu (žr. 4.2 skyrių). Jei yra didelė NLS pasireiškimo rizika, reikia apsvarstyti šlapimo rūgšties kiekį mažinančių vaistinių preparatų vartojimą. Gydymo metu reikia stebėti, ar neatsiranda NLS požymių (būtina reguliariai tirti elektrolitų kiekį serume) ir nedelsiant skirti gydymą. Kyprolis vartojimą reikia sustabdyti iki tol, kol NLS išnyks (žr. 4.2 skyrių).

## Infuzinės reakcijos

Pranešta apie Kyprolis vartojusiems pacientams pasireiškusias infuzines reakcijas, įskaitant gyvybei pavojingas reakcijas. Galimi simptomai yra karščiavimas, šaltkrėtis, atalgija, mialgija, veido paraudimas, veido edema, vėmimas, silpnumas, dusulys, hipotenzija, apalpinimas, bradikardija, krūtinės veržimas arba angina. Tokių reakcijų gali atsirasti iš karto po Kyprolis pavartojimo arba laikotarpiu iki 24 valandų po jo. Siekiant sumažinti reakcijų dažnį ir sunkumą, prieš Kyprolis infuziją būtina pavartoti deksametazono (žr. 4.2 skyrių).

### Kraujavimas ir trombocitopenija

Pranešta apie kraujavimo (pvz., iš virškinimo trakto, plaučių ir į kaukolės ertmę) atvejus Kyprolis gydomiems pacientams, dažnai susijusius su trombocitopenija. Kai kurie iš šių atvejų buvo mirtini (žr. 4.8 skyrių).

Kyprolis sukelia trombocitopeniją, mažiausias trombocitų kiekis būna 8-ą arba 15-ą dieną kiekvieno 28 dienų ciklo metu ir grįžta į pradinį lygį, iki kito ciklo pradžios (žr. 4.8 skyrių). Gydomo Kyprolis metu būtina dažnai tirti trombocitų kiekį. Atsižvelgiant į situaciją, reikia mažinti dozę ar nutraukti vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

### Venų tromboembolijos reiškiniai

Pranešta apie venų tromboembolijos, įskaitant giliųjų venų trombozę ir mirtinus plaučių embolijos, atvejus Kyprolis vartojantiems pacientams.

Pacientus, kuriems yra žinomų tromboembolijos rizikos veiksnių, įskaitant anksčiau buvusią trombozę, reikia atidžiai stebėti. Reikia imtis veiksnių stengiantis sumažinti iki minimumo visus modifikuojamus rizikos veiksnius (pvz., rūkymą, hipertenziją ir hiperlipidemiją). Atsargiai reikia skirti kitus kartu vartojamus vaistinius preparatus, kurie gali didinti trombozės riziką (pvz., eritropoezines medžiagas arba pakeičiamąją hormonų terapiją). Pacientams ir gydytojams patariama atidžiai stebėti ar neatsiranda tromboembolijos požymių ir simptomų. Pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jei atsiranda tokių simptomų, kaip dusulys, krūtinės skausmas, kosėjimas krauju, rankų ar kojų tinimas arba skausmas.

Trombozės profilaktika turi būti apgalvota remiantis individualiu naudos ir rizikos įvertinimu.

### Toksinis poveikis kepenims

Pranešta apie kepenų nepakankamumo, įskaitant mirtinus, atvejus. Kyprolis gali padidinti transaminazių aktyvumą serume (žr. 4.8 skyrių). Atsižvelgiant į situaciją, reikia mažinti dozę ar nutraukti vartojimą (žr. 4.2 skyrių). Kepenų fermentų aktyvumą ir bilirubino koncentraciją būtina tirti prieš gydymo karfilzomibu pradžią ir kas mėnesį jo metu, neatsižvelgiant į pradinius rodmenis.

### Trombozinė mikroangiopatija

Pranešta apie trombozinės mikroangiopatijos, įskaitant trombozinę trombocitopeninę purpurą ir hemolizinį ureminį sindromą (TTP/HUS), atvejus Kyprolis vartojantiems pacientams. Kai kurie šių atvejų buvo mirtini. Būtina stebėti, ar neatsiranda TTP/HUS požymių ir simptomų. Jei įtariama tokia diagnozė, reikia sustabdyti Kyprolis vartojimą ir pacientą ištirti, ar nėra TTP/HUS. Jei TTP/HUS diagnozė paneigiama, gydymą Kyprolis galima atnaujinti. Ar saugu atnaujinti pacientų, kuriems buvo pasireiškę TTP/HUS, gydymą Kyprolis, nežinoma.

### Užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromas

Pranešta apie užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromo (ULES) atvejus Kyprolis vartojantiems pacientams. ULES, anksčiau vadintas laikinosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromu (LULS), yra retas nervų sistemos sutrikimas, galintis pasireikšti traukuliais, galvos skausmu, letargija, sumišimu, aklumu, sąmonės prablėsimu ir kitais regos bei nervų sistemos sutrikimais, lydymais hipertenzijos; diagnozė patvirtinama nervų sistemos radiologiniais tyrimais. Jei įtariamas ULES, gydymą Kyprolis reikia nutraukti. Ar saugu atnaujinti pacientų, kuriems buvo pasireiškęs ULES, gydymą Kyprolis, nežinoma.

### Hepatito B viruso (HBV) reaktyvacija

Pacientams, vartojusiems karfilzomibo, buvo užfiksuota hepatito B viruso (HBV) reaktyvacijos atvejų.

Prieš pradėdant gydymą karfilzomibu visiems pacientams reikia atlikti HBV patikrinimą. Reikėtų apsvarstyti galimybę taikyti profilaktinį gydymą antivirusiniais vaistais pacientams su teigiama HBV serologija. Gydymo metu ir pasibaigus gydymui reikia stebėti, ar nėra HBV reaktyvacijos klinikinių ir laboratorinių požymių. Prireikus reikia pasitarti su HBV infekcijos gydymo specialistais. Nežinoma, ar saugu tęsti karfilzomibo vartojimą po tinkamo HBV reaktyvacijos suvaldymo. Todėl apie gydymo tęsimą reikia pasitarti su HBV infekcijos gydymo specialistais.

#### Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija

Buvo pranešta apie progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus karfilzomibą vartojantiems pacientams, kurie prieš tai arba kartu buvo gydomi imunosupresantais.

Atliekant CNS sutrikimų diferencinę diagnostiką reikia stebėti karfilzomibą vartojančius pacientus, ar nepasireiškia naujų ar pablogėjusių neurologinių, kognityvinių ar elgesio požymių ir simptomų, kurie gali rodyti, kad yra PDL.

Jei įtariama PDL, vaisto vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol specialistas, atlikdamas atitinkamus diagnostinius tyrimus, atmes PDL tikimybę. Jei PDL patvirtinama, karfilzomibo toliau vartoti nebegalima.

#### Kontracepcija

Vaisingos moterys ir (arba) jų partneriai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir vieną mėnesį po gydymo. Pacientai vyrai turi naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo metu ir 3 mėnesius po gydymo, jei jų partnerė nėščia arba vaisinga moteris, bet nenaudoja veiksmingos kontracepcijos (žr. 4.6 skyrių). Karfilzomibas gali sumažinti geriamųjų kontraceptikų veiksmingumą (žr. 4.5 skyrių).

#### Natrio kiekis

##### *Kyprolis 10 mg milteliai infuziniam tirpalui*

Šio vaistinio preparato 10 mg flakone yra 37 mg natrio, tai atitinka 1,9 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

##### *Kyprolis 30 mg milteliai infuziniam tirpalui*

Šio vaistinio preparato 30 mg flakone yra 109 mg natrio, tai atitinka 5,5 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

##### *Kyprolis 60 mg milteliai infuziniam tirpalui*

Šio vaistinio preparato 60 mg flakone yra 216 mg natrio, tai atitinka 11 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

#### Ciklodekstrino kiekis

##### *Kyprolis 10 mg milteliai infuziniam tirpalui*

Šio vaistinio preparato 10 mg flakone yra 500 mg ciklodekstrino (betadekso sulfobutilo eterio natrio druskos), 70 kg sveriančiam suaugusiajam tai atitinka 88 mg/kg.

##### *Kyprolis 30 mg milteliai infuziniam tirpalui*

Šio vaistinio preparato 30 mg flakone yra 1 500 mg ciklodekstrino (betadekso sulfobutilo eterio natrio druskos), 70 kg sveriančiam suaugusiajam tai atitinka 88 mg/kg.

##### *Kyprolis 60 mg milteliai infuziniam tirpalui*

Šio vaistinio preparato 60 mg flakone yra 3 000 mg ciklodekstrino (betadekso sulfobutilo eterio natrio druskos), 70 kg sveriančiam suaugusiajam tai atitinka 88 mg/kg.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Karfilzomibas daugiausia metabolizuojamas veikiant peptidazei ir epoksidhidrolazei, todėl nėra tikėtina, kad karfilzomibo farmakokinetines savybes keistų kartu vartojami citochromo P450 inhibitoriai ir induktoriai.

*In vitro* tyrimai parodė, kad karfilzomibas nesužadina CYP3A4 žmogaus hepatocitų kultūrose. Klinikinio tyrimo metu vartojant geriamąjį midazolamą (siekiant įvertinti poveikį CYP3A) ir karfilzomibo 27 mg/m<sup>2</sup> dozę (atliekant 2–10 minučių trukmės infuziją), nustatyta, kad karfilzomibas kartu vartojamo midazolamo farmakokinetikos neveikė, o tai rodo, kad karfilzomibo CYP3A4/5 substratų metabolizmą slopinantis ar CYP3A4 indukuojantis poveikis žmogaus organizme nėra tikėtinas. Klinikinio tyrimo su 56 mg/m<sup>2</sup> doze neatlikta. Tačiau nežinoma, ar esant terapinei koncentracijai karfilzomibas sužadina CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ir 2B6. Karfilzomibo vartojant derinyje su vaistiniais preparatais (pvz., geriamaisiais kontraceptikais), kurie yra šių fermentų substratai, būtinas atsargumas. Būtina naudoti veiksmingas priemones nėštumui išvengti (žr. 4.6 skyrių bei galiojančią lenalidomido preparato charakteristikų santrauką) bei, jei pacientė vartoja geriamųjų kontraceptikų, pradėti naudoti alternatyvų veiksmingos kontracepcijos metodą.

Karfilzomibas neslopina CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ir 2D6 *in vitro* ir todėl nėra tikėtina, kad jis dėl slopinimo keistų vaistinių preparatų, kurie yra šių fermentų substratai, ekspoziciją.

Karfilzomibas yra P–glikoproteino (P–gp), bet ne krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratas. Vis dėlto atsižvelgiant į tai, kad Kyprolis vartojamas į veną ir yra ekstensyviai metabolizuojamas, nėra tikėtina, kad P–gp ar BCRP inhibitoriai ar induktoriai keistų karfilzomibo farmakokinetines savybes. *In vitro*, esant mažesnei nei tikėtina vartojant terapines dozes koncentracijai (3 μM), karfilzomibas P–gp substrato digoksino srauto pernašą slopino 25 %. Karfilzomibą vartoti derinyje su P–gp substratais (pvz., digoksinu, kolchicinu), būtina atsargiai.

*In vitro* karfilzomibas slopina OATP1B1 (IK<sub>50</sub> = 2,01 μM), tačiau nežinoma ar karfilzomibas gali slopinti kitus pernešėjus OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 ir BSEP sisteminiu lygiu. Karfilzomibas neslopina žmogaus UGT2B7, bet slopina žmogaus UGT1A1, kai IK<sub>50</sub> yra 5,5 μM. Tačiau atsižvelgiant į greitą karfilzomibo eliminaciją, ypač greitą sisteminės koncentracijos sumažėjimą per 5 minutes po infuzijos pabaigos, kliniškai reikšmingų sąveikų su OATP1B1 ir UGT1A1 substratais rizika tikriausia yra menka.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Kyprolis gydomos vaisingos moterys ir (arba) jų partneriai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir vieną mėnesį po gydymo.

Negalima paneigti geriamųjų kontraceptikų veiksmingumo sumažėjimo gydymo karfilzomibu metu (žr. 4.5 skyrių). Be to, dėl padidėjusios venų tromboembolinių reiškinių rizikos, susijusios su karfilzomibo vartojimu, moterys gydymo karfilzomibu metu turi vengti vartoti hormoninių kontraceptikų, susijusių su trombozės rizika (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Jei pacientė naudoja geriamųjų kontraceptikų ar hormoninį kontracepcijos metodą, kuris yra susijęs su trombozės rizika, ji turi pradėti naudoti kitą veiksmingą kontracepcijos metodą.

Pacientai vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 3 mėnesius po gydymo, jei jų partnerė nėščia arba vaisinga moteris, bet nenaudoja veiksmingos kontracepcijos.

### Nėštumas

Duomenų apie karfilzomibo vartojimą nėštumo metu nėra.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą bei tyrimų su gyvūnais metu gautus duomenis, nėščią moterų vartojamas Kyprolis gali pakenkti kūdikiui. Kyprolis nėštumo metu vartoti negalima, nebent galima nauda yra didesnė už galimą pavojų vaisiui. Jei Kyprolis vartojamas nėštumo metu ar pacientė šio vaistinio preparato vartojimo laikotarpiu pastoja, ją reikia informuoti apie galimą žalą vaisiui.

Lenalidomido struktūra yra panaši į talidomido. Žinoma, kad talidomidas yra žmogui teratogeninė veiklioji medžiaga, sukianti gyvybei pavojingus apsigimimus. Jei nėštumo laikotarpiu vartojama lenalidomido, tikėtina, kad pasireikš žmonėms sukeliamas teratogeninis lenalidomido poveikis. Visiems pacientams būtina vykdyti lenalidomido nėštumo prevencijos programos reikalavimus, nebent yra patikimų įrodymų, kad pacientas yra nevaisingas. Žr. galiojančią lenalidomido preparato charakteristikų santrauką.

### Žindymas

Nežinoma, ar karfilzomibas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Atsižvelgiant į farmakologines savybes, pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Todėl atsargumo dėlei, gydymo metu ir mažiausiai 2 dienas po gydymo Kyprolis, žindyti negalima.

### Vaisingumas

Su gyvūnais poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Kyprolis gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Klinikinių tyrimų metu buvo nuovargio, svaigulio, alpimo, matomo vaizdo neryškumo, somnolencijos ir (arba) kraujospūdžio sumažėjimo atvejų. Jei pasireiškia bet kuris minėtas simptomas, Kyprolis gydomiems pacientams reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Bendra nepageidaujamų reakcijų santrauka

Sunkios nepageidaujamos reakcijos, galinčios pasireikšti gydymo Kyprolis metu: širdies nepakankamumas, miokardo infarktas, širdies sustojimas, miokardo išemija, intersticinė plaučių liga, pneumonitas, ūminis kvėpavimo sutrikimo (respiracinio distreso) sindromas, ūminis kvėpavimo nepakankamumas, plautinė hipertenzija, dispnėja, hipertenzija, įskaitant hipertenzinę krizę, ūminis inkstų pažeidimas, navikų lizės sindromas, su infuzija susijusi reakcija, kraujavimas iš virškinimo trakto, intrakranijinis kraujavimas, kraujavimas iš plaučių, trombocitopenija, kepenų nepakankamumas, hepatito B viruso reaktyvacija, ULES, trombozinė mikroangiopatija ir TTP/HUS. Kyprolis klinikinių tyrimų metu toksinis poveikis širdžiai ir dusulys paprastai atsirado ankstyvuojų gydymo Kyprolis laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (atsirado > 20 % tiriamųjų) buvo anemija, nuovargis, trombocitopenija, pykinimas, viduriavimas, karščiavimas, dispnėja, kvėpavimo takų infekcija, kosulys ir neutropenija.

Pradinės 20 mg/m<sup>2</sup> karfilzomibo dozės buvo padidintos iki 27 mg/m<sup>2</sup> PX-171-009 tyrime ir iki 56 mg/m<sup>2</sup> 2011-003 tyrime (žr. 5.1 skyrių). Kryžminis nepageidaujamų reakcijų palyginimas 2011-003 tyrimo Kyprolis ir deksametazono Kd grupėje ir PX-171-009 tyrimo Kyprolis, lenalidomido ir deksametazono KRd grupėje parodė, kad gali būti šios galimai nuo dozės priklausiančios nepageidaujamos reakcijos: širdies nepakankamumas (Kd 8,2 %, KRd 6,4 %), dusulys (Kd 30,9 %, KRd 22,7 %), hipertenzija (Kd 25,9 %, KRd 15,8 %) ir plaučių hipertenzija (Kd 1,3 %, KRd 0,8 %).

Atliekant tyrimą 20160275 (žr. 5.1 skyrių), kuriame Kyprolis vartojimas derinyje su daratumumabu ir deksametazonu (KdD) buvo lyginamas su Kyprolis vartojimu derinyje su deksametazonu (Kd), per 30 dienų nuo paskutinės bet kurio tiriamojo gydymo dozės nuo nepageidaujamų reiškinų mirė 10 %

pacientų KdD grupėje, plg. su 5 % pacientų Kd grupėje. Dažniausia abiejų grupių pacientų (KdD plg. su Kd) mirties priežastis buvo infekcijos (5 % plg. su 3 %). Gydomo metu pasireiškusių mirtinų nepageidaujamų reiškinių rizika buvo didesnė tarp  $\geq 65$  metų tiriamųjų. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai nustatyti 56 % pacientų KdD grupėje ir 46 % pacientų Kd grupėje. Dažniausi sunkūs nepageidaujami reiškiniai KdD grupėje, palyginti su Kd grupe, buvo anemija (2 % plg. su 1 %), viduriavimas (2 % plg. su 0 %), karščiavimas (4 % plg. su 2 %), pneumonija (12 % plg. su 9 %), gripas (4 % plg. su 1 %), sepsis (4 % plg. su 1 %) ir bronchitas (2 % plg. su 0 %).

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnio kategorijas (žr. 6 lentelę). Dažnio kategorijos nustatytos pagal praneštą bendrą kiekvienos nepageidaujamos reakcijos dažnį, remiantis apibendrintais klinikinių tyrimų duomenimis (n = 3 878). Kiekvienoje organų sistemų klasės ir dažnio kategorijoje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

#### **6 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje**

| <b>MedDRA organų sistemų klasė</b>     | <b>Labai dažnas (<math>\geq 1/10</math>)</b>                              | <b>Dažnas (nuo <math>\geq 1/100</math> iki <math>&lt; 1/10</math>)</b>   | <b>Nedažnas (nuo <math>\geq 1/1\ 000</math> iki <math>&lt; 1/100</math>)</b>                                    | <b>Retas (nuo <math>\geq 1/10\ 000</math> iki <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b> |
|--|---|--|---|---|
| Infekcijos ir infestacijos             | Pneumonija<br>Kvėpavimo takų infekcija                                    | Sepsis<br>Plaučių infekcija<br>Gripas<br>Juostinė pūslelinė*<br>Šlapimo takų infekcija<br>Bronchitas<br>Gastroenteritas<br>Virusinė infekcija<br>Nazofaringitas<br>Rinitas     | <i>Clostridium difficile</i> sukeltas kolitas<br>Citomegalovirusinė infekcija<br>Hepatito B viruso reaktyvacija |   |
| Imuninės sistemos sutrikimai           |   |  | Padidėjęs jautrumas vaistiniams preparatui  |   |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai | Trombocitopenija<br>Neutropenija<br>Anemija<br>Limfopenija<br>Leukopenija | Febrilinė neutropenija   | HUS<br>TTP  | Trombozinė mikroangiopatija   |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai      | Hipokalemija<br>Sumažėjęs apetitas  | Dehidratacija<br>Hiperkalemija<br>Hipomagnezemia<br>Hiponatremija<br>Hiperkalcemija<br>Hipokalcemija<br>Hipofosfatemija<br>Hiperurikemija<br>Hipoalbuminemia<br>Hiperglikemija | Navikų lizės sindromas  |   |
| Psichikos sutrikimai                   | Nemiga  | Nerimas<br>Sumišimo būseną   |   |   |



| <b>MedDRA organų sistemų klasė</b>                             | <b>Labai dažnas (≥ 1/10)</b>   | <b>Dažnas (nuo ≥ 1/100 iki &lt; 1/10)</b>   | <b>Nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki &lt; 1/100)</b>  | <b>Retas (nuo ≥ 1/10 000 iki &lt; 1/1 000)</b> |
|--|--|---|---|--|
| Nervų sistemos sutrikimai                                      | Svaigulys<br>Periferinė neuropatija<br>Galvos skausmas                         | Parestezija<br>Hipestezija  | Intrakranijinis kraujavimas<br>Smegenų kraujagyslių sutrikimas (insultas)<br>ULES   |  |
| Akių sutrikimai  |  | Katarakta<br>Matomo vaizdo neryškumas   |   |  |
| Ausų ir labirintų sutrikimai                                   |  | Spengimas ausyse  |   |  |
| Širdies sutrikimai   |  | Širdies nepakankamumas<br>Miokardo infarktas<br>Prieširdžių virpėjimas<br>Tachikardija<br>Išstūmimo frakcijos sumažėjimas<br>Palpitacija                                  | Širdies sustojimas<br>Kardiomiopatija<br>Miokardo išemija<br>Perikarditas<br>Skystis perikardo ertmėje<br>Skilvelinė tachikardija |  |
| Kraujagyslių sutrikimai  | Hipertenzija   | Giliųjų venų trombozė<br>Hipotenzija<br>Paraudimas  | Hipertenzinė krizė<br>Kraujavimas   | Hipertenzija, kurią būtina skubiai gydyti      |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai | Dusulys<br>Kosulys   | Plaučių embolija<br>Plaučių edema<br>Epistaksė<br>Burnos ir ryklės skausmas<br>Disfonija<br>Gargimas<br>Plautinė hipertenzija   | ARDS<br>Ūminis kvėpavimo nepakankamumas<br>Kraujavimas iš plaučių<br>Intersticinė plaučių liga<br>Pneumonitas                     |  |
| Virškinimo trakto sutrikimai                                   | Vėmimas<br>Viduriavimas<br>Vidurių užkietėjimas<br>Pilvo skausmas<br>Pykinimas | Kraujavimas iš virškinimo trakto<br>Dispepsija<br>Dantų skausmas  | Virškinimo trakto perforacija<br>Ūminis pankreatitas  |  |
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai                    |  | Alanin-aminotransferazės aktyvumo padidėjimas<br>Aspartat-aminotransferazės aktyvumo padidėjimas<br>Gama-gliutamiltansferazės aktyvumo padidėjimas<br>Hiperbilirubinemija | Kepenų nepakankamumas<br>Cholestazė   |  |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai                            |  | Išbėrimas<br>Niežėjimas<br>Eritema<br>Hiperhidrozė  |   | Angioedema                                     |

| <b>MedDRA organų sistemų klasė</b>                     | <b>Labai dažnas (≥ 1/10)</b>  | <b>Dažnas (nuo ≥ 1/100 iki &lt; 1/10)</b>   | <b>Nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki &lt; 1/100)</b> | <b>Retas (nuo ≥ 1/10 000 iki &lt; 1/1 000)</b> |
|--|---|---|--|--|
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai      | Nugaros skausmas<br>Artralgija<br>Galūnių skausmas<br>Raumenų spazmai   | Skeleto raumenų skausmas<br>Skeleto raumenų skausmas krūtinėje<br>Kaulų skausmas<br>Mialgija<br>Raumenų silpnumas         |  |  |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai                      | Kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas                                  | Ūminis inkstų pažeidimas<br>Inkstų nepakankamumas<br>Inkstų funkcijos sutrikimas<br>Sumažėjęs inkstų kreatinino klirensas |  |  |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai    | Karščiavimas<br>Periferinė edema<br>Astenija<br>Nuovargis<br>Šaltkrėtis | Krūtinės skausmas<br>Skausmas<br>Infuzijos vietos reakcija<br>Į gripą panaši liga<br>Negalavimas                          | Dauginis organų sutrikimo sindromas            |  |
| Tyrimai  |   | C-reaktyviojo baltymo kiekio padidėjimas<br>Šlapimo rūgšties kiekio kraujyje padidėjimas                                  |  |  |
| Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos |   | Su infuzija susijusi reakcija   |  |  |

\* Dažnis apskaičiuotas pagal duomenis, gautus iš klinikinių tyrimų, kai dauguma pacientų vaistinį preparatą vartojo profilaktiškai

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Širdies nepakankamumas, miokardo infarktas ir miokardo išemija*

Kyprolis klinikinių tyrimų metu širdies nepakankamumas atsirado maždaug 5 % tiriamųjų (maždaug 3 % tiriamųjų šie reiškiniai buvo ≥ 3 laipsnio), miokardo infarktas atsirado maždaug 1 % tiriamųjų (maždaug 1 % tiriamųjų šie reiškiniai buvo ≥ 3 laipsnio) ir miokardo išemija atsirado < 1 % tiriamųjų (< 1 % tiriamųjų šie reiškiniai buvo ≥ 3 laipsnio). Šie reiškiniai paprastai pasireiškė ankstyvuojų gydymo Kyprolis laikotarpiu (praėjus < 5 ciklams).

Tyrimo 20160275 metu bendras širdies sutrikimų (bet kokių ir bet kokio sunkumo) dažnis pacientų, kurie tyrimo pradžioje turėjo kraujagyslių sutrikimų arba hipertenziją, pogrupyje buvo atitinkamai 29,9 % plg. su 19,8 % (KdD plg. su Kd) ir 30,6 % plg. su 18,1 %. Mirtinų širdies reiškinių dažnis buvo atitinkamai 1,9 % plg. su 0,0 % (KdD plg. su Kd) ir 1,5 % plg. su 0,0 %. Nebuvo galima išskirti kurios nors vienos širdies reiškinių rūšies, kuri būtų lėmusi skirtumą tarp KdD ir Kd grupių pacientų, kurie tyrimo pradžioje turėjo kraujagyslių sutrikimų arba hipertenziją, pogrupyje.

Informacijos apie klinikinę širdies sutrikimų kontrolę gydymo Kyprolis metu pateikta 4.4 skyriuje.

##### *Dusulys*

Kyprolis klinikinių tyrimų metu dusulys pasireiškė maždaug 24 % tiriamųjų. Dauguma dusuliu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų buvo nesunkios (< 5 % tiriamųjų reiškiniai buvo ≥ 3 laipsnio) ir išnyko, gydymą dėl jų reikėjo nutraukti retai ir jie pasireiškė ankstyvuojų tyrimo laikotarpiu (praėjus < 3 ciklams). Informacijos apie klinikinę dusulio kontrolę gydymo Kyprolis metu pateikta 4.4 skyriuje.

### *Hipertenzija, įskaitant hipertenzinę krizę*

Pavartojus Kyprolis buvo hipertenzinės krizės (staiga pasireiškusios hipertenzijos ar hipertenzijos, kurią reikėjo skubiai gydyti) atvejų. Kai kurie šių atvejų buvo mirtini. Klinikinių tyrimų metu hipertenzija pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių atsirado maždaug 21 % tiriamųjų ir 8 % tiriamųjų hipertenzijos reiškiniai buvo  $\geq 3$  laipsnio, tačiau hipertenzinė krizė atsirado  $< 0,5$  % tiriamųjų. Hipertenzija pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo panašus nepriklausomai nuo to, ar pacientas anksčiau sirgo, ar nesirgo hipertenzija. Informacijos apie klinikinę hipertenzijos kontrolę gydymo Kyprolis metu pateikta 4.4 skyriuje.

### *Trombocitopenija*

Kyprolis klinikinių tyrimų metu trombocitopenija pasireiškė maždaug 33 % tiriamųjų, maždaug 20 % tiriamųjų šie reiškiniai buvo  $\geq 3$  laipsnio. Tyrime 20160275  $\geq 3$  laipsnio trombocitopenijos dažnis KdD grupėje buvo 24,4 % ir Kd grupėje 16,3 %. Kyprolis sukelia trombocitopeniją slopindamas trombocitų susidarymą iš megakariocitų: pasireiškia klasikinė ciklinė trombocitopenija, mažiausias trombocitų kiekis būna 8-ą arba 15-ą dieną kiekvieno 28 dienų ciklo metu ir paprastai vėl tampa toks, koks buvo, iki kito ciklo pradžios. Informacijos apie klinikinę trombocitopenijos kontrolę gydymo Kyprolis metu pateikta 4.4 skyriuje.

### *Venų tromboembolijos reiškiniai*

Pranešta apie venų tromboembolijos, įskaitant giliųjų venų trombozę ir mirtinus plaučių embolijos atvejus Kyprolis vartojantiems pacientams (žr. 4.4 skyrių). Trijuose 3 fazės tyrimuose bendras tromboembolijos reiškinų dažnis buvo didesnis Kyprolis grupėse. PX-171-009 tyrime venų tromboembolijos reiškinų dažnis KRd grupėje buvo 15,6 % ir 9,0 % Rd grupėje.  $\geq 3$  laipsnio venų tromboembolijos reiškiniai nustatyti 5,6 % pacientų KRd grupėje ir 3,9 % pacientų Rd grupėje. 2011-003 tyrime venų tromboembolijos reiškinų dažnis Kd grupėje buvo 12,5 % ir 3,3 % bortezomibo ir deksametazono (Vd) grupėje.  $\geq 3$  laipsnio venų tromboembolijos reiškiniai nustatyti 3,5 % pacientų Kd grupėje ir 1,8 % pacientų Vd grupėje. Tyrime 20160275 venų tromboembolijos reiškinų dažnis KdD grupėje buvo 6,2 % ir 11,1 % Kd grupėje.  $\geq 3$  laipsnio venų tromboembolijos reiškiniai nustatyti 1,9 % pacientų KdD grupėje ir 6,5 % pacientų Kd grupėje.

### *Kepenų nepakankamumas*

Kyprolis klinikinių tyrimų metu kepenų nepakankamumas, įskaitant mirtinus atvejus, pasireiškė  $< 1$  % tiriamųjų. Informacijos apie klinikinę toksinio poveikio kepenims kontrolę gydymo Kyprolis metu pateikta 4.4 skyriuje.

### *Periferinė neuropatija*

Atsitiktinių imčių, atviro, daugiacentrio tyrimo metu recidyvuojančia daugine mieloma sergantiems pacientams, vartojantiems 20/56 mg/m<sup>2</sup> Kyprolis dozes, suleidžiamas į veną per 30 minučių derinyje su deksametazonu (Kd, n = 464) arba su bortezomibu ir deksametazonu (Vd, n = 465), iš anksto suplanuotos bendrojo išgyvenamumo (BI) analizės metu nustatyti 2 ir didesnio laipsnio periferinės neuropatijos atvejai 7 % pacientų Kd grupėje ir 35 % pacientų Vd grupėje. Tyrimo 20160275 metu 2-ojo arba aukštesnio laipsnio periferinė neuropatija pasireiškė 10,1 % recidyvuojančia daugine mieloma sergančių pacientų KdD grupėje, palyginti su 3,9 % pacientų Kd grupėje.

### *Infuzinė reakcija*

Tyrimo 20160275 metu infuzinių reakcijų rizika buvo didesnė, kai karfilzomibas buvo vartojamas kartu su daratumumabu.

### *Kvėpavimo takų infekcijos*

Tyrimo 20160275 metu abiejose gydymo grupėse pranešta apie kvėpavimo takų infekcijas kaip apie sunkias nepageidaujamas reakcijas (27,6 % KdD grupėje ir 15,0 % Kd grupėje). Tyrimo 20160275 metu abiejose gydymo grupėse pranešta apie pneumoniją kaip apie sunkias nepageidaujamas reakcijas (15,3 % KdD grupėje ir 9,8 % Kd grupėje). Atitinkamai 1,3 % ir 0 % reiškinų KdD ir Kd grupėse baigėsi mirtimi.

### *Antriniai pirminiai piktybiniai susirgimai*

Tyrimo 20160275 metu abiejose gydymo grupėse pranešta apie antrinius pirminius piktybinius susirgimus (1,9 % KdD grupėje ir 1,3 % Kd grupėje).

### *Oportunistinės infekcijos*

Tyrimo 20160275 metu abiejose gydymo grupėse pranešta apie oportunistines infekcijas (9,4 % KdD grupėje ir 3,9 % Kd grupėje). Oportunistinės infekcijos, kurios pasireiškė  $\geq 1$  % tiriamųjų KdD grupėje, buvo juostinė pūslelinė, burnos kandidozė, burnos pūslelinė ir *herpes simplex*.

### *Hepatito B reaktyvacija*

Tyrimo 20160275 metu hepatito B reaktyvacijos dažnis KdD grupėje buvo 0,6 % plg. su 0 % Kd grupėje.

### Kitos ypatingos populiacijos

#### *Senyvi pacientai*

Apskritai Kyprolis klinikinių tyrimų metu tam tikrų nepageidaujamų reiškinų (įskaitant širdies aritmijas, širdies nepakankamumą (žr. 4.4 skyrių), dusulį, leukopeniją ir trombocitopeniją) dažnis  $\geq 75$  metų pacientams buvo didesnis nei  $< 75$  metų pacientams.

Tyrimo 20160275 47 % iš 308 pacientų, kurie vartojo KdD 20/56 mg/m<sup>2</sup> du kartus per savaitę, buvo  $\geq 65$  metų. Tyrimo KdD grupėje mirtini gydymo metu pasireiškę nepageidaujami reiškiniai užregistruoti 6 %  $< 65$  metų pacientų ir 14 %  $\geq 65$  metų pacientų. Kd grupėje tokie reiškiniai užregistruoti 8 %  $< 65$  metų pacientų ir 3 %  $\geq 65$  metų pacientų.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Šiuo metu informacijos, kuria remiantis būtų galima daryti išvadas apie didesnių dozių, nei vartotos klinikinių tyrimų metu, saugumą, nepakanka. Per klaidą suleidus 200 mg Kyprolis dozę, staiga pasireiškė šaltkrėtis, hipotenzija, inkstų nepakankamumas, trombocitopenija ir limfopenija.

Specifinio priešnuodžio karfilzomibo perdozavimo atveju nėra. Perdozavus būtina stebėti paciento būklę, ypač svarbu stebėti, ar neatsiranda 4.8 skyriuje išvardytų Kyprolis sukiamų nepageidaujamų reakcijų.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai preparatai, kiti antineoplastiniai preparatai, ATC kodas – L01XG02

#### Veikimo mechanizmas

Karfilzomibas yra tetrapeptido epoksiketonas - proteosomos inhibitorius, selektyviai ir visam laikui prisijungiantis prie aktyvių 20S proteosomos (26S proteosomos proteolizinės centrinės dalelės) sričių, kuriose N gale yra treoninas, ir kitų klasių proteazėms sukeliantis mažą poveikį arba jo nesukeliantis. Karfilzomibas sukėlė antiproliferacinį ir proapoptozinį poveikį kraujo navikams ikiklinikinių tyrimų metu. Tyrimų su gyvūnais metu karfilzomibas slopino proteosomos aktyvumą kraujyje ir audiniuose bei lėtino naviko augimą lėtinės mielomos modeliuose. Nustatyta, kad *in vitro* karfilzomibas sukelia minimalų neurotoksinį poveikį ir minimalią neproteosominių proteazių reakciją.

#### Farmakodinaminis poveikis

Į veną pavartotas karfilzomibas slopino proteosomos į chimotripsiną panašų (angl. *chymotrypsin-like*, CT-L) aktyvumą, kraujyje jį išmatavus praėjus 1 valandai po pirmosios dozės pavartojimo.  $\geq 15 \text{ mg/m}^2$  dozės sukėlė stabilų ( $\geq 80 \%$ ) proteosomos CT-L aktyvumo slopinimą. Be to, karfilzomibas sukėlė imunoproteosomos latentinio membranos baltymo 2 (angl. *latent membrane protein 2*, LMP2) ir daugiakatalizinio į endopeptidazę panašaus komplekso 1 (angl. *multicatalytic endopeptidase complex-like 1*, MECL1) subvienetų slopinimą (atitinkamai 26–32 % ir 41–49 %), kai vartota 20 mg/m<sup>2</sup> dozė. Proteosomos slopinimas išliko  $\geq 48$  valandas po pirmosios karfilzomibo dozės infuzijos kiekvieną vartojimo savaitę. Vartojimas derinyje su lenalidomidu ir deksametazonu įtakos proteosomos slopinimui neturėjo.

Skiriant didesnę nei 56 mg/m<sup>2</sup> dozę, pasireiškė ne tik didesnis CT-L subvienetų slopinimas ( $\geq 90 \%$ ) nei skiriant nuo 15 iki 20 mg/m<sup>2</sup> dozes, bet taip pat didesnis kitų proteosomos subvienetų slopinimas (LMP7, MECL1 ir LMP2). Skiriant 56 mg/m<sup>2</sup> dozę, LMP7, MECL1 ir LMP2 subvienetų slopinimas buvo atitinkamai 8 %, 23 % ir 34 % didesnis nei skiriant nuo 15 iki 20 mg/m<sup>2</sup> dozę. Panašų proteosomos slopinimą karfilzomibas sukėlė 2 dozės lygių (20 mg/m<sup>2</sup> ir 36 mg/m<sup>2</sup>) infuzijų, trunkančių nuo 2 iki 10 minučių ir 30 minučių, metu, kuomet karfilzomibas buvo tirtas.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

*Kyprolis vartojimas derinyje su lenalidomidu ir deksametazonu recidyvuojančia daugine mieloma sergantiems pacientams gydyti: tyrimas PX-171-009 (ASPIRE)*

Kyprolis saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami atsitiktinių imčių, atviro, daugiacentrio tyrimo, kuriame dalyvavo 792 pacientai, sergantys recidyvuojančia daugine mieloma, metu; buvo lyginamas Kyprolis, lenalidomido ir deksametazono derinio bei vien lenalidomido ir deksametazono derinio poveikis, pacientus suskirsčius į atsitiktines imtis santykiu 1:1.

Šio tyrimo metu buvo vertinamas Kyprolis vartojimas du kartus per savaitę atliekant 10 minučių trukmės infuziją ir leidžiant pradinę 20 mg/m<sup>2</sup> dozę, kuri pirmo ciklo 8 dieną buvo didinama iki 27 mg/m<sup>2</sup> ir tęsiant gydymą 3 savaites iš 4. Buvo atliekama ne daugiau kaip 18 gydymo Kyprolis ciklų, nebent gydymas buvo nutraukiamas anksčiau dėl ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio. Lenalidomido ir deksametazono vartojimas turėjo būti tęsiamas tol, kol pasireiškė progresavimas arba nepriimtinas toksinis poveikis.

Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių kreatinino klirensas buvo  $< 50 \text{ ml/min.}$ , kurie sirgo III–IV NYHA klasės staziniu širdies nepakankamumu, kuriuos paskutinių 4 mėnesių laikotarpiu buvo ištikęs miokardo infarktas arba kurių liga progresavo gydymo, kai vienas iš vartojamų vaistinių preparatų buvo bortezomibas, metu, per pirmuosius 3 mėnesius nuo gydymo lenalidomidu ir deksametazonu

pradžios arba bet kuriuo laikotarpiu gydymo lenalidomidu ir deksametazonu metu, jei tai buvo paskutinės eilės tiriamajam skirtas gydymas. Tyrimo tinkamumo kriterijai leido įtraukti mažą pogrupį mieloma sergančių pacientų, nereaguojančių į gydymą bortezomibu (n = 118) arba lenalidomidu (n = 57). Įtraukti tiriamieji buvo laikomi nereaguojančiais į gydymą, jei atitiko bet kuri iš šių 3 kriterijų: liga nereagavo (< minimalus atsakas) į bet kokią gydymo schemą, liga progresavo taikant bet kokią gydymo schemą arba liga progresavo 60 dienų laikotarpiu po bet kokios gydymo schemos taikymo pabaigos. Šio tyrimo metu naudos ir rizikos santykis platesnėje į gydymą nereaguojančiųjų populiacijoje vertintas nebuvo.

Ligos būklė ir kitos pradinės charakteristikos dvejose grupėse buvo labai panašios įskaitant amžių (64 metai, ribos 31–91 metai), lytį (56 % vyrų), funkcinę būklę pagal Rytų bendradarbiavimo onkologijos grupę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) (48 % funkcinės būklės įvertinimas buvo 1), didelės rizikos genetines mutacijas, t. y. genetinius potipius t(4;14), t(14;16) ar 17p deleciją  $\geq 60$  % plazmos ląstelių (13 %), nežinomos rizikos genetines mutacijas, įskaitant tiriamuosius, kurių tyrimo rezultatai nebuvo gauti ar tyrimai nebuvo atlikti (47 %), ir pradinę ligos ISS stadiją III (20 %). Tiriamiesiems buvo taikyta 1 iš 3 ankstesnio gydymo schemų (mediana 2), įskaitant ankstesnį gydymą bortezomibu (66 %), talidomidu (44 %) ir lenalidomidu (20 %).

PX-171-009 tyrimo rezultatai apibendrinti 7 lentelėje ir 1 bei 2 paveiksluose.

### 7 lentelė. Recidyvuojančios dauginės mielomos tyrimo PX-171-009 veiksmingumo analizės apibendrinimas

|   | Gydymas KRd deriniu                 |                                    |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|
|   | KRd grupė <sup>a</sup><br>(N = 396) | Rd grupė <sup>a</sup><br>(N = 396) |
| IBLP mėnesių mediana (95 % PI)                | 26,3 (23,3; 30,5)                   | 17,6 (15,0; 20,6)                  |
| RS (95 % PI); vienpusis p rodmuo <sup>b</sup> | 0,69 (0,57; 0,83); < 0,0001         |                                    |
| BI mėnesių mediana (95 % PI)                  | 48,3 (42,4; 52,8)                   | 40,4 (33,6; 44,4)                  |
| RS (95 % PI); vienpusis p rodmuo <sup>b</sup> | 0,79 (0,67; 0,95); 0,0045;          |                                    |
| BAD, n (%)                                    | 345 (87,1)                          | 264 (66,7)                         |
| įVA   | 56 (14,1)                           | 17 (4,3)                           |
| VA  | 70 (17,7)                           | 20 (5,1)                           |
| LGDA  | 151 (38,1)                          | 123 (31,1)                         |
| DA  | 68 (17,2)                           | 104 (26,3)                         |
| BAD 95 % PI                                   | 83,4, 90,3                          | 61,8, 71,3                         |
| vienpusis p rodmuo                            | < 0,0001                            |                                    |

KRd = Kyprolis, lenalidomidas ir deksametazonas; Rd = lenalidomidas ir deksametazonas;

IBLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo; RS = rizikos santykis; PI = pasikliautinis intervalas;

BI = bendrasis išgyvenamumas; BAD = bendras atsako dažnis; įVA = įtikinamas visiškas atsakas; VA = visiškas atsakas; LGDA = labai geras dalinis atsakas; DA = dalinis atsakas; IMWG = Tarptautinė mielomos darbo grupė (angl. *International myeloma working group*); EBMT = Europos kraujo ir kraujo čiulpų persodinimo draugija (angl. *European society for blood and marrow transplantation*);

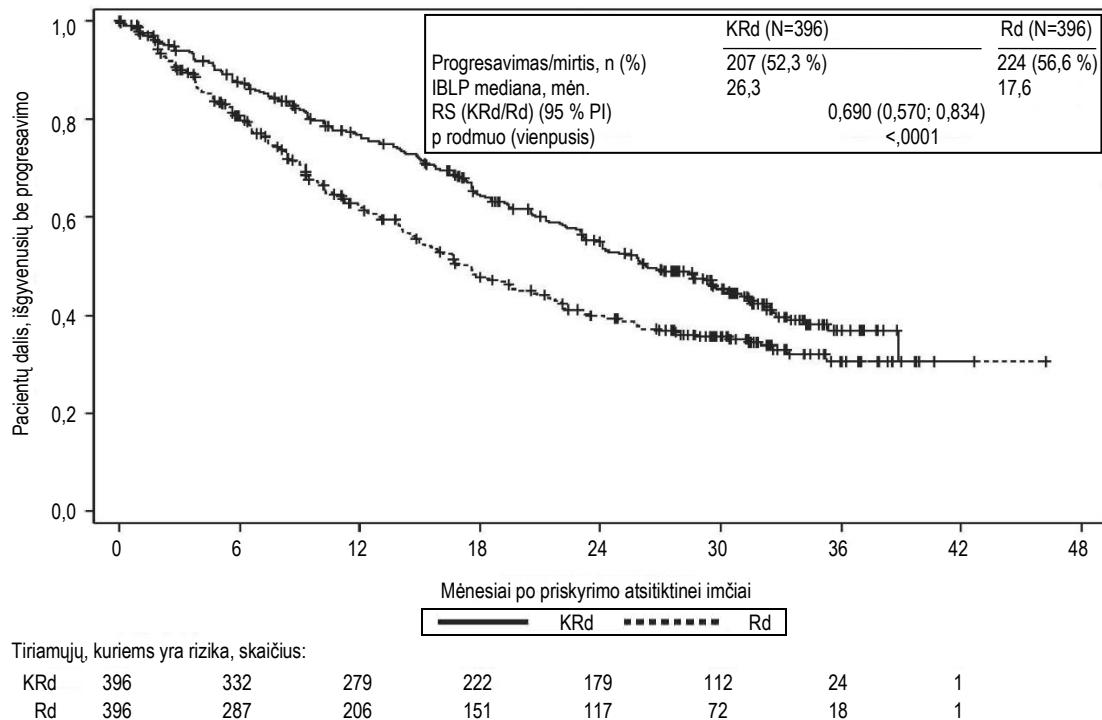
<sup>a</sup> Kaip nustatė Nepriklausomas peržiūros komitetas, naudodamas standartinius objektyvius IMWG/EBMT atsako kriterijus

<sup>b</sup> Statistiškai reikšminga

Kyprolis, lenalidomidą ir deksametazoną (KRd) vartojusių pacientų grupėje nustatytas ilgesnis išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), palyginti su lenalidomidą ir deksametazoną (Rd) vartojusių pacientų grupe (RS = 0,69, vienpusis p rodmuo < 0,0001), tai atitinka 45 % ilgesnį IBLP arba reiškinio rizikos sumažėjimą 31 % (šiuos rodmenis nustatė nepriklausomas priežiūros komitetas (NPK), naudodamas standartinius objektyvius Tarptautinės mielomos darbo grupės (angl. *International Myeloma Working Group*, IMWG) / Europos kraujo ir kraujo čiulpų persodinimo (angl. *European Blood and Marrow Transplantation*, EBMT) atsako kriterijus).

Palankus poveikis IBLP taikant gydymą KRd buvo stabilus visuose pogrupiuose, įskaitant pacientus, kurių amžius buvo  $\geq 75$  metai (n = 96), kurie turėjo didelės rizikos (n = 100) ar nežinomos rizikos (n = 375) genetinių mutacijų bei kurių pradinis kreatinino klirensas buvo 30 - < 50 ml/min. (n = 56).

**1 paveikslas. Išgyvenamumo be ligos progresavimo sergant recidyvuojančia dauginė mieloma Kaplan-Meier kreivė<sup>a</sup>**



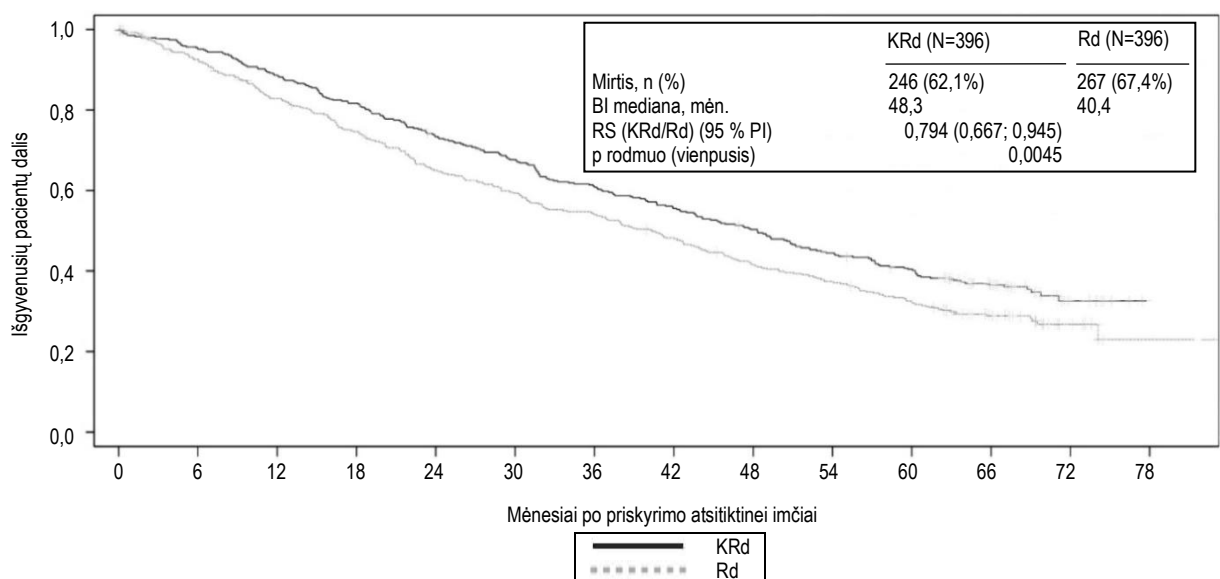
GRH0214LT.v1

KRd = Kyprolis, lenalidomidas ir deksametazonas; Rd = lenalidomidas ir deksametazonas;  
 IBLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo; RS = rizikos santykis; PI = pasikliautinis intervalas;  
 IMWG = Tarptautinė mielomos darbo grupė (angl. *International myeloma working group*); EBMT = Europos kraujo ir kraujo čiulpų persodinimas (angl. *European blood and marrow transplantation*); mėn. = mėnesiai  
 Pastaba. Atsakas ir FD baigtys buvo vertinamos naudojant standartinius objektyvius IMWG/EBMT atsako kriterijus.

<sup>a</sup> Tyrimas PX-171-009

Iš anksto suplanuota bendro išgyvenamumo (BI) analizė buvo atlikta po 246 mirties atvejų KRd grupėje ir 267 mirties atvejų Rd grupėje. Vidutinė stebėjimo trukmė buvo 67 mėnesiai. Nustatyta, kad pacientų BI KRd grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei Rd grupėje. Pacientams KRd grupėje mirties rizika buvo 21 % mažesnė lyginant su rizika Rd grupėje (RS = 0,79; 95 % PI: 0,67; 0,95; p rodmuo = 0,0045). KRd grupės pacientų BI mediana buvo 7,9 mėnesio geresnė lyginant su Rd grupės pacientais (žr. 7 lentelę ir 2 paveikslą).

## 2 paveikslas. Bendrojo išgyvenamumo sergant recidyvuojančia daugine mieloma Kaplan-Meier kreivė<sup>a</sup>



Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius:

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |   |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| 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 = Kyprolis, lenalidomidas ir deksametazonas; Rd = lenalidomidas ir deksametazonas; BI = bendrasis išgyvenamumas; RS = rizikos santykis; PI = pasikliautinis intervalas; mėn. = mėnesiai

<sup>a</sup> Tyrimas PX-171-009

KRd gydyti pacientai, palyginti su Rd gydytais pacientais, pranešė apie pagerėjusią bendrąją sveikatos būklę, jų bendrosios sveikatos būklės/gyvenimo kokybės įvertinimas 18 gydymo ciklų metu buvo didesnis (pagal daugialypumą nekoreguotas vienpusis p rodmuo = 0,0001), vertinimui naudojant EORTC QLQ-C30 (angl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*), t. y. dauginei mielomai validuotą priemonę.

*Kyprolis vartojimas derinyje su deksametazonu recidyvuojančia daugine mieloma sergantiems pacientams gydyti: tyrimas 2011-003 (ENDEAVOR)*

Kyprolis saugumas ir veiksmingumas buvo tiriama 3 fazės, atsitiktinių imčių, atviro, daugiacentrio tyrimo, kuriame buvo vartojamas Kyprolis ir deksametazonas (Kd) arba bortezomibas ir deksametazonas (Vd), metu. Iš viso į tyrimą įtraukti 929 pacientai, sergantys recidyvuojančia arba į gydymą nereaguojančia daugine mieloma, prieš tai gavę 1 arba 3 gydymo kursus, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis (464 pacientai Kd grupėje; 465 pacientai Vd grupėje)

Šio tyrimo metu buvo vertinamas Kyprolis vartojimas du kartus per savaitę atliekant 30 minučių trukmės infuziją ir leidžiant pradinę 20 mg/m<sup>2</sup> dozę, kuri pirmo ciklo 8 dieną buvo didinama iki 56 mg/m<sup>2</sup> ir tęsiant gydymą 3 savaites iš 4 iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio.

Pacientai atsitiktinės imties būdu Vd grupėje galėjo vartoti į veną leidžiamą (n = 108) arba po oda leidžiamą (n = 357) bortezomibą. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių kreatinino klirensas buvo < 15 ml/min., kurie sirgo III–IV NYHA klasės staziniu širdies nepakankamumu, kuriuos paskutinių 4 mėnesių laikotarpiu buvo ištikęs miokardo infarktas arba kurių kairiojo skilvelio išmetimo frakcija (KSIF) buvo < 40 %. Tyrimo tinkamumo kriterijai leido įtraukti anksčiau karfilzomibu (n = 3) arba bortezomibu (n = 502) gydytus pacientus, taip pat pacientus, kuriems pasireiškė bent jau dalinis atsakas (DA) į anksčiau taikytą proteosomas slopinantį gydymą, kurie dėl toksinio poveikio nenutraukė proteosomas slopinančio gydymo ir kuriems po proteosomas slopinančio gydymo paskutinės dozės buvo praėję mažiausiai 6 mėnesiai.



Demografiniai duomenys ir kitos pradinės 2011-003 tyrimo charakteristikos abiejose grupėse buvo labai panašios, įskaitant anksčiau taikytą gydymą bortezomibu (54 %), anksčiau taikytą gydymą lenalidomidu (38 %), nereagavimą į gydymą lenalidomidu (25 %), amžių (65 metai, ribos 30–89 metai), lytį (51 % vyrų), funkcinę būklę pagal Rytų bendradarbiavimo onkologijos grupę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) (45 % funkcinės būklės įvertinimas buvo 1), didelės rizikos genetines mutacijas, t. y. genetinius potipius t(4;14) arba t(14;16) nustatytus 10 % ir daugiau atrinktų plazmos ląstelių ar 17p deleciją  $\geq 20$  % plazmos ląstelių (23 %), nežinomos rizikos genetines mutacijas, įskaitant tiriamuosius, kurių tyrimo rezultatai nebuvo gauti ar tyrimai nebuvo atlikti (9 %), ir pradinę ligos ISS stadiją III (24 %).

2011-003 tyrimo rezultatai apibendrinti 8 lentelėje.

### 8 lentelė. Recidyvuojančios dauginės mielomos tyrimo 2011-003 veiksmingumo analizės apibendrinimas

|   | Kd grupė<br>(N = 464)        | Vd grupė<br>(N = 465) |
|---|------------------------------|-----------------------|
| IBLP mėnesių mediana (95 % PI) <sup>a</sup>   | 18,7 (15,6; NĮ)              | 9,4 (8,4; 10,4)       |
| RS (95 % PI); vienpusis p rodmuo <sup>b</sup> | 0,533 (0,44; 0,65); < 0,0001 |                       |
| Bendro išgyvenamumo mėnesių mediana (95 % PI) | 47,6 (42,5; NĮ)              | 40,0 (32,6; 42,3)     |
| RS (95 % PI); vienpusis p rodmuo <sup>b</sup> | 0,791 (0,65; 0,96); 0,010    |                       |
| BAD n (%) <sup>a, c</sup>                     | 357 (76,9)                   | 291 (62,6)            |
| ≥ VA <sup>d</sup>                             | 58 (12,5)                    | 29 (6,2)              |
| ≥ LGDA <sup>e</sup>                           | 252 (54,3)                   | 133 (28,6)            |
| BAD 95 % PI                                   | 72,8; 80,7                   | 58,0; 67,0            |
| Vienpusis p rodmuo <sup>b</sup>               | < 0,0001                     |                       |

Kd = Kyprolis ir deksametazonas; Vd = bortezomibas ir deksametazonas; PI = pasikliautinis intervalas; NĮ = neįvertinama; RS = rizikos santykis; BAD = bendras atsako dažnis; VA = visiškas atsakas; LGDA = labai geras dalinis atsakas

<sup>a</sup> Šias baigtis nustatė Nepriklausomas peržiūros komitetas

<sup>b</sup> Statistiškai reikšminga

<sup>c</sup> Bendras atsakas apibrėžiamas kaip geriausias bendras DA, LGDA, VA arba įVA

<sup>d</sup> Statistiškai reikšmingas vienpusis p rodmuo = 0,0005

<sup>e</sup> Statistiškai reikšmingas vienpusis p rodmuo = 0,0001

Tyrimo metu nustatytas reikšmingai ilgesnis IBLP Kd grupės pacientams nei Vd grupės (RS: 0,53; 95 % PI: 0,44; 0,65 [p rodmuo < 0,0001]) (žr. 3 paveikslą).

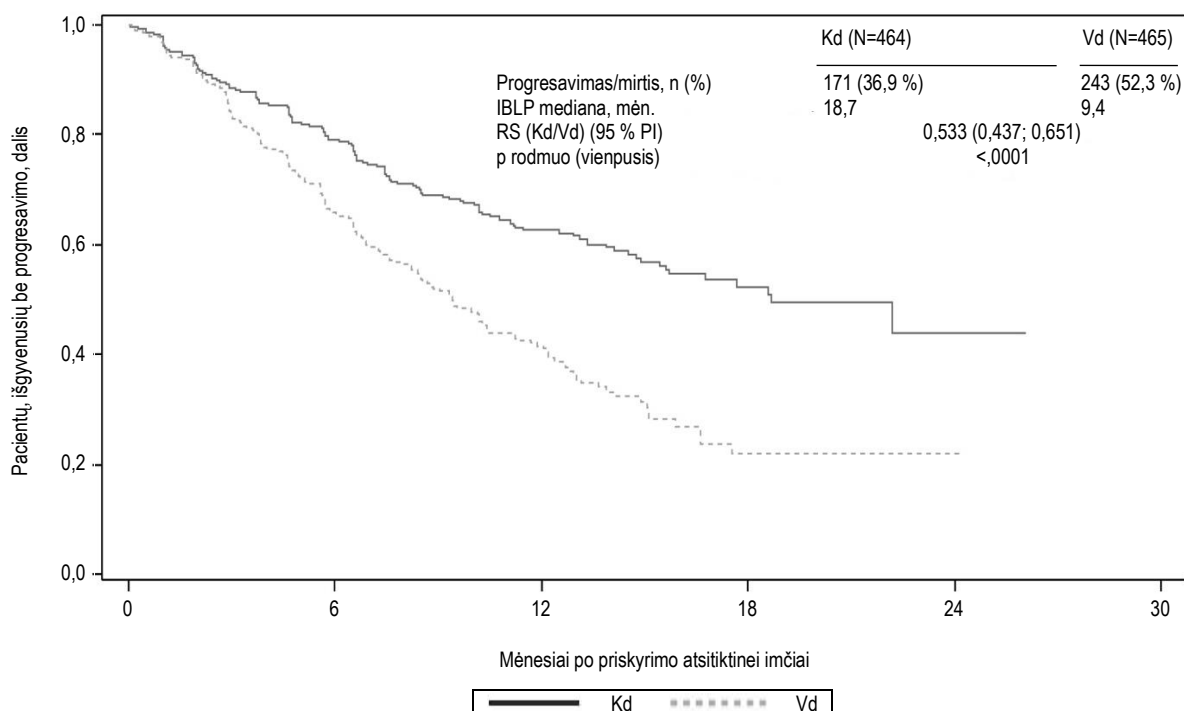
Panašūs IBLP rezultatai nustatyti pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti bortezomibu (RS 0,56; 95 % PI: 0,44; 0,73) ir kurie anksčiau nebuvo gydyti bortezomibu (RS 0,48; 95 % PI: 0,36; 0,66).

Palankus poveikis IBLP taikant gydymą Kd buvo stabilus visuose pogrupiuose, įskaitant pacientus, kurių amžius buvo  $\geq 75$  metai (n = 143), kurie turėjo didelės rizikos (n = 210) genetinių mutacijų bei kurių pradinis kreatinino klirensas buvo 30 - < 50 ml/min. (n = 128).

Pacientų, kurie prieš tai vartojo bortezomibą (54 %), IBLP mediana Kd grupėje buvo 15,6 mėnesiai ir 8,1 mėnuo Vd grupėje (RS = 0,56; 95 % PI: 0,44; 0,73), BAD buvo 71,2 % ir 60,3 %.

Pacientų, kurie prieš tai vartojo lenalidomidą (38 %), IBLP mediana Kd grupėje buvo 12,9 mėnesiai ir 7,3 mėnesiai Vd grupėje (RS = 0,69; 95 % PI: 0,52; 0,92), BAD buvo 70,1 % ir 59,3 %. Pacientų, kurie nereagavo į gydymą lenalidomidu (25 %), IBLP mediana Kd grupėje buvo 8,6 mėnesiai ir 6,6 mėnesiai Vd grupėje (RS = 0,80; 95 % PI: 0,57; 1,11), BAD buvo 61,9 % ir 54,9 %.

### 3 paveikslas. Tyrimo 2011-003 išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplan-Meier kreivė nustatyta NPK (ketinamų gydyti populiacija)



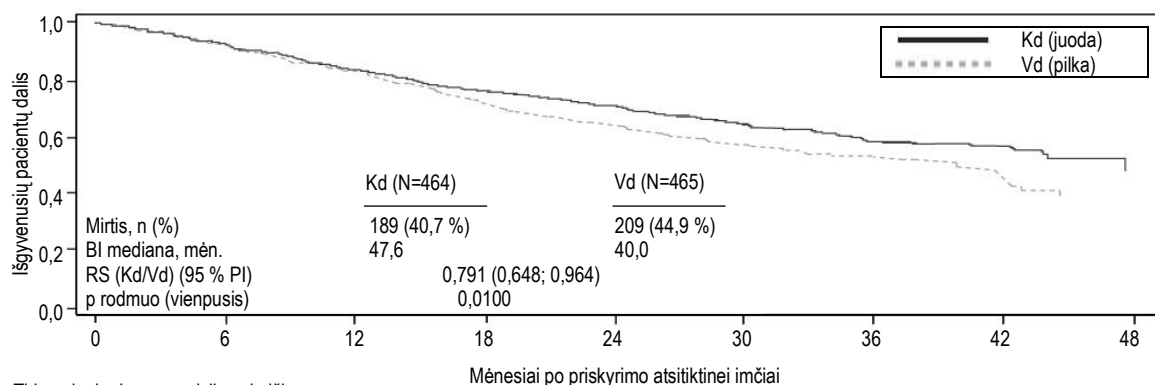
Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius:

|    |     |     |     |    |   |   |
|----|-----|-----|-----|----|---|---|
| Kd | 464 | 331 | 144 | 41 | 4 | 0 |
| Vd | 465 | 252 | 81  | 12 | 1 | 0 |

Kd = Kyprolis ir deksametazonas; Vd = bortezomibas ir deksametazonas; IBLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo; mėn. = mėnesiai; RS = rizikos santykis; PI = pasikliautinis intervalas

Iš anksto suplanuota antrinė tarpinė BI analizė atlikta po 189 mirties atvejų Kd grupėje ir 209 mirties atvejų Vd grupėje. Analizės metu buvo registruota 80 % tikslinių įvykių. Stebėjimo mediana buvo maždaug 37 mėnesiai. BI buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis Kd pacientų grupėje lyginant su Vd pacientų grupe (RS = 0,791; 95 % PI: 0,65; 0,96; p rodmuo = 0,010) (žr. 4 paveikslą).

### 4 paveikslas. Tyrimo 2011-003 bendrojo išgyvenamumo sergant recidyvuojančia dauginė mieloma Kaplan-Meier kreivė



Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius:

|    |     |     |     |     |     |     |     |    |    |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Kd | 464 | 423 | 373 | 335 | 308 | 270 | 162 | 66 | 10 |
| Vd | 465 | 402 | 351 | 293 | 256 | 228 | 140 | 39 | 5  |

Kd = Kyprolis ir deksametazonas; Vd = bortezomibas ir deksametazonas; BI = bendras išgyvenamumas; mėn. = mėnesiai; RS = rizikos santykis; PI = pasikliautinis intervalas

*Kyprolis derinyje su daratumumabu ir deksametazonu recidyvuojančia arba į gydymą nereaguojančia daugine mieloma sergantiems pacientams gydyti: tyrimas 20160275 (CANDOR)*

Kyprolis saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami 3 fazės, atsitiktinių imčių, atviro, daugiacentrio, pranašumo nustatymo tyrimo, kuriame buvo vartojamas Kyprolis su daratumumabu ir deksametazonu (KdD) arba Kyprolis su deksametazonu (Kd), metu. Iš viso į tyrimą įtraukti 466 pacientai, sergantys recidyvuojančia arba į gydymą nereaguojančia daugine mieloma, prieš tai gavę nuo 1 iki 3 gydymo kursų; jie buvo santykiu 2:1 suskirstyti į atsitiktines imtis (312 pacientų KdD grupėje; 154 pacientai Kd grupėje).

KdD ir Kd grupėse buvo vertinamas Kyprolis vartojimas du kartus per savaitę atliekant 30 minučių trukmės infuziją ir leidžiant pradinę 20 mg/m<sup>2</sup> dozę, kuri 1-ojo ciklo 8 dieną buvo didinama iki 56 mg/m<sup>2</sup> ir tęsiant gydymą 3 savaites iš 4.

Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems nustatytos šios būklės: nustatyta vidutinio sunkumo arba sunki persistuojanti astma per pastaruosius 2 metus, nustatyta lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), kai FEV1 yra < 50 % numatytos normos, aktyvus stazinis širdies nepakankamumas.

Demografinės ir pradinės charakteristikos abiejose grupėse buvo iš esmės panašios, įskaitant tokias charakteristikas kaip lytis (57,5 % vyrai), rasė (78,5 % baltodžiai), amžius (64 metai, intervalas 29–84 metai), ankstesnis gydymas bortezumibu (90 %), atsparumas bortezumibui (29 %), didelės rizikos genetinės mutacijos, tarp jų genetiniai potipiai t(4; 14), t(14; 16) arba delecija 17p (16 %), ir nežinomos rizikos genetinės mutacijos, įskaitant tiriamuosius, kurių rezultatas nebuvo gautas, kurių tyrimas nepavyko arba kiekis buvo nepakankamas (51 %). ≥ 75 metų tiriamųjų KdD grupėje buvo mažiau (9,0 %) negu Kd grupėje (14,3 %). Tiriamiesiems anksčiau taikytų gydymo kursų mediana (ribos) buvo 2,0 (nuo 1 iki 4). Tiriamųjų, kuriems anksčiau atlikta transplantacija, KdD grupėje buvo daugiau (62,5 %) negu Kd grupėje (48,7 %). Tik 1 pacientui KdD grupėje anksčiau taikyta prieš CD38 nukreipto monokloninio antikūno terapija.

Tyrimo 20160275 pirminės analizės rezultatai apibendrinti 9 lentelėje ir 5 bei 6 paveiksluose.

#### **9 lentelė. Tyrimo 20160275 veiksmingumo pirminės analizės suvestinė**

|   | <b>KdD grupė<br/>(N = 312)</b> | <b>Kd grupė<br/>(N = 154)</b> |
|---|--------------------------------|-------------------------------|
| IBLP mėnesių mediana (95 % PI) <sup>a</sup>   | NĮ (NĮ, NĮ)                    | 15,8 (12,1; NĮ)               |
| RS (95 % PI); vienpusis p rodmuo <sup>b</sup> | 0,630 (0,464; 0,854); 0,0014   |                               |
| BAD (%) (95 % PI) <sup>a, c</sup>             | 84,3 (79,8; 88,1)              | 74,7 (67,0; 81,3)             |
| Atsako kategorija, n(%)                       |                                |                               |
| N su atsaku                                   | 263                            | 115                           |
| VA  | 89 (28,5)                      | 16 (10,4)                     |
| MLL [-] VA                                    | 43 (13,8)                      | 5 (3,2)                       |
| LGDA  | 127 (40,7)                     | 59 (38,3)                     |
| DA  | 47 (15,1)                      | 40 (26,0)                     |
| Šansų santykis                                | 1,925 (1,184; 3,129)           |                               |
| Vienpusis p rodmuo <sup>b</sup>               | 0,0040                         |                               |
| MLL[-]VA po 12 mėnesių                        | 12,5 (9,0; 16,7)               | 1,3 (0,2; 4,6)                |
| Šansų santykis                                | 11,329 (2,703; 47,476)         |                               |
| Vienpusis p rodmuo <sup>b</sup>               | < 0,0001                       |                               |

KdD = Kyprolis plus deksametazonas ir daratumumabas; Kd = Kyprolis plus deksametazonas; PI = pasikliautinis intervalas; NĮ = neįvertinama; RS = rizikos santykis; BAD = bendras atsako dažnis;

VA = visiška atsakas; LGDA = labai geras dalinis atsakas; MLL[-]VA = minimali likutinė liga neigiama (jos nėra), visiškas atsakas.

<sup>a</sup> Šias baigtis nustatė Nepriklausomas peržiūros komitetas, naudodamas IMWG atsako kriterijus.

<sup>b</sup> Statistiškai reikšminga

<sup>c</sup> Bendras atsakas apibrėžiamas kaip geriausias bendras DA, LGDA, VA arba geresnis.

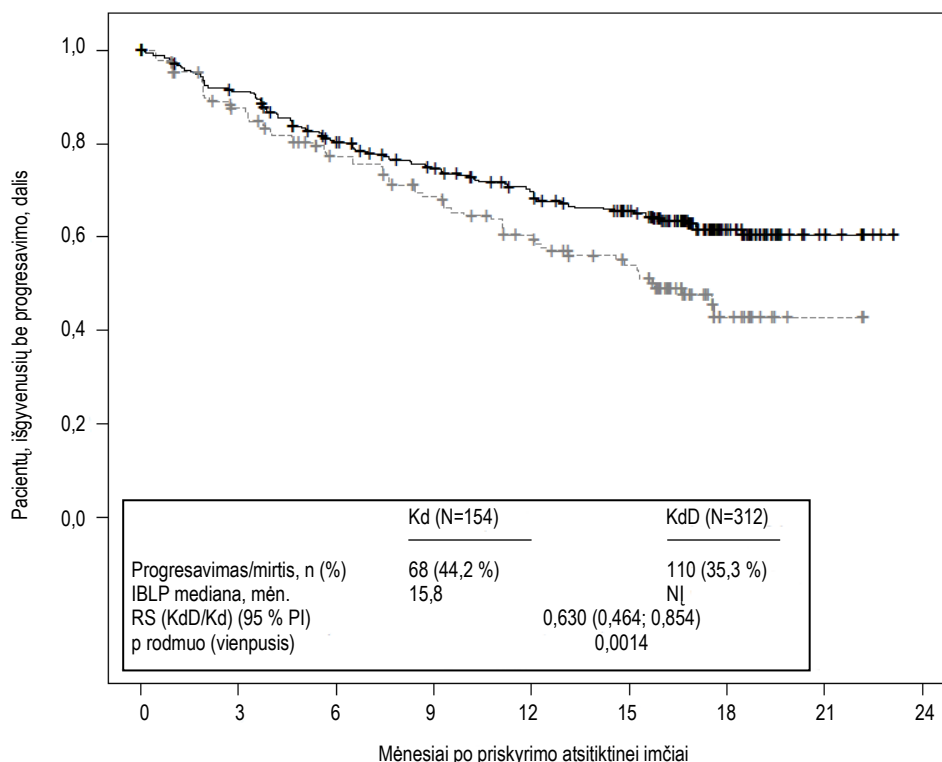
Duomenų rinkimo pirminei analizei nutraukimo data: 2019 m. liepos 14 d.

Pirminės IBLP analizės metu tyrimu pademonstruotas geresnis IBLP KdD grupėje, palyginti su Kd grupe (rizikos santykis [RS]=0,630; 95 % PI: 0,464; 0,854; p = 0,0014), o tai reiškia, kad KdD gydomiems pacientams ligos progresavimo ir mirties rizika sumažėjo 37 %. KdD grupėje IBLP mediana buvo neįvertinama, o Kd grupėje ji buvo 15,8 mėnesio.

Pacientų, kurie prieš tai vartojo lenalidomidą (42,3 %), IBLP mediana KdD grupėje buvo neįvertinama plg. su 12,1 mėnesio Kd grupėje (RS = 0,52; 95 % PI: 0,34; 0,80), BAD buvo 78,9 % ir 74,3 % (BA = 1,29; 95 % PI: 0,65; 2,54) ir MLL[-]VA po 12 mėnesių buvo 11,4 % plg. su 0,0 % (BA = NĮ, 95 % PI: NĮ, NĮ). Pacientų, kurie nereagavo į gydymą lenalidomidu (33 %), IBLP mediana KdD grupėje buvo NĮ plg. su 11,1 mėnesio Kd grupėje (RS = 0,45; 95 % PI: 0,28; 0,74), BAD buvo 79,8 % ir 72,7 % (BA = 1,48; 95 % PI: 0,69; 3,20) ir MLL[-]VA po 12 mėnesių 13,1 % plg. su 0,0 % (BA = NĮ, 95 % PI: NĮ, NĮ).

Apie senyvus (≥ 75 metų) pacientus duomenų yra nedaug. Į tyrimą 20160275 buvo įtraukti iš viso 43 pacientai, vyresni kaip 75 metų (25 pacientai KdD grupėje ir 18 pacientų Kd grupėje). Buvo nustatytas RS, lygus 1,459 (95 % PI: 0,504; 4,223), vertinant IBLP. Gydymo metu pasireiškusių mirtinų nepageidaujamų reiškinių rizika buvo didesnė tarp ≥ 65 metų tiriamųjų (žr. 4.8 skyrių). ≥ 75 metų pacientams KdD reikia skirti atsargiai, iš pradžių individualiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

### 5 paveikslas. Išgyvenamumo be ligos progresavimo (ketinamos gydyti populiacijos) Kaplan-Meier kreivė, nustatyta NPK tyrime 20160275



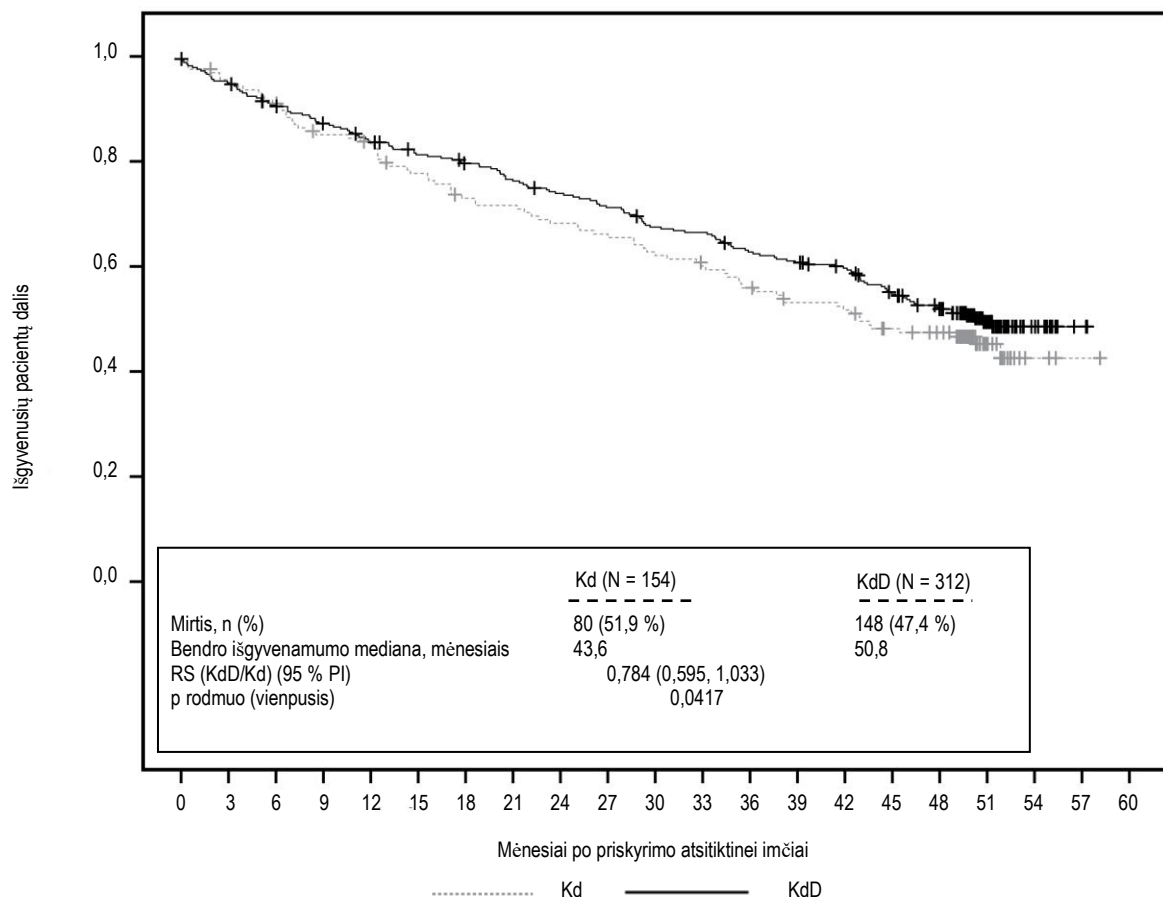
Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius:

|     | Kd  | 122 | 100 | 85  | 70  | 55  | 13 | 2  | 0 |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| Kd  | 154 | 122 | 100 | 85  | 70  | 55  | 13 | 2  | 0 |
| KdD | 312 | 279 | 236 | 211 | 189 | 165 | 57 | 14 | 0 |

BAD buvo 84,3 % KdD grupės pacientams ir 74,7 % Kd grupės pacientams (žr. 9 lentelę). Atsako trukmės mediana KdD grupėje buvo neįvertinama, o Kd grupėje ji buvo 16,6 mėnesio (13,9; NĮ). Laiko iki atsako mediana buvo 1,0 (1; 14) mėnuo KdD grupėje ir 1,0 (1; 10) mėnuo Kd grupėje.

Galutinės analizės metu 148 tiriamieji (47,4 %) KdD grupėje ir 80 tiriamųjų (51,9 %) Kd grupėje buvo mirę. KdD grupės BI mediana (95 % PI) buvo 50,8 (44,7, NĮ), o Kd grupėje – 43,6 (35,3 NĮ) mėn., kai RS (KdD/Kd) sudarė 0,784 (95 % PI: 0,595, 1,033; vienpusis p = 0,0417). Šios galutinės analizės šis vienpusis p rodmuo neatitiko statistiškai reikšmingo lygio – 0,021. KdD grupės stebėjimo mediana buvo 50,6 mėn., o Kd grupės – 50,1 mėn.

## 6 paveikslas. Tyrimo 20160275 bendro išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė



Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius:

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |   |   |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| 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 |

## Kyprolis monoterapija pacientams, sergantiems recidyvuojančia ir į gydymą nereaguojančia daugine mieloma

Papildomos klinikinės patirties gauta monoterapiją Kyprolis taikant pacientams, sergantiems recidyvuojančia ir į gydymą nereaguojančia daugine mieloma. PX-171-011 buvo atviras, atsitiktinių imčių 3 fazės tyrimas (N = 315; anksčiau turėjo būti taikytos  $\geq 3$  gydymo schemos). Į PX-171-011 tyrimą įtrauktiems pacientams, palyginti su į PX-171-009 tyrimą įtrauktais pacientais, buvo taikytas intensyvesnis ankstesnis gydymas ir organų bei kaulų čiulpų funkcija buvo blogesnė. PX-171-011 metu lygintas Kyprolis monoterapijos ir kontrolinio gydymo (kortikosteroidais ir ciklofosfamidų) poveikis. Tyrimo metu nebuvo pasiekta pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis, t. y. geresnis bendrasis išgyvenamumas Kyprolis monoterapijos grupėje, palyginti su aktyvios kontrolės grupe (RS = 0,975 [95 % PI: 0,760; 1,249]). PX-171-003A1 buvo vienos grupės 2 fazės tyrimas (N = 266;

anksčiau turėjo būti taikytos  $\geq 2$  gydymo schemas), kurį atlikus buvo pasiekta pagrindinė veiksmingumo NPK įvertinto BAD vertinamoji baigtis (22,9 %).

### Širdies elektrofiziologija

Galimas karfilzomibo nepageidaujamas poveikis širdies funkcijai buvo vertintas centralizuotai akluoju būdu analizuojant 154 asmenų, sergančių piktybinėmis ligomis, įskaitant dauginę mielomą, tris kartus iš eilės užrašytas EKG. Remiantis pagal Fridericia koreguotu QT intervalo (QTcF intervalo) ir koncentracijos bei QTc santykio analize, karfilzomibo poveikis širdies repoliarizacijai nerodo, kad yra aiškus nuo dozės priklausantis poveikis. Viršutinė 95 % vienpusio pasikliautinio intervalo (PI) riba nuspėjamam poveikiui QTcF esant  $C_{max}$  buvo 4,8 msek. Pagal Bazett koreguoto QT intervalo (QTcB intervalo) viršutinė 95 % vienpusio pasikliautinio intervalo (PI) riba nuspėjamam poveikiui QTcB esant  $C_{max}$  buvo 5,9 msek.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Kyprolis tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis dauginės mielomos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbicija

$C_{max}$  ir AUC po 2–10 minučių trukusios 27 mg/m<sup>2</sup> dozės infuzijos į veną buvo atitinkamai 4 232 ng/ml ir 379 ng•val./ml. Vartojant kartotines 15 mg/m<sup>2</sup> ir 20 mg/m<sup>2</sup> Kyprolis dozes, sisteminė ekspozicija (AUC) ir pusinės eliminacijos laikas pirmo ciklo 1 dieną ir 15 ar 16 dieną buvo panašūs, tai rodo, kad sisteminio karfilzomibo kaupimosi nepasireiškia. Vartojant 20 mg/m<sup>2</sup> ir 56 mg/m<sup>2</sup> dozes, pasireiškė nuo dozės priklausomas ekspozicijos padidėjimas.

Po 30 minučių trukmės infuzijos pusinės eliminacijos laikas ir AUC buvo panašūs kaip ir leidžiant tą pačią dozę nuo 2 iki 10 minučių, tačiau  $C_{max}$  buvo nuo 2 iki 3 kartų mažesnė. Atliekant 56 mg/m<sup>2</sup> dozės 30 minučių trukmės infuziją, nustatyta AUC (948 ng•val./ml) buvo maždaug 2,5 karto didesnė nei leidžiant 27 mg/m<sup>2</sup> dozę ir  $C_{max}$  (2 079 ng/ml) buvo mažesnė lyginant su 27 mg/m<sup>2</sup> dozės infuzija per 2–10 minučių.

### Pasiskirstymas

Vidutinis pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai po 20 mg/m<sup>2</sup> karfilzomibo dozės pavartojimo buvo 28 l. Atliekant tyrimus *in vitro*, prie žmogaus plazmos baltymų jungėsi vidutiniškai 97 % karfilzomibo, kai koncentracija buvo 0,4–4 mikromoliai.

### Biotransformacija

Karfilzomibas yra greitai ir ekstensyviai metabolizuojamas. Pagrindiniai metabolitai, rasti žmogaus plazmoje ir šlapime bei nustatyti žmogaus hepatocituose *in vitro*, buvo peptido fragmentai ir karfilzomibo diolas, tai rodo, kad pagrindiniai metabolizmo mechanizmai yra peptidazės sukeliamas skilimas ir epoksido hidrolizė. Su citochromu P450 susiję mechanizmai nėra svarbūs bendrame karfilzomibo metabolizme. Metabolitų biologinis aktyvumas nėra žinomas.

### Eliminacija

Po  $\geq 15$  mg/m<sup>2</sup> dozės pavartojimo į veną pirmo ciklo 1 dieną karfilzomibas buvo greitai šalinamas iš sisteminės kraujotakos, pusinės eliminacijos laikas buvo  $\leq 1$  valanda. Sisteminis klirensas buvo 151–263 l/val. ir viršijo kepenų kraujotaką, tai rodo, kad didelė karfilzomibo dalis šalinama ne kepenyse. Karfilzomibas daugiausia šalinamas vykstant metabolizmui ir tolesniam metabolitų išsiskyrimui su šlapimu.

## Ypatingos populiacijos

Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad amžius, lytis arba rasė įtakos karfilzomibo farmakokinetikai nedaro.

## Sutrikusi kepenų funkcija

Farmakokinetikos tyrimo metu buvo tirti 33 pacientai, sergantys recidyvuojančiais ar progresuojančiais išplitusiais piktybiniais susirgimais (solidiniai navikai,  $n = 31$  arba kraujo piktybiniai susirgimai,  $n = 2$ ), kurių kepenų funkcija buvo normali (bilirubino koncentracija  $\leq$  nei viršutinė normos riba [VNR]; aspartato aminotransferazė [AST]  $\leq$  VNR,  $n = 10$ ), kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino koncentracija  $> 1\text{--}1,5$  už VNR arba AST  $>$  VNR, bet bilirubino koncentracija  $\leq$  VNR,  $n = 14$ ) arba kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino koncentracija  $> 1,5\text{--}3$  už VNR; bet kokia AST koncentracija,  $n = 9$ ). Karfilzomibo farmakokinetika netirta pacientams, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino koncentracija  $> 3$  už VNR ir bet kokia AST koncentracija). 1 ciklo metu Kyprolis, kaip vieno preparato,  $20\text{ mg/m}^2$  dozė buvo leidžiama į veną 30 minučių 1, 2 dienomis ir  $27\text{ mg/m}^2$  dozė 8, 9, 15 ir 16 dienomis. Jei tolerancija buvo gera, 2 ciklo metu pradinė dozė pacientams buvo  $56\text{ mg/m}^2$ . Po vienkartinės ar kartotinių dozių pavartojimo pradinė kepenų funkcijos būklė reikšmingo poveikio bendrai sisteminei karfilzomibo ekspozicijai ( $AUC_{\text{last}}$ ) neturėjo ( $AUC_{\text{last}}$  geometrinis vidurkių santykis vartojant  $27\text{ mg/m}^2$  dozę 1 ciklo 16 dieną ir esant lengvam ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimui buvo 144,4 %, o esant normaliai kepenų funkcijai – 126,1 %; vartojant  $56\text{ mg/m}^2$  dozę 2 ciklo metu 1 dieną buvo atitinkamai 144,7 % ir 121,1 %). Tačiau pacientams, kuriems gydymo pradžioje buvo lengvas arba vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas ir tiems, kurie sirgo solidiniais navikais, kepenų funkcijos sutrikimu,  $\geq 3$  laipsnio nepageidaujamo poveikio ir sunkaus nepageidaujamo poveikio dažnis buvo didesnis nei tų, kurių kepenų funkcija buvo normali. (žr. skyrių 4.2).

## Inkstų funkcijos sutrikimas

Karfilzomibo farmakokinetika tirta dviejų tyrimų, skirtų inkstų sutrikimo įtakai įvertinti, metu.

Pirmasis tyrimas buvo atliktas 50 daugine mieloma sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali (KrKl  $> 80$  ml/min.,  $n = 12$ ), kuriems buvo lengvas (KrKl  $50\text{--}80$  ml/min.,  $n = 12$ ), vidutinio sunkumo (KrKl  $30\text{--}49$  ml/min.,  $n = 10$ ) ir sunkus (KrKl  $< 30$  ml/min.,  $n = 8$ ) inkstų funkcijos sutrikimas ir pacientams, kuriems ilgą laiką buvo taikomos dializės ( $n = 8$ ). Kyprolis, kaip vieno preparato, iki  $20\text{ mg/m}^2$  dozės buvo leidžiamos į veną nuo 2 iki 10 minučių. Farmakokinetikos duomenys surinkti iš pacientų 1 ciklo metu vartojusių  $15\text{ mg/m}^2$  dozę ir 2 ciklo metu vartojusių  $20\text{ mg/m}^2$  dozę. Antrasis tyrimas buvo atliktas 23 recidyvuojančia daugine mieloma sergantiems pacientams, kurių kreatinino klirensas buvo  $\geq 75$  ml/min. ( $n = 13$ ) ir terminaline inkstų ligos stadija (TILS) sergantiems pacientams, kuriems taikoma dializė ( $n = 10$ ). Farmakokinetikos duomenys surinkti iš pacientų 1 ciklo 16 dieną vartojusių  $27\text{ mg/m}^2$  dozę, atliekant 30 minučių trukmės infuziją ir 2 ciklo 1 dieną vartojusių  $56\text{ mg/m}^2$  dozę.

Iš abiejų tyrimų gauti rezultatai parodė, kad po vienkartinės ar kartotinių dozių pavartojimo inkstų funkcijos būklė reikšmingo poveikio karfilzomibo ekspozicijai neturėjo.  $AUC_{\text{last}}$  geometrinis vidurkių santykis vartojant  $15\text{ mg/m}^2$  dozę 1 ciklo 1 dieną ir esant lengvam, vidutinio sunkumo, sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui ir kai ilgą laiką taikoma dializė, lyginant su normalia inkstų funkcija buvo atitinkamai 124,36 %, 111,07 %, 84,73 % ir 121,72 %.  $AUC_{\text{last}}$  geometrinis vidurkių santykis vartojant  $27\text{ mg/m}^2$  dozę 1 ciklo 16 dieną ir  $56\text{ mg/m}^2$  dozę 2 ciklo 1 dieną esant TILS buvo 139,72 %, o esant normaliai inkstų funkcijai – 132,75 %. Pirmojo tyrimo metu M14 metabolito, peptido fragmento ir gausiausiai cirkuliuojančio metabolito koncentracija pacientams, esant vidutinio sunkumo ir sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui buvo atitinkamai 2 ir 3 kartus didesnė ir 7 kartus didesnė pacientams, kuriems reikėjo taikyti dializę (pagal  $AUC_{\text{last}}$ ). Antrojo tyrimo metu M14 ekspozicija buvo didesnė (maždaug 4 kartus) tiriamiesiems, sergantiems TILS, nei tiriamųjų, kurių inkstų funkcija buvo normali. Šis metabolitas neturi žinomo biologinio aktyvumo. Sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo

susijusios su pablogėjusia inkstų funkcija ir buvo dažnesnės tiriamiesiems, kuriems inkstų funkcija nuo pradžių buvo sutrikusi (žr. 4.2 skyrių).

### 5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Karfilzomibas sukėlė klastogeninį poveikį *in vitro* chromosomų aberacijos testo su periferinio kraujo limfocitais metu. Karfilzomibas nesukėlė mutageninio poveikio *in vitro* bakterijų atvirkštinės mutacijos (Ames) tyrimo metu bei nesukėlė klastogeninio poveikio *in vivo* pelių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimo metu.

Beždžionėms į veną suleidus vienkartinę smūginę 3 mg/kg karfilzomibo dozę (atitinkančią 36 mg/m<sup>2</sup> ir kuri panaši į žmonėms rekomenduojamą 27 mg/m<sup>2</sup> dozę, remiantis KPP), pasireiškė hipotenzija, padidėjo širdies susitraukimų dažnis ir padidėjo troponino T kiekis serume. Kartotinėmis smūginėmis dozėmis į veną vartojamas karfilzomibas (≥ 2 mg/kg dozė žiurkėms ir 2 mg/kg dozė beždžionėms), taikant dozavimo schemas, panašias į naudojamas klinikinėje praktikoje, sukėlė gyvūnų žūtį dėl toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai (pasireiškė širdies nepakankamumas, širdies fibrozė, skysčio kaupimasis perikardo ertmėje, širdies kraujavimas/degeneracija), virškinimo traktui (pasireiškė nekrozė/kraujavimas), inkstams (pasireiškė glomerulonefropatija, kanalėlių nekrozė, disfunkcija) ir plaučiams (pasireiškė kraujavimas/uždegimas). 2 mg/kg dozė žiurkėms maždaug atitinka pusę žmonėms rekomenduojamos 27 mg/m<sup>2</sup> dozės, remiantis KPP. Didžiausia nelabai toksiinė 0,5 mg/kg dozė beždžionėms sukėlė intersticinį inkstų uždegimą kartu su nedidelio laipsnio glomerulopatija ir nedidelio laipsnio širdies uždegimu. Šie duomenys nustatyti duodant 6 mg/m<sup>2</sup> dozę, kuri yra mažesnė už rekomenduojamą 27 mg/m<sup>2</sup> dozę žmogui.

Karfilzomibo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta. Poveikio reprodukciniams audiniams nepastebėta 28 dienų trukmės kartotinių dozių toksinio poveikio žiurkėms ir beždžionėms metu ar lėtinio toksinio poveikio 6 mėnesių trukmės tyrimo su žiurkėmis bei 9 mėnesių trukmės tyrimo su beždžionėmis metu. Karfilzomibas sukėlė toksinį poveikį vaikingų triušių vaisiui ir embrionui, kai vartota dozė buvo mažesnė už rekomenduojamą pacientų vartojamą dozę. Vaikingoms žiurkių patelėms organogenezės laikotarpiu leista iki 2 mg/kg/parą karfilzomibo dozė, atitinkanti maždaug pusę rekomenduojamos 27 mg/m<sup>2</sup> KPP dozės žmogui, teratogeninio poveikio nesukėlė.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Betadekso sulfobutilo eterio natrio druska  
Bevandenė citrinų rūgštis (E330)  
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

Kyprolis miltelių infuziniam tirpalui negalima maišyti su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.

### 6.3 Tinkamumo laikas

Milteliai flakone (neatidarytame)

3 metai.



## Paruoštas tirpalas

Flakone, švirkšte arba intraveninės infuzijos maišelyje esančio paruošto tirpalo cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas esant 2 °C–8 °C temperatūrai arba 4 valandas esant 25 °C temperatūrai. Laikas, tarp tirpalo paruošimo ir vartojimo negali būti ilgesnis nei 24 valandos.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Jei jis nevertojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, tačiau paruoštas tirpalas gali būti laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

#### Kyprolis 10 mg milteliai infuziniam tirpalui

10 ml I tipo skaidraus stiklo flakonas, užkimštas fluoropolimeru laminuotu elastomeriniu kamščiu ir aliumininis gaubtelis su šviesiai mėlynu plastikiniu nuplėšiamu dangteliu.

#### Kyprolis 30 mg milteliai infuziniam tirpalui

30 ml I tipo skaidraus stiklo flakonas, užkimštas fluoropolimeru laminuotu elastomeriniu kamščiu ir aliumininis gaubtelis su oranžiniu plastikiniu nuplėšiamu dangteliu.

#### Kyprolis 60 mg milteliai infuziniam tirpalui

50 ml I tipo skaidraus stiklo flakonas, užkimštas fluoropolimeru laminuotu elastomeriniu kamščiu ir aliumininis gaubtelis su violetiniu plastikiniu nuplėšiamu dangteliu.

Pakuotėje yra vienas flakonas.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

#### Bendrosios atsargumo priemonės

Karfilzomibas yra citotoksinė medžiaga. Todėl tvarkant ir ruošiant Kyprolis reikia elgtis atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines ir naudoti kitas apsaugines priemones.

#### Tirpinimas ir paruošimas leisti į veną

Kyprolis flakonuose nėra antimikrobinių konservantų, todėl jie skirti vartoti tik vieną kartą. Būtina naudoti tinkamą aseptikos metodą.

Paruoštame tirpale karfilzomibo koncentracija yra 2 mg/ml. Prieš ruošdami perskaitykite visą ruošimo instrukciją.

1. Apskaičiuokite dozę (mg/m<sup>2</sup>) ir reikiamą Kyprolis flakonų skaičių pagal pradinio įvertinimo metu nustatytą paciento kūno paviršiaus plotą (KPP). Pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas yra didesnis kaip 2,2 m<sup>2</sup>, reikia leisti dozę, apskaičiuotą 2,2 m<sup>2</sup> KPP. Jei kūno svoris pakito ≤ 20 %, dozės koreguoti nereikia.
2. Flakoną iš šaldytuvo išimkite prieš pat vartojimą.

3. Naudodami tik 21 arba didesnio dydžio adatą (kurios išorinis diametras yra 0,8 mm arba mažesnis) laikydamiesi aseptikos reikalavimų paruoškite kiekvieno flakono turinį, pro kamštį lėtai suleisdami 5 ml (10 mg flakonui), 15 ml (30 mg flakonui) arba 29 ml (60 mg flakonui) sterilaus injekcinio vandens, nukreipdami tirpalą į VIDINĘ FLAKONO SIENELĘ, kad būtų sumažintas putojimas.
4. Lėtai ir švelniai pasukinėkite ir (arba) pavartykite flakoną maždaug 1 minutę, kol milteliai visiškai ištirps. NEGALIMA KRATYTI. Jei atsiranda putų, tirpalą reikia palikti nusistovėti flakone, kol putos išnyks (maždaug 5 minutes) ir tirpalas taps skaidrus.
5. Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar tirpale nėra dalelių ir ar nepakito jo spalva. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas. Jei yra bet kokių spalvos pokyčių arba dalelių, tirpalo vartoti negalima.
6. Visą nesuvertotą flakone likusį tirpalą išpilkite.
7. Kyprolis galima leisti tiesiai infuzija į veną arba naudojant intraveninės infuzijos maišelį. Negalima į veną leisti staiga arba iš karto.
8. Jei vaistinis preparatas vartojamas naudojant intraveninės infuzijos maišelį, naudodami tik 21 arba didesnio dydžio adatą (kurios išorinis diametras yra 0,8 mm arba mažesnis), įtraukite apskaičiuotą dozę iš flakono ir sušvirkškite į 50 ml arba 100 ml intraveninės infuzijos maišelyje esantį 5 % gliukozės injekcinį tirpalą.

#### Tvarkymas

Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

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

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2015 m. lapkričio 19 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. birželio 25 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kyprolis 10 mg milteliai infuziniam tirpalui  
karfilzomibas

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 10 mg karfilzomibo.  
1 ml paruošto tirpalo yra 2 mg karfilzomibo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: betadekso sulfobutilo eterio natrio druska, bevandenė citrinų rūgštis (E330), natrio hidroksidas. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuziniam tirpalui.  
1 flakonas

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną.  
Tik vienkartiniam vartojimui.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.  
Negalima užšaldyti.  
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1060/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Kyprolis 10 mg milteliai infuziniam tirpalui  
karfilzomibas  
i. v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

10 mg

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kyprolis 30 mg milteliai infuziniam tirpalui  
karfilzomibas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename flakone yra 30 mg karfilzomibo.  
1 ml paruošto tirpalo yra 2 mg karfilzomibo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: betadekso sulfobutilo eterio natrio druska, bevandenė citrinų rūgštis (E330), natrio hidroksidas. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuziniam tirpalui.  
1 flakonas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną.  
Tik vienkartiniam vartojimui.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Citotoksiškas

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.  
Negalima užšaldyti.  
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1060/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **FLAKONO ETIKETĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kyprolis 30 mg milteliai infuziniam tirpalui  
karfilzomibas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename flakone yra 30 mg karfilzomibo.  
1 ml paruošto tirpalo yra 2 mg karfilzomibo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Betadekso sulfobutilo eterio natrio druska, bevandenė citrinų rūgštis (E330), natrio hidroksidas.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuziniam tirpalui.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną.  
Tik vienkartiniam vartojimui.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Citotoksiškas

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.  
Negalima užšaldyti.  
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1060/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kyprolis 60 mg milteliai infuziniam tirpalui  
karfilzomibas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename flakone yra 60 mg karfilzomibo.  
1 ml paruošto tirpalo yra 2 mg karfilzomibo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: betadekso sulfobutilo eterio natrio druska, bevandenė citrinų rūgštis (E330), natrio hidroksidas. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuziniam tirpalui.  
1 flakonas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną.  
Tik vienkartiniam vartojimui.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Citotoksiškas

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.  
Negalima užšaldyti.  
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1060/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **FLAKONO ETIKETĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kyprolis 60 mg milteliai infuziniam tirpalui  
karfilzomibas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename flakone yra 60 mg karfilzomibo.  
1 ml paruošto tirpalo yra 2 mg karfilzomibo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Betadekso sulfobutilo eterio natrio druska, bevandenė citrinų rūgštis (E330), natrio hidroksidas.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuziniam tirpalui.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną.  
Tik vienkartiniam vartojimui.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Citotoksiškas

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP



**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.  
Negalima užšaldyti.  
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1060/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

**Kyprolis 10 mg milteliai infuziniam tirpalui**  
**Kyprolis 30 mg milteliai infuziniam tirpalui**  
**Kyprolis 60 mg milteliai infuziniam tirpalui**  
karfilzomibas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Kyprolis ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kyprolis
3. Kaip vartoti Kyprolis
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kyprolis
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Kyprolis ir kam jis vartojamas**

Kyprolis yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos karfilzomibo.

Karfilzomibas veikia blokuodamas proteosomą. Proteosoma yra ląstelės viduje esanti sistema, kuri skaido pakitusius arba nereikalingus baltymus. Kyprolis, neleisdamas skaidyti baltymų vėžio ląstelėse, kuriose, tikėtina, yra daugiau pakitusių baltymų, sukelia vėžinių ląstelių žūtį.

Kyprolis yra vartojamas suaugusiųjų dauginės mielomos gydymui, kuriems ši liga anksčiau buvo bent vieną kartą gydyta. Dauginė mieloma yra plazminių ląstelių (tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių) vėžys.

Kyprolis Jums bus skiriamas derinyje su daratumumabu ir deksametazonu, lenalidomidu ir deksametazonu arba tik su deksametazonu. Daratumumabas, lenalidomidas ir deksametazonas yra kiti vaistai, vartojami dauginės mielomos gydymui.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Kyprolis**

Gydytojas Jus ištirs ir peržiūrės visą Jūsų ligos istoriją. Gydomo metu būsite atidžiai stebimi. Prieš pradėdamas gydymą Kyprolis bei jo metu Jums bus atliekami kraujo tyrimai, siekiant patikrinti, ar kraujo ląstelių kiekis yra pakankamas ir ar Jūsų kepenys ir inkstai veikia tinkamai. Gydytojas arba slaugytojas tikrins, ar vartojate pakankamai skysčių.

Turite perskaityti visų vaistų, kuriuos vartojate kartu su Kyprolis, pakuotės lapelius, kad suprastumėte su šiais vaistais susijusią informaciją.

**Kyprolis vartoti draudžiama, jeigu yra alergija karfilzomibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).**

## **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

**Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Kyprolis, jeigu Jums yra bet kuri toliau paminėta būklė.** Jums gali reikėti atlikti papildomų tyrimų, kad būtų patikrina, ar širdies, inkstų ir kepenų veikla yra tinkama.

- Širdies sutrikimai, įskaitant anksčiau buvusį krūtinės skausmą (krūtinės angina), širdies priepuolį ir neritmišką širdies plakimą, didelį kraujospūdį arba jei kada nors vartojote vaistą nuo širdies ligų.
- Plaučių sutrikimai, įskaitant anksčiau buvusį dusulį ramybės ar fizinio krūvio metu (dispneją).
- Inkstų sutrikimai, įskaitant inkstų nepakankamumą, arba Jūs kada nors buvote gydyti dialize.
- Kepenų sutrikimai, įskaitant anksčiau buvusį hepatitą, kepenų suriebėjimą, arba jei Jums kada nors sakė, kad Jūsų kepenys neveikia tinkamai.
- Neįprastas kraujavimas, įskaitant greitą kraujosruvų atsiradimą, kraujavimą iš sužeidimo vietos (pvz., įsipjovus), trunkantį ilgiau nei tikėtina. Vidinis kraujavimas, pvz. atsikosėjimas krauju, vėmimas krauju, tamsios, deguto spalvos išmatos, šviesiais raudonas kraujas išmatose, kraujavimas į smegenis, kuris pasireiškia vienos veido pusės, kojų arba rankų staigiu nutirpimu ar paralyžiumi, netikėtas stiprus galvos skausmas, regėjimo sutrikimai arba apsunkinta kalba ar rijimas. Tai gali rodyti, kad yra mažas trombocitų (ląstelių, kurios padeda kraujui krešėti) kiekis.
- Jūsų venose anksčiau buvo susidarę krešulių.
- Kojų arba rankų skausmas arba patinimas (tai gali būti kraujo krešulių susidarymo kojų ir rankų giliausiose venose simptomas), krūtinės skausmas arba dusulys (tai gali būti kraujo krešulių susidarymo plaučiuose simptomas).
- Bet kokia sunki liga, kuri buvo gydoma ligoninėje arba dėl kurios vartojote kokį nors vaistą.

### Būklės, į kurias reikia atkreipti dėmesį

Kad būtų sumažinta bet kokių sutrikimų atsiradimo rizika, turite stebėti, ar gydymo Kyprolis metu neatsiranda tam tikrų simptomų. Kyprolis gali pasunkinti kai kurias būkles ar sukelti sunkų šalutinį poveikį, kuris gali būti mirtinas, pvz., širdies sutrikimus, plaučių sutrikimus, inkstų sutrikimus, navikų lizės sindromą (gyvybei pavojingą būklę, pasireiškiančią suirus vėžinėms ląstelėms ir jų turiniui patekus į kraujotaką), reakcijas į Kyprolis infuziją, neįprastą kraujosruvų atsiradimą ar kraujavimą (įskaitant vidinį kraujavimą), kraujo krešulius Jūsų venose, kepenų sutrikimus, tam tikras kraujo būkles ar neurologinę būklę, vadinamą užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromu (ULES). Žr. 4 skyriaus poskyrį „Būklės, į kurias reikia atkreipti dėmesį“.

Jei kada nors sirgote arba dabar galbūt sergate hepatito B infekcija, pasakykite savo gydytojui. Tai reikalinga todėl, kad dėl šio vaisto hepatito B virusas gali vėl suaktyvėti. Gydytojas patikrins, ar Jums nėra šios infekcijos požymių, prieš vartojant šį vaistą, jo vartojimo metu ir praėjus kuriam laikui po gydymo. Jei jaučiate vis didėjančią nuovargį, geltonuoja oda arba akių baltymai, iškart pasakykite gydytojui.

Bet kuriuo metu per gydymą arba po gydymo iš karto informuokite gydytoją arba slaugytoją, jei pajuntate, kad rega tapo neryški, nusilpusi arba dvejinasi akyse, tapo sunku kalbėti, jaučiate rankos arba kojos silpnumą, pasikeičia Jūsų eisena, patiriate problemų su pusiausvyra, nuolat tirpsta galūnės, sumažėjo arba išnyko jautrumas, prarandate atmintį ar jaučiate sumišimą. Tai gali būti rimtos ir potencialiai mirtinos smegenų ligos, vadinamos progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL), simptomai. Jei Jums tokie simptomai buvo pasireiškę prieš gydymą karfilzomibu, pasakykite gydytojui apie bet kokį tokių simptomų pasikeitimą.

### **Kiti vaistai ir Kyprolis**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto (pvz., vitaminus ar žolinius preparatus) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jei vartojate vaistų nėštumui išvengti, pvz., geriamųjų kontraceptikų ar kitų hormoninių kontraceptikų, kadangi jie gali būti netinkami vartoti kartu su Kyprolis.

## **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

### Kyprolis vartojančioms moterims

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, Kyprolis nevertokite. Nėščių moterų gydymas Kyprolis netirtas. Gydymo Kyprolis ir 30 dienų po jo nutraukimo turite naudoti tinkamą kontracepcijos metodą, kad būtų užtikrinta, jog nepastosite. Turite aptarti su gydytoju arba slaugytoju, kokie kontracepcijos metodai yra tinkami.

Jei gydymo Kyprolis metu pastojote, apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Nevertokite Kyprolis, jei maitinate krūtimi. Nežinoma, ar Kyprolis išsiskiria į motinos pieną.

Tikėtina, kad lenalidomidas sukels žalą dar negimusiam vaikui. Kyprolis vartojamas derinyje su lenalidomidu, todėl turite vykdyti nėštumo prevencijos programos reikalavimus (perskaitykite lenalidomido pakuotės lapelyje apie nėštumo prevenciją, ir aptarkite tai su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju).

### Kyprolis vartojantiems vyrams

Gydymo Kyprolis metu ir 90 dienų po jo nutraukimo turite naudoti prezervatyvus, net ir tuo atveju, jei Jūsų partnerė yra nėščia.

Jei Jūsų partnerė pastoja gydymo Kyprolis metu ir 90 dienų po jo nutraukimo, apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

## **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Gydymo Kyprolis metu gali pasireikšti nuovargis, svaigulys, apalpinimas ir (arba) kraujospūdžio sumažėjimas. Tai gali bloginti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Jei atsiranda tokių simptomų, nevairuokite automobilio ir nevaldykite mechanizmų.

## **Kyprolis sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto 10 mg flakone yra 37 mg natrio. Tai atitinka 1,9 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Šio vaisto 30 mg flakone yra 109 mg natrio. Tai atitinka 5,5 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Šio vaisto 60 mg flakone yra 216 mg natrio. Tai atitinka 11 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

## **Kyprolis sudėtyje yra ciklodekstrino**

Šio vaisto 10 mg flakone yra 500 mg ciklodekstrino (betadekso sulfobutilo eterio natrio druskos). 70 kg sveriančiam suaugusiajam tai atitinka 88 mg/kg.

Šio vaisto 30 mg flakone yra 1 500 mg ciklodekstrino (betadekso sulfobutilo eterio natrio druskos). 70 kg sveriančiam suaugusiajam tai atitinka 88 mg/kg.

Šio vaisto 60 mg flakone yra 3 000 mg ciklodekstrino (betadekso sulfobutilo eterio natrio druskos). 70 kg sveriančiam suaugusiajam tai atitinka 88 mg/kg.

### 3. Kaip vartoti Kyprolis

Kyprolis Jums suleis gydytojas arba slaugytojas. Dozė bus apskaičiuota pagal Jūsų ūgį bei kūno svorį (kūno paviršiaus plotą). Gydytojas arba slaugytojas nustatys, kokią Kyprolis dozę vartosite.

Kyprolis bus leidžiamas infuzijos būdu į veną. Infuzija gali trukti iki 30 minučių. Kyprolis leidžiamas 2 dienas iš eilės kiekvieną savaitę 3 savaites, po to vieną savaitę vaistas nebus leidžiamas.

Kiekvienas 28 dienų laikotarpis yra vienas gydymo ciklas. Tai reiškia, kad Kyprolis vartosite kiekvieno 28 dienų ciklo 1, 2, 8, 9, 15 ir 16 dienomis. Jei būsite gydomi Kyprolis deriniu su lenalidomidu ir deksametazonu, nuo 13 ciklo kiekvieno ciklo 8 ir 9 dienomis vaistas nebus leidžiamas.

Daugumai pacientų gydymas tęsiamas tol, kol ligos simptomai išnyksta arba liga tampa stabili. Vis dėlto gydymas Kyprolis taip pat gali būti nutrauktas, jei pasireikš šalutinis poveikis, kurio neįmanoma kontroliuoti.

Kartu su Kyprolis taip pat vartosite lenalidomido ir deksametazono, daratumumabo ir deksametazono arba tik deksametazono. Be to, Jums gali būti skiriama ir kitų vaistų.

#### Ką daryti Jums suleidus per didelę Kyprolis dozę?

Kadangi šį vaistą Jums suleis gydytojas arba slaugytojas, nėra tikėtina, kad Jums bus suleista per didelė dozė. Vis dėlto, jei Jums bus suleista per didelė Kyprolis dozė, gydytojas stebės, ar neatsiranda šalutinis poveikis.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

#### Būklės, į kurias reikia atkreipti dėmesį

**Kai kuris nepageidaujamas poveikis gali būti sunkus. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pasireikš bet kuris iš toliau išvardytų simptomų.**

- Krūtinės skausmas, dusulys arba pėdų patinimas (tai gali būti širdies sutrikimų simptomai).
- Kvėpavimo pasunkėjimas, įskaitant dusulį ramybės ar fizinio krūvio metu arba kosint (dispnėja), dažną kvėpavimą, pojūtį, kad negalite įkvėpti pakankamai oro, gargimą ar kosulį (tai gali būti toksinio poveikio plaučiams požymiai).
- Labai didelis kraujospūdis, stiprus krūtinės skausmas, stiprus galvos skausmas, minčių susipainiojimas (sumišimas), miglotas regėjimas, pykinimas ir vėmimas arba stiprus nerimas (tai gali būti būklės, vadinamos hipertenzine krize, požymiai).
- Dusulys kasdienės veiklos ar ramybės metu, neritmiškas širdies plakimas, dažnas širdies plakimas, nuovargis, svaigulys ir apalpimo epizodai (tai gali būti būklės, vadinamos plautine hipertenzija, požymiai).
- Kulkšnių, pėdų ar plaštakų patinimas, apetito netekimas, šlapimo kiekio sumažėjimas ar nenormalūs kraujo tyrimų rezultatai (tai gali būti inkstų sutrikimų ar inkstų nepakankamumo simptomai).
- Šalutinis poveikis, vadinamas navikų lizės sindromu, kurį gali sukelti greitas naviko ląstelių irimas ir kuris gali sukelti neritmišką širdies plakimą, inkstų nepakankamumą ar nenormalius kraujo tyrimų rezultatus.
- Karščiavimas, šaltkrėtis ar drebulys, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, veido paraudimas ar veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, dėl kurio gali būti sunku kvėpuoti ar nuryti

(angioedema), silpnumas, dusulys, mažas kraujospūdis, apalpinimas, mažas širdies susitraukimų dažnis, krūtinės spaudimas ar krūtinės skausmas gali pasireikšti kaip reakcija į infuziją.

- Neįprastas kraujosruvų atsiradimas ar kraujavimas, pvz., įsijovus, trunkantis ilgiau nei įprastai trunka kraujavimas. Vidinis kraujavimas, pvz. atsikosėjimas krauju, vėmimas krauju, tamsios, deguto spalvos išmatos, šviesiais raudonas kraujas išmatose, kraujavimas į smegenis, kuris pasireiškia vienos veido pusės, kojų arba rankų staigiu nutirpimu ar paralyžiumi, netikėtas stiprus galvos skausmas, regėjimo sutrikimai arba apsunkinta kalba ar rijimas.
- Kojų arba rankų skausmas arba patinimas (tai gali būti kraujo krešulių susidarymo kojų ir rankų giliosiose venose simptomas), krūtinės skausmas arba dusulys (tai gali būti kraujo krešulių susidarymo plaučiuose simptomas).
- Odos ir akių pageltimas (gelta), pilvo skausmas ar patinimas, pykinimas ar vėmimas, kurie gali būti kepenų sutrikimų, įskaitant kepenų nepakankamumą, simptomai. Jei kada nors sirgote hepatito B infekcija, gydant šiuo vaistu hepatito B infekcija gali vėl suaktyvėti.
- Kraujavimas, kraujosruvos, silpnumas, minčių susipainiojimas, karščiavimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir ūminis inkstų nepakankamumas (tai gali būti kraujo sutrikimo, vadinamo trombozine mikroangiopatija, požymiai).
- Galvos skausmas, minčių susipainiojimas, traukuliai (priepuoliai), apakimas ir didelis kraujospūdis (hipertenzija) (tai gali būti neurologinės būklės, vadinamos užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromu (ULES), simptomai).

### **Kitas nepageidaujamas poveikis**

#### **Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- Sunki plaučių infekcinė liga (plaučių uždegimas)
- Kvėpavimo takų infekcija
- Mažas trombocitų (kraujo plokštelių) kiekis, galintis sukelti greitą kraujosruvų atsiradimą ar kraujavimą (trombocitopenija)
- Mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis, dėl kurio gali sumažėti Jūsų gebėjimas kovoti su infekcija ir kuris gali būti susijęs su karščiavimu
- Mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (mažakraujystė), dėl kurio gali pasireikšti pavargimas arba nuovargis
- Kraujo tyrimų rezultatų pokyčiai (sumažėjęs kalio kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje)
- Sumažėjęs apetitas
- Sutrikęs miegas (nemiga)
- Galvos skausmas
- Tirpimo, dilgčiojimo ar jautrumo sumažėjimo pojūtis plaštakose ir (arba) pėdose
- Svaigulys
- Didelis kraujospūdis (hipertenzija)
- Dusulys
- Kosulys
- Viduriavimas
- Pykinimas
- Vidurių užkietėjimas
- Vėmimas
- Pilvo skausmas
- Nugaros skausmas
- Sąnarių skausmas
- Skausmas galūnėse, plaštakose arba pėdose
- Raumenų spazmai
- Karščiavimas
- Šaltkrėtis
- Plaštakų, pėdų ar kulkšnių patinimas
- Silpnumo pojūtis
- Pavargimas (nuovargis)

### Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Infuzinė reakcija
- Širdies nepakankamumas ir širdies sutrikimai, įskaitant dažną, stiprų ar neritmišką širdies plakimą
- Širdies priepuolis
- Inkstų sutrikimai, įskaitant inkstų nepakankamumą
- Kraujo krešuliai venose (giliųjų venų trombozė)
- Didelio karščio pojūtis
- Kraujo krešulys plaučiuose
- Skystis plaučiuose
- Gargimas
- Sunki infekcija, įskaitant kraujo užkrėtimą (sepsį)
- Plaučių infekcija
- Kepenų sutrikimai, įskaitant kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimą
- Į gripą panašūs simptomai (gripas)
- Vėjaurapių viruso suaktyvėjimas (juostinė pūslelinė), galintis sukelti odos bėrimą ir skausmą (*herpes zoster*)
- Šlapimo takų infekcija (organų, kuriais bėga šlapimas, infekcija)
- Kosulys, kuris gali pasireikšti kartu su krūtinės spaudimu ar skausmu, nosies užsikimšimu (bronchitas)
- Gerklės skausmas
- Nosies ir gerklės uždegimas
- Sloga, nosies užgulimas arba čiaudulys
- Virusinė infekcija
- Skrandžio ir žarnyno infekcija (gastroenteritas)
- Kraujavimas iš skrandžio ir žarnyno
- Kraujo tyrimų rezultatų pokyčiai (sumažėjęs natrio, magnio, baltymų, kalcio ar fosfatų kiekis kraujyje, padidėjęs kalcio, šlapimo rūgšties, kalio, bilirubino, C-reaktyviojo baltymo arba cukraus kiekis kraujyje)
- Dehidratacija (skysčių netekimas)
- Nerimas
- Sumišimo būseną
- Matomo vaizdo neryškumas
- Katarakta
- Mažas kraujospūdis (hipotenzija)
- Kraujavimas iš nosies
- Balso pokytis ar užkimimas
- Nevirškinimas
- Dantų skausmas
- Išbėrimas
- Kaulų skausmas, raumenų skausmas, krūtinės skausmas
- Raumenų silpnumas
- Raumenų maudimas
- Odos niežėjimas
- Odos paraudimas
- Sustiprėjęs prakaitavimas
- Skausmas
- Skausmas, patinimas, sudirginimas ar nemalonus pojūtis injekcijos į veną vietoje
- Spengimas ausyse (tinitas)
- Bendras negalavimas arba diskomfortas



### **Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)**

- Kraujavimas į plaučius
- Gaubtinės žarnos uždegimas, sukeltas bakterijos, vadinamos *Clostridium difficile*
- Alerginė reakcija į Kyprolis
- Kelių organų nepakankamumas
- Sumažėjęs kraujo pritekėjimas į širdį
- Kraujavimas į smegenis
- Insultas
- Apsunkintas kvėpavimas, greitas kvėpavimas ir (arba) pirštų galų ir lūpų lengvas pamėlynavimas (ūminis respiracinis sindromas)
- Širdį supančių audinių pabrinkimas (perikarditas), simptomai pasireiškia skausmu už krūtinkaulio, kartais plintančiu į kaklą ir pečius, kartais su karščiavimu
- Skystis širdį supančiuose audiniuose (skystis perikardo ertmėje), simptomai pasireiškia skausmu ar spaudimu krūtinėje ir dusuliu
- Tulžies nutekėjimo iš kepenų sutrikimas (cholestazė), galintis sukelti odos niežėjimą, odos pageltimą, labai tamsų šlapimą ir labai šviesias išmatas
- Virškinimo trakto prakiurimas
- Citomegalovirusinė infekcija
- Vėl suaktyvėjusi hepatito B infekcija (virusinis kepenų uždegimas)
- Kasos uždegimas

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

**Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis**, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Kyprolis**

Šis vaistas bus laikomas vaistinėje.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Kyprolis vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas. Jei yra bet kokių spalvos pokyčių arba dalelių, tirpalo vartoti negalima.

Kyprolis skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Kyprolis sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra karfilzomibas. Kiekviename flakone yra 10 mg, 30 mg arba 60 mg karfilzomibo. 1 ml paruošto tirpalo yra 2 mg karfilzomibo.
- Pagalbinės medžiagos yra betadekso sulfobutilo eterio natrio druska, bevandenė citrinų rūgštis (E330) ir natrio hidroksidas (žr. 2 skyrių „Kyprolis sudėtyje yra natrio“).

### Kyprolis išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kyprolis tiekiamas stikliniame flakone, baltų arba balkšvų miltelių infuziniam tirpalui pavidalu. Prieš vartojimą miltelius reikia paruošti (ištirpinti). Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 flakonas.

### Registruotojas ir gamintojas

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

#### Registruotojas

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

#### Gamintojas

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

#### Gamintojas

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

**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

**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

**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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

-----  
**Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:**

### **Kyprolis miltelių infuziniam tirpalui ruošimo leisti į veną instrukcija**

Karfilzomibas yra citotoksinė medžiaga. Todėl tvarkant ir ruošiant Kyprolis reikia elgtis atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines ir naudoti kitas apsaugines priemones.

Kyprolis flakonuose nėra antimikrobinių konservantų, todėl jie skirti vartoti tik vieną kartą. Būtina naudoti tinkamą aseptikos metodą.

Paruoštame tirpale karfilzomibo koncentracija yra 2 mg/ml. Prieš ruošdami perskaitykite visą ruošimo instrukciją.

1. Apskaičiuokite dozę ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) ir reikiamą Kyprolis flakonų skaičių pagal pradinio įvertinimo metu nustatytą paciento kūno paviršiaus plotą (KPP). Pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas yra didesnis kaip  $2,2 \text{ m}^2$ , reikia leisti dozę, apskaičiuotą  $2,2 \text{ m}^2$  KPP. Jei kūno svoris pakito  $\leq 20 \%$ , dozės koreguoti nereikia.
2. Flakoną iš šaldytuvo išimkite prieš pat vartojimą.
3. Naudodami tik 21 arba didesnio dydžio adatą (kurios išorinis diametras yra 0,8 mm arba mažesnis) laikydamiesi aseptikos reikalavimų paruoškite kiekvieno flakono turinį, pro kamštį lėtai suleidami 5 ml (10 mg flakonui), 15 ml (30 mg flakonui) arba 29 ml (60 mg flakonui) sterilus injekcinio vandens, nukreipdami tirpalą į VIDINĘ FLAKONO SIENELE, kad būtų sumažintas putojimas.
4. Lėtai ir švelniai pasukinėkite ir (arba) pavartykite flakoną maždaug 1 minutę, kol milteliai visiškai ištirps. **NEGALIMA KRATYTI**. Jei atsiranda putų, tirpalą reikia palikti nusistovėti flakone, kol putos išnyks (maždaug 5 minutes) ir tirpalas taps skaidrus.
5. Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar tirpale nėra dalelių ir ar nepakito jo spalva. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas. Jei yra bet kokių spalvos pokyčių arba dalelių, tirpalo vartoti negalima.
6. Visą nesuvartotą flakone likusį tirpalą išpilkite.
7. Kyprolis galima leisti tiesiai infuzija į veną arba naudojant intraveninės infuzijos maišelį. Negalima į veną leisti staiga arba iš karto.
8. Jei vaistinis preparatas vartojamas naudojant intraveninės infuzijos maišelį, naudodami tik 21 arba didesnio dydžio adatą (kurios išorinis diametras yra 0,8 mm arba mažesnis), įtraukite apskaičiuotą dozę iš flakono ir sušvirkškite į 50 ml arba 100 ml intraveninės infuzijos maišelyje esantį 5 % gliukozės injekcinį tirpalą.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Jei jis nevartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, tačiau paruoštas tirpalas gali būti laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas  $2 \text{ }^\circ\text{C}$ – $8 \text{ }^\circ\text{C}$  temperatūroje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.