

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kyprolis 10 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
Kyprolis 30 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
Kyprolis 60 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Kyprolis 10 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
Katrs flakons satur 10 mg karfilzomība (*carfilzomib*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 37 mg nātrija.

Katrs flakons satur 500 mg ciklodekstrīna (betadexa sulfobutilētera nātrija sāls).

Kyprolis 30 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
Katrs flakons satur 30 mg karfilzomība (*carfilzomib*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 109 mg nātrija.

Katrs flakons satur 1 500 mg ciklodekstrīna (betadexa sulfobutilētera nātrija sāls).

Kyprolis 60 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
Katrs flakons satur 60 mg karfilzomība (*carfilzomib*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 216 mg nātrija.

Katrs flakons satur 3 000 mg ciklodekstrīna (betadexa sulfobutilētera nātrija sāls).

Pēc atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur 2 mg karfilzomība.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

Balts līdz pelēkbalts liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kyprolis kombinācijā ar daratumumabu un deksametazonu, lenalidomīdu un deksametazonu vai ar deksametazonu vienu pašu ir paredzēts pieaugušu multiplās mielomas pacientu ārstēšanai, kuri saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Kyprolis jāuzrauga ārstam ar pieredzi pretvēža terapijas lietošanā.

Devas

Devu aprēķina, izmantojot pacienta sākotnējo ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL). Pacienti ar ĶVL, kas lielāks par 2,2 m², jāsaņem deva, pamatojoties uz 2,2 m² ĶVL. Devas pielāgošana nav nepieciešama ķermeņa masas izmaiņām, kas mazākas vai vienādas ar 20%.

Kyprolis kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu

Ja Kyprolis kombinē ar lenalidomīdu un deksametazonu, to ievada intravenozi 10 minūtes ilgas infūzijas veidā divās secīgās dienās, katru nedēļu trīs nedēļas (1., 2., 8., 9., 15. un 16. dienā), kam seko 12 dienu atpūtas periods (no 17. līdz 28. dienai), kā norādīts 1. tabulā. Katrs 28 dienu periods tiek uzskatīts par vienu ārstēšanas ciklu.

Kyprolis ievada sākuma devā 20 mg/m² (maksimālā deva 44 mg) 1. cikla 1. un 2. dienā. Ja panesamība ir laba, deva jāpalielina 1. cikla 8. dienā līdz 27 mg/m² (maksimālā deva 60 mg). Sākot no 13. cikla 8. un 9. dienā Kyprolis devas izlaiž.

Ārstēšanu var turpināt līdz slimības progresēšanai vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte.

Ārstēšana ar Kyprolis kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu ilgāk par 18 cikliem jāpamato ar individuālu ieguvuma/riska izvērtējumu, jo dati par karfilzomība panesamību un toksicitāti, lietojot ilgāk par 18 cikliem, ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kombinācijā ar Kyprolis lenalidomīdu lieto iekšķīgi 25 mg no 1. līdz 21. dienai, un deksametazonu lieto 40 mg iekšķīgi vai intravenozi katra 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. dienā. Atbilstoša lenalidomīda sākuma devas samazināšana jāapsver saskaņā ar ieteikumiem pašreizējā lenalidomīda zāļu aprakstā, piemēram, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem sākotnējā stāvoklī. Deksametazons jāievada no 30 minūtēm līdz 4 stundām pirms Kyprolis.

1. tabula. Kyprolis kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu

	1. cikls										
	1. nedēļa			2. nedēļa			3. nedēļa			4. nedēļa	
	1. diena	2. diena	3.–7. diena	8. diena	9. diena	10.–14. diena	15. diena	16. diena	17.–21. diena	22. diena	23.–28. diena
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Deksametazons (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomīds	25 mg dienā									-	-
	No 2. līdz 12. ciklam										
	1. nedēļa			2. nedēļa			3. nedēļa			4. nedēļa	
	1. diena	2. diena	3.–7. diena	8. diena	9. diena	10.–14. diena	15. diena	16. diena	17.–21. diena	22. diena	23.–28. diena
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Deksametazons (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomīds	25 mg dienā									-	-

	13. cikls un turpmākie cikli										
	1. nedēļa			2. nedēļa			3. nedēļa			4. nedēļa	
	1. diena	2. diena	3.–7. diena	8. diena	9. diena	10.–14. diena	15. diena	16. diena	17.–21. diena	22. diena	23.–28. diena
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Deksametazons (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomīds	25 mg dienā									-	-

^a. Infūzijas laiks ir 10 minūtes un paliek nemainīgs visā shēmas laikā.

Kyprolis kombinācijā ar deksametazonu

Ja Kyprolis kombinē ar deksametazonu, to ievada intravenozi 30 minūtes ilgas infūzijas veidā divās secīgās dienās, katru nedēļu trīs nedēļas ilgi (1., 2., 8., 9., 15. un 16. dienā), kam seko 12 dienu atpūtas periods (no 17. līdz 28. dienai), kā norādīts 2. tabulā. Katrs 28 dienu periods tiek uzskatīts par vienu ārstēšanas ciklu.

Kyprolis ievada sākuma devā 20 mg/m² (maksimālā deva 44 mg) 1. cikla 1. un 2. dienā. Ja panesamība ir laba, deva jāpalielina 1. cikla 8. dienā līdz 56 mg/m² (maksimālā deva 123 mg).

Ārstēšanu var turpināt līdz slimības progresēšanai vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte.

Ja Kyprolis kombinē tikai ar deksametazonu vienu pašu, deksametazonu lieto 20 mg iekšķīgi vai ievada intravenozi 28 dienu cikla 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. un 23. dienā. Deksametazons jāievada no 30 minūtēm līdz 4 stundām pirms Kyprolis.

2. tabula. Kyprolis kombinācijā ar deksametazonu vienu pašu

	1. cikls											
	1. nedēļa			2. nedēļa			3. nedēļa			4. nedēļa		
	1. diena	2. diena	3.–7. diena	8. diena	9. diena	10.–14. diena	15. diena	16. diena	17.–21. diena	22. diena	23. diena	24.–28. diena
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametazons (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	2. cikls un visi turpmākie cikli											
	1. nedēļa			2. nedēļa			3. nedēļa			4. nedēļa		
	1. diena	2. diena	3.–7. diena	8. diena	9. diena	10.–14. diena	15. diena	16. diena	17.–21. diena	22. diena	23. diena	24.–28. diena
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametazons (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a. Infūzijas laiks ir 30 minūtes un paliek nemainīgs visā shēmas laikā.

Kyprolis kombinācijā ar daratumumabu un deksametazonu

Ja Kyprolis kombinē ar daratumumabu un deksametazonu, to ievada intravenozi 30 minūtes ilgas infūzijas veidā divas dienas pēc kārtas katru nedēļu trīs nedēļas (1., 2., 8., 9., 15. un 16. dienā), kam seko 12 dienu atpūtas periods (no 17. līdz 28. dienai), kā norādīts 3. tabulā. Katrs 28 dienu periods tiek uzskatīts par vienu ārstēšanas ciklu.

Kyprolis ievada sākuma devā 20 mg/m² (maksimālā deva 44 mg) 1. cikla 1. un 2. dienā. Ja panesamība ir laba, deva jāpalielina 1. cikla 8. dienā līdz 56 mg/m² (maksimālā deva 123 mg).

Ārstēšanu var turpināt līdz slimības progresēšanai vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte.

Deksametazonu lieto devā 20 mg iekšķīgi vai ievada intravenozi 1., 2., 8., 9., 15. un 16. dienā un 40 mg iekšķīgi vai ievada intravenozi katra 28 dienu cikla 22. dienā. Pacienti vecumā > 75 gadiem deksametazonu lieto 20 mg iekšķīgi vai ievada intravenozi reizi nedēļā pēc pirmās nedēļas.

Deksametazons jāievada no 30 minūtēm līdz 4 stundām pirms Kyprolis.

Daratumumabu var ievadīt intravenozi vai subkutāni.

Ja ievada intravenozi, daratumumaba deva ir 16 mg/kg ķermeņa masas, sadalot devu pa 8 mg/kg 1. cikla 1. un 2. dienā. Pēc tam ievada daratumumabu devā 16 mg/kg reizi nedēļā 1. cikla 8., 15. un 22. dienā un 2. cikla 1., 8., 15. un 22. dienā, pēc tam ik pēc 2 nedēļām 4 ciklu laikā (no 3. līdz 6. ciklam) un pēc tam reizi 4 nedēļās visos pārējos ciklos vai līdz slimības progresēšanai.

Daratumumabu var ievadīt arī subkutāni devā 1800 mg 1. cikla 1., 8., 15. un 22. dienā un 2. cikla 1., 8., 15. un 22. dienā, pēc tam ik pēc 2 nedēļām 4 ciklus (no 3. līdz 6. ciklam) un pēc tam reizi 4 nedēļās visos pārējos ciklos vai līdz slimības progresēšanai.

Papildu informāciju par subkutānas zāļu formas lietošanu skatīt daratumumaba zāļu aprakstā.

Dienās, kad tiek ievadītas vairāk nekā vienas no minētajām zālēm, ieteicams ievadīt šīs zāles šādā secībā: deksametazons, zāles pirms daratumumaba ievadīšanas (skatīt sadaļu “*Vienlaicīgi lietojamās zāles*”), karfilzomibs, daratumumabs un zāles pēc daratumumaba ievadīšanas (skatīt sadaļu “*Vienlaicīgi lietojamās zāles*”).

Daratumumaba un deksametazona ievadīšanas instrukciju skatīt to zāļu aprakstos.

3. tabula. Kyprolis kombinācijā ar deksametazonu un daratumumabu

	1. cikls											
	1. nedēļa			2. nedēļa			3. nedēļa			4. nedēļa		
	1. diena	2. diena	3.–7. diena	8. diena	9. diena	10.–14. diena	15. diena	16. diena	17.–21. diena	22. diena	23. diena	24.–28. diena
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametazons (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumabs (intravenozi VAI subkutāni)												
Intravenoza ievadīšana (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Subkutāna ievadīšana (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-

	2. cikls											
	1. nedēļa			2. nedēļa			3. nedēļa			4. nedēļa		
	1. diena	2. diena	3.–7. diena	8. diena	9. diena	10.–14. diena	15. diena	16. diena	17.–21. diena	22. diena	23. diena	24.–28. diena
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametazons (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumabs (intravenozi VAI subkutāni)												
Intravenoza ievadišana (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Subkutāna ievadišana (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	No 3. līdz 6. ciklam											
	1. nedēļa			2. nedēļa			3. nedēļa			4. nedēļa		
	1. diena	2. diena	3.–7. diena	8. diena	9. diena	10.–14. diena	15. diena	16. diena	17.–21. diena	22. diena	23. diena	24.–28. diena
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametazons (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumabs (intravenozi VAI subkutāni)												
Intravenoza ievadišana (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
Subkutāna ievadišana (mg)	1800	-	-	-	-	-	1800	-	-	-	-	-
	7. cikla un turpmākajos ciklos											
	1. nedēļa			2. nedēļa			3. nedēļa			4. nedēļa		
	1. diena	2. diena	3.–7. diena	8. diena	9. diena	10.–14. diena	15. diena	16. diena	17.–21. diena	22. diena	23. diena	24.–28. diena
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametazons (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumabs (intravenozi VAI subkutāni)												
Intravenoza ievadišana (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Subkutāna ievadišana (mg)	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a Infūzijas laiks ir 30 minūtes un paliek nemainīgs visā shēmas laikā.

^b Pacientiem vecumā > 75 gadiem deksametazonu lieto 20 mg iekšķīgi vai ievada intravenozi reizi nedēļā pēc pirmās nedēļas.

Vienlaicīgi lietojamās zāles

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Kyprolis, jāapsver pretvīrusu profilakse, lai samazinātu *Herpes zoster* reaktivācijas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Kyprolis kombinācijā ar daratumumabu un deksametazonu, lenalidomīdu un deksametazonu vai deksametazonu vienu pašu, ir ieteicama trombozes profilakse, un tai jāpamatojas uz pacienta pamatrisku un klīniskā stāvokļa izvērtējumu. Par citām vienlaicīgi

lietojamām zālēm, kas var būt nepieciešamas, piemēram, antacīdu profilaktiska lietošana, skatīt lenalidomīda un deksametazona pašreizējo zāļu aprakstu.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Kyprolis kombinācijā ar daratumumabu un deksametazonu, zāles jāievada pirms infūzijas, lai samazinātu ar daratumumaba infūziju saistītu reakciju risku.

Papildu informāciju par vienlaicīgi lietojamām zālēm, tajā skaitā par zālēm pirms un pēc infūzijas, skatīt daratumumaba zāļu aprakstā.

Hidrātācija, šķidrumu un elektrolītu kontrole

1. ciklā pirms devas ievadīšanas nepieciešama pietiekama hidratācija, īpaši pacientiem ar augstu audzēja sabrukšanas sindroma vai nieru toksicitātes risku. Visi pacienti jākontrolē, vai nav pierādījumu par tilpuma pārslodzi, un nepieciešamais šķidruma daudzums jāpielāgo individuālām pacienta vajadzībām. Kopējo šķidruma tilpumu var pielāgot, kā klīniski indicēts pacientiem ar sirds mazspēju sākotnējā stāvoklī vai tiem, kuriem ir sirds mazspējas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicamā hidratācija ietver gan iekšķīgi lietojamus šķidrumus (30 ml/kg/dienā 48 stundas pirms 1. cikla 1. dienas), gan intravenozus šķidrumus (no 250 ml līdz 500 ml atbilstoša intravenoza šķidruma pirms katras devas 1. ciklā). Dodiet pēc nepieciešamības papildus no 250 ml līdz 500 ml intravenoza šķidruma pēc Kyprolis ievadīšanas 1. ciklā. Turpmākajos ciklos pēc nepieciešamības jāturpina iekšķīga un/vai intravenoza hidratācija.

Lietojot kombinācijā ar intravenozi ievadāmo daratumumabu, iekšķīga un/vai intravenoza hidratācija nav nepieciešama daratumumaba intravenozas ievadīšanas dienā.

Ārstēšanas ar Kyprolis laikā kālija līmenis serumā jākontrolē vienu reizi mēnesī vai biežāk atkarībā no klīniskajām indikācijām, un tas būs atkarīgs no kālija līmeņa, kas noteikts pirms ārstēšanas uzsākšanas, vienlaicīgi lietotajām zālēm (piemēram, zālēm, par kurām zināms, ka tās paaugstina hipokaliēmijas risku) un saistītām blakusslimībām.

Ieteicamās devas korekcijas

Devas jākorrigē, pamatojoties uz Kyprolis toksicitāti. Ieteicamās darbības un devas korekcijas ir norādītas 4. tabulā. Devas līmeņa samazināšana norādīta 5. tabulā.

4. tabula. Devas korekcijas ārstēšanas ar Kyprolis laikā

Hematoloģiskā toksicitāte	Ieteicamā darbība
<ul style="list-style-type: none">Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits $< 0,5 \times 10^9/l$ (skatīt 4.4. apakšpunktu)	<ul style="list-style-type: none">Pārtrauciet devas lietošanu<ul style="list-style-type: none">ja uzlabojas līdz $\geq 0,5 \times 10^9/l$, turpiniet tajā pašā devas līmenīTurpmākās samazināšanās līdz $< 0,5 \times 10^9/l$ gadījumā ievērojiet tos pašus ieteikumus kā iepriekš un, atsākot Kyprolis lietošanu, apsveriet 1 devas līmeņa samazināšanu^a
<ul style="list-style-type: none">Febrilā neitropēnijaAbsolūtais neitrofilo leikocītu skaits $< 0,5 \times 10^9/l$ un orālā temperatūra $> 38,5^\circ C$ vai divi secīgi mērījumi $> 38,0^\circ C$ 2 stundu laikā	<ul style="list-style-type: none">Pārtrauciet devas lietošanuJa absolūtais neitrofilo leikocītu skaits atgriežas sākotnējā līmenī un drudzis beidzas, atsāciet lietošanu tajā pašā devas līmenī
<ul style="list-style-type: none">Trombocītu skaits $< 10 \times 10^9/l$ vai pierādījumi par asiņošanu kopā ar trombocitopēniju (skatīt 4.4. apakšpunktu)	<ul style="list-style-type: none">Pārtrauciet devas lietošanu<ul style="list-style-type: none">ja uzlabojas līdz $\geq 10 \times 10^9/l$ un/vai asiņošana ir kontrolēta, turpiniet tajā pašā devas līmenīTurpmākās samazināšanās līdz $< 10 \times 10^9/l$ gadījumā ievērojiet tos pašus ieteikumus kā iepriekš un, atsākot Kyprolis lietošanu, apsveriet 1 devas līmeņa samazinājumu^a

Nehematoloģiska toksicitāte (nieru)	Ieteicamā darbība
<ul style="list-style-type: none"> Kreatinīns serumā vienāds vai lielāks nekā $2 \times$ sākotnējā stāvoklī; vai Kreatinīna klīrenss < 15 ml/min (vai kreatinīna klīrenss samazinās līdz $\leq 50\%$ no sākotnējā stāvokļa) vai vajadzīga dialīze (skatīt 4.4. apakšpunktu) 	<ul style="list-style-type: none"> Pārtrauciet devas lietošanu un turpiniet kontrolēt nieru darbību (kreatinīns serumā vai kreatinīna klīrenss) <ul style="list-style-type: none"> Kyprolis lietošana jāatsāk, kad nieru darbība uzlabojusies 25% apmērā no sākotnējā stāvokļa; apsveriet atsākšanu 1 devas līmeņa samazinājumā^a Dialīzes pacientiem, kuri saņem Kyprolis, deva jāievada pēc dialīzes procedūras
Cita nehematoloģiska toksicitāte	Ieteicamā darbība
<ul style="list-style-type: none"> Visas citas 3. vai 4. pakāpes nehematoloģiskas toksicitātes (skatīt 4.4. apakšpunktu) 	<ul style="list-style-type: none"> Pārtrauciet lietošanu līdz toksicitāte izzūd vai atgriežas sākotnējā stāvoklī Apsveriet nākošās plānotās ārstēšanas atsākšanu 1 devas līmeņa samazinājumā^a

^a. Devas līmeņa samazināšanu skatīt 5. tabulā.

5. tabula. Kyprolis devas līmeņa samazināšana

Shēma	Kyprolis deva	Pirmā Kyprolis devas samazināšana	Otrā Kyprolis devas samazināšana	Trešā Kyprolis devas samazināšana
Kyprolis, lenalidomīds un deksametazons	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^a	—
Kyprolis un deksametazons	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a
Kyprolis, daratumumabs un deksametazons	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

Piezīme: Kyprolis infūzijas laiki paliek nemainīgi devu samazināšanas (-u) laikā.

^a. Ja simptomi neizzūd, pārtrauciet ārstēšanu ar Kyprolis.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem tika iekļauti Kyprolis un deksametazona kombinācijas pētījumos, bet izslēgti no Kyprolis un lenalidomīda kombinācijas pētījumiem. Tādējādi dati par Kyprolis kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu ir ierobežoti pacientiem ar kreatinīna klīrensu ($CrCl < 50$ ml/min). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem sākotnējā stāvoklī ir jāapsver atbilstoša lenalidomīda sākuma devas samazināšana saskaņā ar ieteikumiem lenalidomīda zāļu aprakstā.

Pamatojoties uz pieejamiem farmakokinētikas datiem, Kyprolis sākuma devas pielāgošana nav ieteicama pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem sākotnējā stāvoklī vai hroniskiem dialīzes pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr 3. fāzes klīniskajos pētījumos blakusparādības – akūtas nieru mazspējas sastopamība bija lielāka pacientiem ar zemāku kreatinīna klīrensu sākotnējā stāvoklī nekā pacientiem ar augstāku kreatinīna klīrensu sākotnējā stāvoklī.

Nieru darbība jāizvērtē uzsākot ārstēšanu un jākontrolē vismaz vienu reizi mēnesī vai saskaņā ar pieņemtajām klīniskās prakses vadlīnijām, īpaši pacientiem ar zemu kreatinīna klīrensu sākotnējā stāvoklī ($CrCl < 30$ ml/min). Jāveic atbilstoša devas korekcija, pamatojoties uz toksicitāti (skatīt 4. tabulu). Efektivitātes un drošuma dati pacientiem, kuriem sākotnējais kreatinīna klīrenss < 30 ml/min, ir ierobežoti.

Tā kā Kyprolis dialīzes klīrensa koncentrācijas nav pētītas, zāles jāievada pēc dialīzes procedūras.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem tika izslēgti no Kyprolis pētījumiem kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu vai deksametazonu vienu pašu.

Kyprolis farmakokinētika nav izvērtēta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pamatojoties uz pieejamiem farmakokinētikas datiem, sākuma devas pielāgošana nav ieteicama pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Tomēr pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem sākotnējā stāvoklī salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu aknu darbību ir ziņots par ≥ 3 . pakāpes aknu darbības traucējumu un nopietnu blakusparādību lielāku sastopamību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Aknu enzīmi un bilirubīns jāizvērtē, uzsākot ārstēšanu, un jākontrolē vienu reizi mēnesī ārstēšanas ar karfilzomību laikā, neatkarīgi no sākotnējām vērtībām, un deva atbilstoši jākorrigē, pamatojoties uz toksicitāti (skatīt 4. tabulu). Īpaša uzmanība jāpievērš pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, ņemot vērā ļoti ierobežotos efektivitātes un drošuma datus šai populācijai.

Gados vecāki pacienti

Kopējā noteiktu nevēlamo blakusparādību sastopamība (ieskaitot sirds mazspēju) klīniskajos pētījumos bija lielāka pacientiem, kuri bija ≥ 75 gadus veci, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri bija < 75 gadus veci (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Kyprolis drošums un efektivitāte pediātriskiem pacientiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Kyprolis jāievada intravenozas infūzijas veidā. 20/27 mg/m² deva ir jāievada 10 minūšu laikā. 20/56 mg/m² deva ir jāievada 30 minūšu laikā.

Kyprolis nedrīkst ievadīt intravenozas trieciendevas vai bolus injekcijas veidā.

Intravenozās ievadīšanas sistēma jāizskalo ar fizioloģisko nātrija hlorīda šķīdumu vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām tieši pirms un uzreiz pēc Kyprolis ievadīšanas.

Nesajauciet vai neievadiet Kyprolis infūzijas veidā kopā ar citām zālēm.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Sievietes, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Tā kā Kyprolis ievada kombinācijā ar citām zālēm, papildu kontrindikācijas skatīt to zāļu aprakstos.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tā kā Kyprolis ievada kombinācijā ar citām zālēm, pirms ārstēšanas ar Kyprolis uzsākšanas ir jāizskata šo citu zāļu apraksti. Tā kā lenalidomīdu drīkst lietot kombinācijā ar Kyprolis, īpaša uzmanība jāpievērš lenalidomīda grūtniecības testēšanai un grūtniecības nepieļaušanas prasībām (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Sirds darbības traucējumi

Jauna sirds mazspēja vai tās pasliktināšanās (piemēram, sastrēguma sirds mazspēja, plaušu tūska, samazināta izsviedes frakcija), miokarda išēmija un infarkts ir radušies pēc Kyprolis ievadīšanas. Nāve sirdsdarbības apstāšanās dēļ ir notikusi dienas laikā pēc Kyprolis ievadīšanas, un par letāliem iznākumiem ir ziņots sirds mazspējas un miokarda infarkta gadījumos. Iespējamās no devas atkarīgās blakusparādības skatīt 4.8. apakšpunktā.

Lai gan pietiekama hidratācija ir nepieciešama pirms devas lietošanas 1. ciklā, visi pacienti jākontrolē, vai nav pierādījumu par tilpuma pārslodzi, īpaši pacientiem, kuriem ir sirds mazspējas risks. Kopējo šķidruma tilpumu var pielāgot, kā klīniski indicēts pacientiem ar sirds mazspēju sākotnējā stāvoklī vai kuriem ir sirds mazspējas risks (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Pārtrauciet Kyprolis lietošanu 3. un 4. pakāpes kardiālo notikumu gadījumā līdz atlabšanai un, pamatojoties uz ieguvuma/riska izvērtējumu, apsveriet, vai atsākt Kyprolis lietošanu ar 1 devas līmeņa samazināšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sirds mazspējas risks ir augstāks gados vecākiem pacientiem (≥ 75 gadi). Sirds mazspējas risks ir augstāks arī Āzijas izcelsmes pacientiem.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ir ieteicams rūpīgi izvērtēt kardiovaskulārā riska faktoros.

Pacienti ar III un IV klases sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds asociācijas (New York Heart Association – NYHA) klasifikācijas, nesenu miokarda infarktu un sirds vadīšanas traucējumiem, kas netiek kontrolēti ar zālēm, nebija piemēroti dalībai klīniskajos pētījumos. Šiem pacientiem var būt augstāks kardiālu komplikāciju risks. Pacientiem ar NYHA III vai IV klases sirds mazspējas pazīmēm vai simptomiem, nesenu miokarda infarktu anamnēzē (pēdējos 4 mēnešos) un pacientiem ar nekontrolētu stenokardiju vai aritmijām pirms ārstēšanas ar Kyprolis uzsākšanas ir jāveic visaptveroša kardioloģiska izvērtēšana. Šai izvērtēšanai jāoptimizē pacienta stāvoklis, īpašu uzmanību pievēršot asinsspiediena un šķidrumu kontrolei. Pēc tam pacienti jāārstē, ievērojot piesardzību un rūpīgi novērojot.

Elektrokardiogrāfiskās izmaiņas

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par QT intervāla pagarināšanās gadījumiem. Ir ziņots par ventrikulāras tahikardijas gadījumiem pacientiem, kuri saņem Kyprolis.

Plaušu toksicitāte

Pacientiem, kuri saņem Kyprolis, ir radies akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS), akūta elpošanas mazspēja un tādas akūtas difūzas infiltratīvas plaušu slimības kā pneimonīts un intersticiāla plaušu slimība. Daži no šiem gadījumiem bija letāli. Novērtējiet situāciju un pārtrauciet Kyprolis lietošanu, līdz panākta atveseļošanās, un, pamatojoties uz ieguvuma/riska izvērtējumu, apsveriet, vai atsākt Kyprolis lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Plaušu hipertensija

Pacientiem, kuri ārstēti ar Kyprolis, ir ziņots par plaušu hipertensiju. Daži no šiem gadījumiem bija letāli. Atbilstoši izvērtējiet. Pārtrauciet Kyprolis lietošanu plaušu hipertensijas gadījumā, līdz panākta atveseļošanās vai atgriešanās sākotnējā stāvoklī, un, pamatojoties uz ieguvuma/riska izvērtējumu, apsveriet, vai atsākt Kyprolis lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aizdusa

Pacientiem, kuri ārstēti ar Kyprolis, bieži ziņots par aizdusu. Izvērtējiet aizdusu, lai izslēgtu kardiopulmonālus stāvokļus, ieskaitot sirds mazspēju un pulmonālos sindromus. Pārtrauciet Kyprolis lietošanu 3. un 4. pakāpes aizdusas gadījumā, līdz panākta atveseļošanās vai atgriešanās sākotnējā

stāvoklī, un, pamatojoties uz ieguvuma/riska izvērtējumu, apsveriet, vai atsākt Kyprolis lietošanu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hipertensija

Lietojot Kyprolis, novēroja hipertensiju, ieskaitot hipertensīvo krīzi un hipertensīvus neatliekamus gadījumus. Daži no šiem gadījumiem bija letāli. Pētījumā 20160275 biežāk ziņoja par hipertensijas gadījumiem pacientiem, kuri saņēma Kyprolis kombinācijā ar daratumumabu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanas laikā ieteicams kontrolēt hipertensiju. Visi pacienti Kyprolis lietošanas laikā regulāri jāizvērtē, vai nerodas hipertensija, un jāārstē, ja nepieciešams. Ja hipertensiju nav iespējams kontrolēt, Kyprolis deva jāsamazina. Hipertensīvo krīžu gadījumā pārtrauciet Kyprolis lietošanu, līdz panākta atveseļošanās vai atgriešanās sākotnējā stāvoklī, un, pamatojoties uz ieguvuma/riska izvērtējumu, apsveriet, vai atsākt Kyprolis lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Akūta nieru mazspēja

Pacientiem, kuri saņēmuši Kyprolis, ir ziņots par akūtas nieru mazspējas gadījumiem. Daži no šiem gadījumiem bija letāli. Par akūtu nieru mazspēju biežāk ziņots pacientiem ar progresējošu recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu, kuri saņēmuši Kyprolis monoterapijā. 3. fāzes klīniskajos pētījumos blakusparādības – akūtas nieru mazspējas sastopamība bija lielāka pētāmām personām ar zemāku kreatinīna klīrensu sākotnējā stāvoklī nekā pētāmām personām ar augstāku kreatinīna klīrensu sākotnējā stāvoklī. Lielākajai daļai pacientu kreatinīna klīrenss laika gaitā bija stabils. Nieru darbība jākontrolē vismaz vienu reizi mēnesī vai saskaņā ar pieņemtajām klīniskās prakses vadlīnijām, īpaši pacientiem ar zemāku kreatinīna klīrensu sākotnējā stāvoklī. Atbilstoši samaziniet devu vai pārtrauciet tās lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Audzēja sabrukšanas sindroms

Pacientiem, kuri saņēmuši Kyprolis, ir ziņots par audzēja sabrukšanas sindroma (ASS) gadījumiem, ieskaitot gadījumus ar letālu iznākumu. Pacienti ar augstu audzēja slodzi jāuzskata par pacientiem ar augstāku ASS risku. Nodrošiniet, lai pacienti ir labi hidratēti pirms Kyprolis ievadīšanas 1. ciklā un turpmākajos ciklos pēc nepieciešamības (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ar augstu ASS risku jāapsver urīnskābes līmeni pazeminošo zāļu lietošana. Ārstēšanas laikā jākontrolē, vai nav pierādījumu par ASS, ieskaitot regulāru elektrolītu noteikšanu serumā, un nekavējoties jāuzsāk ārstēšana. Pārtrauciet Kyprolis lietošanu, līdz ASS izzūd (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Infūzijas reakcijas

Pacientiem, kuri saņēmuši Kyprolis, ir ziņots par infūzijas reakcijām, ieskaitot dzīvībai bīstamas reakcijas. Simptomi var ietvert drudzi, drebuļus, artralģiju, mialģiju, sejas pietvīkumu, sejas tūsku, vemšanu, vājumu, elpas trūkumu, hipotensiju, sinkopi, bradikardiju, spiedošu sajūtu krūtīs vai stenokardiju. Šīs reakcijas var rasties nekavējoties pēc Kyprolis ievadīšanas vai līdz pat 24 stundām pēc ievadīšanas. Deksametazons jāievada pirms Kyprolis, lai samazinātu reakciju sastopamību un smagumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Asiņošana un trombocitopēnija

Pacientiem, kurus ārstē ar Kyprolis, ziņots par hemorāģijas gadījumiem (piemēram, kuņģa-zarnu trakta, plaušu un intrakraniālu asiņošanu), kas bieži saistīti ar trombocitopēniju. Daži no šiem gadījumiem bija letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kyprolis izraisa trombocitopēniju ar zemāko trombocītu skaitu, ko novēroja katra 28 dienu cikla 8. vai 15. dienā ar atgriešanos līdz sākotnējā stāvokļa trombocītu skaitam nākamā cikla sākumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanas ar Kyprolis laikā trombocītu skaits bieži jākontrolē. Atbilstoši samaziniet devu vai pārtrauciet tās lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Venozās trombembolijas gadījumi

Pacientiem, kuri saņēma Kyprolis, ziņots par venozas trombembolijas gadījumiem, ieskaitot dziļo vēnu trombozi un plaušu emboliju ar letālu iznākumu.

Pacienti ar zināmiem trombembolijas riska faktoriem – ieskaitot iepriekšēju trombozi – rūpīgi jākontrolē. Jāveic pasākumi, lai mēģinātu samazināt visus maināmos riska faktorus (piemēram, smēķēšanu, hipertensiju un hiperlipidēmiju). Jāievēro piesardzība, vienlaicīgi lietojot citus līdzekļus, kas var paaugstināt trombozes risku (piemēram, eritropoētina līdzekļus vai hormonu aizstājterapiju). Pacientiem un ārstiem ieteicams būt vērīgiem attiecībā uz trombembolijas pazīmēm un simptomiem. Pacientiem jānodrošina norādījumi meklēt medicīnisko palīdzību, ja viņiem rodas tādi simptomi kā elpas trūkums, sāpes krūtīs, hemoptoija, roku vai kāju pietūkums vai sāpes.

Jāapsver tromboproteksija, pamatojoties uz individuālu ieguvuma/riska novērtējumu.

Aknu toksicitāte

Ziņots par aknu mazspējas gadījumiem, ieskaitot letālus gadījumus. Kyprolis var izraisīt transamināžu līmeņa paaugstināšanos serumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Atbilstoši samaziniet devu vai pārtrauciet tās lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Aknu enzīmi un bilirubīns ir jākontrolē, uzsākot ārstēšanu un vienu reizi mēnesī ārstēšanas ar karfilzomību laikā, neatkarīgi no sākotnējām vērtībām.

Trombotiska mikroangiopātija

Pacientiem, kuri saņēmuši Kyprolis, ziņots par trombotiskas mikroangiopātijas gadījumiem, ieskaitot trombotisku trombocitopēnisku purpuru un hemolītiski urēmisko sindromu (TTP/HUS). Daži no šiem gadījumiem bija letāli. Jākontrolē, vai neparādās TTP/HUS pazīmes un simptomi. Ja ir aizdomas par diagnozi, pārtrauciet Kyprolis lietošanu un izvērtējiet pacientus saistībā ar iespējamu TTP/HUS. Ja TTP/HUS diagnoze tiek izslēgta, ārstēšanu ar Kyprolis var atsākt. Kyprolis terapijas atsākšanas drošums pacientiem, kuriem iepriekš bijusi TTP/HUS, nav zināms.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms

Pacientiem, kuri saņēmuši Kyprolis, ziņots par atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroma (AMES) gadījumiem. AMES, agrāk saukts par atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindromu (AMLS), ir rets neiroloģisks traucējums, kas var izpausties kā krampji, galvassāpes, letarģija, apjukums, aklums, izmainīta apziņa un citi redzes un neiroloģiski traucējumi kopā ar hipertensiju, un diagnoze tiek apstiprināta ar neiroradioloģisku attēldiagnostiku. Ja ir aizdomas par AMES, Kyprolis lietošana ir jāpārtrauc. Kyprolis terapijas atsākšanas drošums pacientiem, kuriem iepriekš bijis AMES, nav zināms.

B hepatīta vīrusa (HBV) infekcijas reaktivācija

Pacientiem, kuri saņem karfilzomību, ir ziņots par B hepatīta vīrusa (HBV) infekcijas reaktivācijas gadījumiem.

Pirms ārstēšanas ar karfilzomību uzsākšanas visiem pacientiem ir jāveic skrīninga pārbaude uz HBV. Pacientiem ar pozitīvu HBV seroloģisko rezultātu jāapsver pretvīrusu zāļu profilaktiska lietošana. Šie pacienti ir jākontrolē, vai ārstēšanas laikā un pēc tās nerodas klīniskas un laboratoriskas HBV infekcijas reaktivācijas pazīmes. Nepieciešamības gadījumā jākonsultējas ar HBV infekcijas ārstēšanas speciālistiem. Nav zināms karfilzomība lietošanas atsākšanas drošums pēc adekvātas HBV infekcijas reaktivācijas kontroles. Tāpēc ārstēšanas atsākšanas iespējamība jāapsver ar speciālistiem HBV ārstēšanā.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija

Ir ziņots par progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem pacientiem, kuri saņem karfilzomību un kuri iepriekš ir saņēmuši vai vienlaicīgi saņem imūnsupresīvu terapiju.

Pacienti, kuri saņem karfilzomību, ir jākontrolē, vai nerodas jaunas neiroloģisku, kognitīvu vai uzvedības traucējumu pazīmes un simptomi vai to pasliktināšanās, kas var norādīt uz PML kā vienu no iespējamām CNS slimībām.

Ja ir aizdomas par PML, ārstēšana ir jāpārtrauc, līdz speciālists ar atbilstošu diagnostisku testēšanu izslēdz PML diagnozi. Ja PML diagnoze tiek apstiprināta, karfilzomība lietošana ir jāpārtrauc.

Kontracepcija

Pacientēm ar reproduktīvo potenciālu (un/vai viņu partneriem) ārstēšanas laikā un vienu mēnesi pēc ārstēšanas ir jāizmanto efektīvas kontracepcijas metodes. Vīriešu dzimuma pacientiem ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas, ja viņu partnere ir grūtniece vai sieviete ar reproduktīvo potenciālu un neizmanto efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.6. apakšpunktu). Karfilzomibs var samazināt iekšķīgi lietojamo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nātrija saturs

Kyprolis 10 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Šīs zāles satur 37 mg nātrija 10 mg flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1,9% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Kyprolis 30 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Šīs zāles satur 109 mg nātrija 30 mg flakonā, kas ir līdzvērtīgi 5,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Kyprolis 60 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Šīs zāles satur 216 mg nātrija 60 mg flakonā, kas ir līdzvērtīgi 11% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Ciklodekstrīna saturs

Kyprolis 10 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Šīs zāles satur 500 mg ciklodekstrīna (betadeksa sulfobutilētera nātrija sāls) katrā 10 mg flakonā, kas ir līdzvērtīgi 88 mg/kg uz 70 kg ķermeņa masas pieaugušajam.

Kyprolis 30 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Šīs zāles satur 1500 mg ciklodekstrīna (betadeksa sulfobutilētera nātrija sāls) katrā 30 mg flakonā, kas ir līdzvērtīgi 88 mg/kg uz 70 kg ķermeņa masas pieaugušajam.

Kyprolis 60 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Šīs zāles satur 3000 mg ciklodekstrīna (betadeksa sulfobutilētera nātrija sāls) katrā 60 mg flakonā, kas ir līdzvērtīgi 88 mg/kg uz 70 kg ķermeņa masas pieaugušajam.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Karfilzomibs galvenokārt metabolizējas peptidāzes un epoksīda hidrolāzes aktivitātes ceļā, un tā rezultātā ir maz ticams, ka karfilzomība farmakokinētisko profilu var ietekmēt vienlaicīga citohroma P450 inhibitoru un induktoru lietošana.

In vitro pētījumi liecināja, ka karfilzomibs neinducē cilvēka CYP3A4 audzētos cilvēka hepatocītos. Klīniskais pētījums, lietojot iekšķīgi midazolāmu kā CYP3A modeļa substrātu, ko veica ar karfilzomība

27 mg/m² devu (2–10 minūšu infūzija), liecināja, ka midazolāma farmakokinētiku neietekmē vienlaicīga karfilzomība ievadīšana, norādot, ka nav sagaidāms, ka karfilzomibs inhibēs CYP3A4/5 substrātus, un tas nav CYP3A4 inducētājs cilvēkiem. Klīniski pētījumi ar 56 mg/m² devu netika veikti. Taču nav zināms, vai karfilzomibs terapeitiskās koncentrācijās ir CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 un 2B6 induktors. Kombinējot karfilzomību ar tādām zālēm, kas ir šo enzīmu substrāti, piemēram, perorālie kontracepcijas līdzekļi, ir jāievēro piesardzība. Lai nepieļautu grūtniecību, jāveic efektīvi pasākumi (skatīt 4.6. apakšpunktu un pašreiz spēkā esošo lenalidomīda zāļu aprakstu); ja pacients lieto perorālos kontracepcijas līdzekļus, ir jālieto alternatīva efektīvas kontracepcijas metode.

Karfilzomibs neinhibē CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 un 2D6 *in vitro*, un tādēļ nav sagaidāms, ka tas inhibīcijas rezultātā ietekmēs zāļu, kas ir šo enzīmu substrāti, iedarbību.

Karfilzomibs ir P-glikoproteīns (P-gp), bet nav BCRP substrāts. Tomēr, ņemot vērā to, ka Kyprolis tiek ievadīts intravenozi un plaši metabolizēts, maz ticams, ka karfilzomība farmakokinētisko profilu var ietekmēt P-gp vai BCRP inhibitori vai induktori. *In vitro*, koncentrācijās (3 μM), kas zemākas par sagaidāmajām, lietojot terapeitiskās devās, karfilzomibs inhibē digoksīna noplūdes transportvielu, P-gp substrātu, par 25%. Kombinējot karfilzomību ar P-gp substrātiem (piemēram, digoksīnu, kolhicīnu), ir jāievēro piesardzība.

In vitro karfilzomibs inhibē OATP1B1 ar IC₅₀ = 2,01 μM, turpretim nav zināms, vai karfilzomibs sistēmiskā līmenī var inhibēt citas transportvielas OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 un BSEP. Karfilzomibs neinhibē cilvēka UGT2B7, bet inhibē cilvēka UGT1A1 ar 5,5 μM IC₅₀. Tomēr, ņemot vērā karfilzomība ātro elimināciju, ievērojami straujo sistēmiskās koncentrācijas pazemināšanos 5 minūtes pēc infūzijas beigām, klīniski nozīmīgas mijiedarbības risks ar OATP1B1 un UGT1A1 substrātiem, iespējams, ir zems.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Ar Kyprolis ārstētām pacientēm ar reproduktīvo potenciālu (un/vai viņu partneriem) ārstēšanas laikā un vienu mēnesi pēc ārstēšanas ir jāizmanto efektīvas kontracepcijas metodes.

Nevar izslēgt, ka ārstēšanas ar karfilzomību laikā perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte var būt samazināta (skatīt 4.5. apakšpunktu). Turklāt ar karfilzomību saistīta paaugstināta venozās trombembolijas notikumu riska dēļ sievietēm ārstēšanas ar karfilzomību laikā ir jāizvairās no hormonālās kontracepcijas lietošanas, kas ir saistīta ar trombozes risku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ja paciente pašlaik lieto perorālos kontracepcijas līdzekļus vai hormonālu kontracepcijas metodi, kas ir saistīta ar trombozes risku, pacientei jāpāriet uz alternatīvas efektīvas kontracepcijas metodes izmantošanu.

Vīriešu dzimuma pacientiem ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas, ja viņu partnere ir grūtniece vai sieviete ar reproduktīvo potenciālu un neizmanto efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Datu par karfilzomība lietošanu grūtniecēm nav.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pamatojoties uz tā darbības mehānismu un atradēm dzīvniekiem, Kyprolis var kaitēt auglim, ja tiek ievadīts grūtniecei. Kyprolis nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien iespējama ieguvums neatsver iespējamo risku auglim. Ja Kyprolis lieto grūtniecības laikā vai pacientei iestājas grūtniecība, lietojot šīs zāles, pacientei jāapzinās iespējama risks auglim.

Lenalidomīds pēc uzbūves ir līdzīgs talidomīdam. Talidomīds ir zināma cilvēkam teratogēna aktīvā viela, kas izraisa smagas, dzīvībai bīstamas iedzimtas anomālijas. Ja lenalidomīdu lieto grūtniecības laikā, ir sagaidāma tā teratogēnā iedarbība cilvēkam. Lenalidomīda Grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi jāizpilda visiem pacientiem, ja vien nav drošu pierādījumu, ka pacientam nav reproduktīvā potenciāla. Lūdzu, meklējiet informāciju spēkā esošajā lenalidomīda zāļu aprakstā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai karfilzomīds vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pamatojoties uz tā farmakoloģiskajām īpašībām, nevar izslēgt risku zīdaiņiem. Līdz ar to piesardzības nolūkos bērna barošana ar krūti ārstēšanas ar Kyprolis laikā un vismaz 2 dienas pēc tās ir kontrindicēta.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kyprolis maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Klīniskajos pētījumos novēroja nogurumu, reiboni, ģīboni, neskaidru redzi, miegainību un/vai asinsspiediena pazemināšanos. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Kyprolis, jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus vai neapkalpot mehānismus gadījumā, ja viņiem ir kāds no šiem simptomiem.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nopietnas blakusparādības, kas var rasties ārstēšanas ar Kyprolis laikā, ietver sirds mazspēju, miokarda infarktu, sirdsdarbības apstāšanos, miokarda išēmiju, intersticiālu plaušu slimību, pneimonītu, akūtu respiratorā distresa sindromu, akūtu elpošanas mazspēju, plaušu hipertensiju, aizdusu, hipertensiju, ieskaitot hipertensīvās krīzes, akūtu nieru bojājumu, audzēja sabrukšanas sindromu, ar infūziju saistītu reakciju, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, intrakraniālu asiņošanu, pulmonālu asiņošanu, trombocitopēniju, aknu mazspēju, B hepatīta vīrusa infekcijas reaktivāciju, AMES, trombotisku mikroangiopātiju un TTP/HUS. Kyprolis klīniskajos pētījumos kardiotoxicitāte un aizdusa parasti radās agri Kyprolis terapijas gaitā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Visbiežākās nevēlamās blakusparādības (radās > 20% pētāmo personu) bija anēmija, nogurums, trombocitopēnija, slikta dūša, caureja, drudzis, aizdusa, elpošanas ceļu infekcija, klepus un neitropēnija.

Pēc karfilzomīda sākotnējās devas 20 mg/m² deva tika palielināta līdz 27 mg/m² pētījumā PX-171-009 un līdz 56 mg/m² pētījumā 2011-003 (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pētījuma 2011-003 Kyprolis un deksametazona (Kd) grupā radušos nevēlamo blakusparādību salīdzinājums visos pētījumos ar pētījuma PX-171-009 Kyprolis, lenalidomīda un deksametazona (KRd) grupu liecina, ka var būt iespējama devu saistība ar šādām blakusparādībām: sirds mazspējas (Kd 8,2%, KRd 6,4%), aizdusas (Kd 30,9%, KRd 22,7%), hipertensijas (Kd 25,9%, KRd 15,8%) un plaušu hipertensijas (Kd 1,3%, KRd 0,8%).

Pētījumā 20160275 (skatīt 5.1. apakšpunktu), kurā Kyprolis kombinācija ar daratumumabu un deksametazonu (KdD) tika salīdzināta ar Kyprolis kombināciju ar deksametazonu (Kd), nāve no nevēlamajām blakusparādībām 30 dienu laikā kopš pēdējās devas saņemšanas jebkurā grupā bija 10% KdD grupā un 5% Kd grupā. Visbiežākais nāves iemesls pacientiem abās grupās (KdD, salīdzinot ar Kd) bija infekcijas, attiecīgi, 5% un 3%. Fatālu nevēlamo blakusparādību risks bija augstāks pacientiem ≥ 65 gadu vecumā. Par nopietnu nevēlamo blakusparādību gadījumiem tika ziņots 56% pacientu KdD grupā un 46% pacientu Kd grupā. Visbiežāk sastopamā nopietnā nevēlamā blakusparādība KdD grupā, salīdzinot ar Kd grupu, bija anēmija (attiecīgi 2% un 1%), caureja (attiecīgi 2% un 0%), drudzis (attiecīgi 4% un 2%), pneimonija (attiecīgi 12% un 9%), gripa (attiecīgi 4% un 1%), sepsis (attiecīgi 4% un 1%) un bronhīts (attiecīgi 2% un 0%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir norādītas zemāk pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma kategorijas (skatīt 6. tabulu). Biežuma kategorijas noteiktas izmantojot ziņotos neapstrādātos sastopamības biežuma rādītājus par katrai nevēlamai blakusparādībai ziņoto vispārējās sastopamības rādītāju apvienoto klīnisko pētījumu datu kopā (n = 3878). Katrā orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma kategorijā nevēlamās blakusparādības norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

6. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

MedDRA orgānu sistēmas klasifikācija	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000)
Infekcijas un infestācijas	Pneimoniya Elpošanas ceļu infekcija	Sepse Plaušu infekcija Gripa <i>Herpes zoster</i> * Urīnceļu infekcija Bronhīts Gastroenterīts Vīrusu infekcija Nazofaringīts Rinīts	<i>Clostridium difficile</i> kolīts Citomegalovīrusa infekcija B hepatīta vīrusa infekcijas reaktivācija	
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība pret zālēm	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija Neitropēnija Anēmija Limfopēnija Leikopēnija	Febrilā neitropēnija	HUS TTP	Trombotiska mikroangiopātija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokaliēmija Samazināta ēstgriba	Dehidratācija Hiperkaliēmija Hipomagniēmija Hiponatriēmija Hiperkalciēmija Hipokalciēmija Hipofosfatēmija Hiperurikēmija Hipoalbuminēmija Hiperqlikēmija	Audzēja sabrukšanas sindroms	
Psihiski traucējumi	Bezmiēgs	Trauksme Apjukums		
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Perifēriska neiropātija Galvassāpes	Parestēzija Hipoestēzija	Intrakraniāla asiņošana Cerebrovaskulārs gadījums AMES	
Acu bojājumi		Katarakta Neskaidra redze		
Ausu un labirinta bojājumi		Tinnīts		

MedDRA orgānu sistēmas klasifikācija	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000)
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja Miokarda infarkts Priekškambaru fibrilācija Tahikardija Samazināta izsviedes frakcija Sirdsklauves	Sirdsdarbības apstāšanās Kardiomiopātija Miokarda išēmija Perikardīts Izsvīdums perikardā Ventrikulāra tahikardija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija	Dziļo vēnu tromboze Hipotensija Piesarkums	Hipertensīvā krīze Asiņošana	Akūti hipertensīvi traucējumi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa Klepus	Plaušu embolija Plaušu tūska Deguna asiņošana Orofaringeālas sāpes Disfonija Sēkšana Pulmonāla hipertensija	ARDS Akūta elpošanas mazspēja Plaušu asiņošana Intersticiāla plaušu slimība Pneimonīts	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Vemšana Caureja Aizcietējums Sāpes vēderā Slikta dūša	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana Gremošanas traucējumi Zobu sāpes	Kuņģa-zarnu trakta perforācija Akūts pankreatīts	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis Paaugstināts aspartāt-aminotransferāzes līmenis Paaugstināt gamma-glutamīltransferāzes līmenis Hiperbilirubinēmija	Aknu mazspēja Holestāze	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi Nieve Eritēma Hiperhidroze		Angioedēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes Artralģija Sāpes ekstremitātē Muskuļu spazmas	Muskuloskeletālas sāpes Muskuloskeletālas krūšu sāpes Kaulu sāpes Mialģija Muskuļu vājums		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Akūts nieru bojājums Nieru mazspēja Nieru darbības traucējumi Samazināts kreatinīna nieru klīrenss		

MedDRA orgānu sistēmas klasifikācija	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis Perifēriska tūska Astēnija Nogurums Drebuļi	Sāpes krūtīs Sāpes Infūzijas vietas reakcijas Gripai līdzīga slimība Savārgums	Vairāku orgānu darbības traucējumu sindroms	
Izmeklējumi		Paaugstināts c-reaktīvā proteīna līmenis Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs		
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Ar infūziju saistīta reakcija		

* Biezums aprēķināts, pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem, kuros lielākā daļa pacientu zāles lietoja profilaksei.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Sirds mazspēja, miokarda infarkts un miokarda išēmija

Kyprolis klīniskajos pētījumos par sirds mazspēju ziņots aptuveni 5% pētāmo personu (aptuveni 3% personu bija ≥ 3. pakāpes gadījumi), miokarda infarkts ziņots aptuveni 1% pētāmo personu (aptuveni 1% personu bija ≥ 3. pakāpes gadījumi) un miokarda išēmija ziņota < 1% pētāmo personu (< 1% personu bija ≥ 3. pakāpes gadījumi). Šie gadījumi parasti radās agrīni Kyprolis terapijas laikā (< 5 cikliem).

Pētījumā 20160275 sirds funkcijas traucējumu (jebkuras pakāpes notikumu) kopējā sastopamība pacientu apakšgrupā ar asinsvadu sistēmas traucējumiem vai hipertensiju sākumstadijā bija attiecīgi 29,9% un 19,8% (KdD grupā, salīdzinot ar Kd grupu) un 30,6% un 18,1%. Fatālu kardiālo notikumu sastopamība bija attiecīgi 1,9% un 0,0% (KdD grupā, salīdzinot ar Kd grupu) un 1,5% un 0,0%. Netika konstatēts viena veida kardiālais notikums, kas radītu atšķirības, kas ziņotas starp KdD un Kd grupām to pacientu apakšgrupā, kam bija asinsvadu sistēmas traucējumi vai hipertensija sākumstadijā.

Informāciju par sirds traucējumu klīnisko ārstēšanu Kyprolis terapijas laikā skatīt 4.4. apakšpunktā.

Aizdusa

Kyprolis klīniskajos pētījumos par aizdusu ziņots aptuveni 24% pētāmo personu. Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību – aizdusas, nebija nopietnas (< 5% personu bija ≥ 3. pakāpes gadījumi), kas izzuda un reti izraisīja ārstēšanas pārtraukšanu, un sākās agrīni pētījuma gaitā (< 3 cikliem). Informāciju par aizdusas klīnisko ārstēšanu Kyprolis terapijas laikā skatīt 4.4. apakšpunktā.

Hipertensija, ieskaitot hipertensīvo krīzi

Pēc Kyprolis ievadīšanas radās hipertensīvās krīzes (akūti hipertensīvi traucējumi). Daži no šiem gadījumiem bija letāli. Klīniskajos pētījumos hipertensijas blakusparādības radās aptuveni 21% pētāmo personu un 8% personu bija ≥ 3. pakāpes hipertensijas gadījumi, bet hipertensīvās krīzes radās < 0,5% pētāmo personu. Hipertensijas blakusparādību sastopamība bija līdzīga pētāmām personām ar vai bez iepriekšējas hipertensijas anamnēzē. Informāciju par hipertensijas klīnisko ārstēšanu Kyprolis terapijas laikā skatīt 4.4. apakšpunktā.

Trombocitopēnija

Kyprolis klīniskajos pētījumos par trombocitopēniju ziņots apmēram 33% pētāmo personu un apmēram 20% personu bija ≥ 3 . pakāpes gadījumi. Pētījumā 20160275 ≥ 3 . pakāpes trombocitopēnijas gadījumu sastopamība bija 24,4% KdD grupā un 16,3% Kd grupā. Kyprolis izraisa trombocitopēniju, inhibējot trombocītu pumpurošanos no megakariocītiem, tas izraisa klasisku ciklisku trombocitopēniju ar zemāko trombocītu skaitu katrā 28 dienu cikla 8. vai 15. dienā, un parasti saistās ar atlabšanu līdz sākotnējam līmenim nākošā cikla sākumā. Informāciju par trombocitopēnijas klīnisko ārstēšanu Kyprolis terapijas laikā skatīt 4.4. apakšpunktā.

Venozās trombembolijas gadījumi

Pacientiem, kuri saņēma Kyprolis, ziņots par venozās trombembolijas gadījumiem, ieskaitot dziļo vēnu trombozi un plaušu emboliju ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kopējā venozās trombembolijas gadījumu sastopamība bija lielāka trīs 3. fāzes pētījumu Kyprolis grupās. Pētījumā PX-171-009 venozās trombembolijas gadījumu sastopamība bija 15,6% KRd grupā un 9,0% Rd grupā. Par ≥ 3 . pakāpes venozās trombembolijas gadījumiem tika ziņots 5,6% pacientu KRd grupā un 3,9% pacientu Rd grupā. Pētījumā 2011-003 venozās trombembolijas gadījumu sastopamība bija 12,5% Kd grupā un 3,3% bortezumiba un deksametazona (Vd) grupā. Par ≥ 3 . pakāpes venozās trombembolijas gadījumiem tika ziņots 3,5% pacientu Kd grupā un 1,8% pacientu Vd grupā. Pētījumā 20160275 venozās trombembolijas gadījumu sastopamība bija 6,2% KdD grupā un 11,1% Kd grupā. Par ≥ 3 . pakāpes venozās trombembolijas gadījumiem tika ziņots 1,9% pacientu KdD grupā un 6,5% pacientu Kd grupā.

Aknu mazspēja

Kyprolis klīniskajos pētījumos par aknu mazspējas gadījumiem, ieskaitot letālus gadījumus, ziņots $< 1\%$ pētāmo personu. Informāciju par aknu toksicitātes klīnisko ārstēšanu Kyprolis terapijas laikā skatīt 4.4. apakšpunktā.

Perifēriska neiropātija

Randomizētā, atklātā, daudzcentru pētījumā pacientiem, kuri saņēma Kyprolis 20/56 mg/m², kas ievadīts 30 minūšu infūzijā kombinācijā ar deksametazonu (Kd, n = 464), salīdzinājumā ar bortezumibu un deksametazonu (Vd, n = 465), ziņots par 2. un augstākas pakāpes perifēriskās neiropātijas gadījumiem 7% pacientu ar recidivējošu multiplo mielomu Kd grupā, salīdzinot ar 35% Vd grupā iepriekš plānotas OS analīzes laikā. Pētījumā 20160275 tika ziņots par 2. un augstākas pakāpes perifēriskās neiropātijas gadījumiem 10,1% pacientu ar recidivējošu multiplo mielomu KdD grupā, salīdzinot ar 3,9% pacientu Kd grupā.

Infūzijas reakcijas

Pētījumā 20160275 bija augstāks infūzijas reakciju risks, ja karfilzomibs tika ievadīts kopā ar daratumumabu.

Elpošanas ceļu infekcijas

Pētījumā 20160275 tika ziņots par elpošanas ceļu infekcijām kā nopietnām nevēlamām blakusparādībām katrā ārstēšanas grupā (27,6% KdD grupā un 15,0% Kd grupā). Pētījumā 20160275 tika ziņots par pneimoniju kā nopietnu nevēlamo blakusparādību katrā ārstēšanas grupā (15,3% KdD grupā un 9,8% Kd grupā). KdD un Kd grupā attiecīgi 1,3% un 0% gadījumu bija fatāli.

Sekundāri primārie audzēji

Pētījumā 20160275 tika ziņots par sekundāriem primārajiem audzējiem katrā ārstēšanas grupā (1,9% KdD grupā un 1,3% Kd grupā).

Oportūnistiskas infekcijas

Pētījumā 20160275 tika ziņots par oportūnistiskām infekcijām katrā ārstēšanas grupā (9,4% KdD grupā un 3,9% Kd grupā). Oportūnistiskas infekcijas tika atklātas $\geq 1\%$ pacientu KdD grupā, tajā skaitā *herpes zoster*, mutes kandidoze, mutes herpes infekcija un *herpes simplex* infekcija.

B hepatīta vīrusa infekcijas reaktivācija

Pētījumā 20160275 B hepatīta infekcijas reaktivācijas sastopamība bija 0,6% KdD grupā un 0% Kd grupā.

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Kopumā noteiktu blakusparādību sastopamība (ieskaitot sirds aritmijas, sirds mazspēju (skatīt 4.4. apakšpunktu), aizdusu, leikopēniju un trombocitopēniju) Kyprolis klīniskajos pētījumos bija lielāka pacientiem, kuri bija ≥ 75 gadus veci, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri bija < 75 gadus veci.

Pētījumā 20160275 47% no 308 pacientiem, kuri saņēma KdD terapiju 20/56 mg/m² divas reizes nedēļā, bija vecumā ≥ 65 gadiem. KdD grupā ar terapiju saistītas fatālas nevēlamās blakusparādības radās 6% pacientu vecumā < 65 gadiem un 14% pacientu vecumā ≥ 65 gadiem. Kd grupā šīs nevēlamās blakusparādības radās 8% pacientu vecumā < 65 gadiem un 3% pacientu vecumā ≥ 65 gadiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Šobrīd nav pietiekamas informācijas, lai izdarītu secinājumus par tādu devu drošumu, kuras ir lielākas nekā izvērtētās klīniskajos pētījumos. Pēc kļūdas dēļ ievadītiem 200 mg Kyprolis ziņots par akūtu drebuļu sākumu, hipotensiju, nieru mazspēju, trombocitopēniju un limfopēniju.

Specifisks antidots karfilzomība pārdozēšanas gadījumā nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacients jāuzrauga, īpaši attiecībā uz 4.8. apakšpunktā uzskaitītajām Kyprolis nevēlamajām blakusparādībām.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XG02

Darbības mehānisms

Karfilzomibs ir tetrapeptīda epoksiketona proteasomas inhibitors, kas selektīvi un neatgriezeniski saistās pie N-terminālā treonīna, kas satur 20S proteasomas aktīvās vietas, proteolītiskā kodola daļiņas 26S proteasomā, un kam ir maza aktivitāte pret citu proteāžu klasēm vai tās nav. Karfilzomibam bija antiproliferatīva un proapoptotiska aktivitāte hematoloģisku audzēju preklīniskajos modeļos. Dzīvniekiem karfilzomibs inhibēja proteasomas aktivitāti asinīs un audos un aizkavēja audzēja

augšanu multiplās mielomas modeļos. Atklāts, ka *in vitro* karfilzomibam ir minimāla neirotoksicitāte un minimāla reakcija uz neproteasomālām proteāzēm.

Farmakodinamiskā iedarbība

Karfilzomība intravenozas ievadīšanas rezultātā notika proteasomas himotripsīnam līdzīgās (CT-L) aktivitātes supresija, nosakot to asinīs 1 stundu pēc pirmās devas. Devas ≥ 15 mg/m² konsekventi izraisīja proteasomas CT-L aktivitātes ($\geq 80\%$) inhibīciju. Turklāt karfilzomība ievadīšanas rezultātā notika latentā membrānas proteīna 2 (LMP2) un imūnpoteasomas multikatalītiskās endopeptidāzes kompleksam līdzīgās 1 (MECL1) apakšvienības inhibīcija, sākot no 26% līdz 32% un 41% līdz 49% attiecīgi, lietojot 20 mg/m². Proteasomas inhibīcija saglabājās ≥ 48 stundas pēc pirmās karfilzomība devas katrā dozēšanas nedēļā. Kombinēta dozēšana ar lenalidomīdu un deksametazonu neietekmēja proteasomas inhibīciju.

Lietojojot lielākas 56 mg/m² devas, bija ne tikai lielāka CT-L apakšvienību inhibīcija ($\geq 90\%$), salīdzinot ar inhibīciju, lietojot no 15 līdz 20 mg/m², bet arī lielāka citu proteasomas apakšvienību (LMP7, MECL1 un LMP2) inhibīcija. Lietojot 56 mg/m² devu, LMP7, MECL1 un LMP2 apakšvienību inhibīcijas palielināšanās bija attiecīgi par aptuveni 8%, 23% un 34% salīdzinājumā ar inhibīciju, lietojot no 15 līdz 20 mg/m² devu. Līdzīga proteasomas inhibīcija tika panākta ar karfilzomība 2–10 minūšu un 30 minūšu infūziju 2 devu līmeņos (20 un 36 mg/m²), kādos tas tika pārbaudīts.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kyprolis kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu pacientu ar multiplās mielomas recidīvu ārstēšanai – pētījums PX-171-009 (ASPIRE)

Kyprolis drošums un efektivitāte tika izvērtēti randomizētā, atklātā, daudzcentru pētījumā 792 multiplās mielomas recidīva pacientiem, kurā izvērtēja Kyprolis kombināciju ar lenalidomīdu un deksametazonu salīdzinājumā ar lenalidomīda un deksametazona monoterapiju, randomizētiem attiecībā 1:1.

Šajā pētījumā tika vērtēts Kyprolis sākotnējā 20 mg/m² devā, kas tika palielināta līdz 27 mg/m² 1. cikla 8. dienā, lietojot divas reizes nedēļā 3 no 4 nedēļām 10 minūšu ilgas infūzijas veidā. Ārstēšana ar Kyprolis bija maksimāli 18 ciklus, ja vien nebija jāpārtrauc agrāk slimības progresēšanas vai nepieņemamas toksicitātes dēļ. Lenalidomīda un deksametazona lietošanu varēja turpināt līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Pacienti ar šādiem kritērijiem tika izslēgti no pētījuma: kreatinīna klīrensa rādītāji < 50 ml/min, NYHA III līdz IV klases sastrēguma sirds mazspēja vai miokarda infarkts pēdējo 4 mēnešu laikā, slimības progresēšana ārstēšanas ar bortezomību saturošas shēmas laikā vai progresēšana pirmo 3 mēnešu laikā pēc ārstēšanas ar lenalidomīdu un deksametazonu uzsākšanas, vai progresēšana jebkurā ārstēšanas ar lenalidomīdu un deksametazonu laikā, ja tā bija pētāmās personas jaunākā terapijas izvēle. Pētījuma iekļaušanas kritēriji atļāva iekļaut mazu, pret bortezomību (n = 118) vai lenalidomīdu (n = 57) refraktāras mielomas pacientu apakšgrupu. Iekļaujamās pētāmās personas tika definētas kā refraktāras pret terapiju, ja tām bija kāds no 3 šādiem kritērijiem: nav atbildes reakcijas ($<$ minimāla atbildes reakcija) uz jebkuru shēmu, progresēšana, lietojot jebkuru shēmu, vai progresēšana 60 dienu laikā pēc jebkuras shēmas lietošanas pabeigšanas. Šajā pētījumā neizvērtēja ieguvuma/riska attiecību plašākā refraktāro pacientu populācijā.

Slimības statuss un citi sākotnējā stāvokļa raksturlielumi bija labi līdzsvaroti divās terapijas grupās, ieskaitot vecumu (64 gadi, diapazons 31–91 gads), dzimumu (56% vīriešu), ECOG funkcionālo stāvokli (48% ar funkcionālā stāvokļa novērtējumu 1), augsta riska ģenētiskas mutācijas, sastāvošas no ģenētiskiem apakštipiem t(4;14), t(14;16), vai delēciju 17p $\geq 60\%$ plazmas šūnu, (13%) nezināma riska ģenētiskas mutācijas, kas ietvēra pētāmās personas, kuru rezultāti netika apkopoti un analizēti, (47%) un slimību III stadijā pēc ISS sākotnējā stāvoklī (20%). Pētāmās personas bija saņēmušas

1-3 iepriekšējās izvēles terapijas (mediāna - 2), ieskaitot iepriekšēju ārstēšanu ar bortezomibu (66%), talidomīdu (44%) un lenalidomīdu (20%).

Pētījuma PX-171-009 rezultāti ir apkopoti 7. tabulā un 1. un 2. attēlā.

7. tabula. Efektivitātes analīzes kopsavilkums multiplās mielomas recidīva pētījumā PX-171-009

	KRd kombinētā terapija	
	KRd grupa ^a (N = 396)	Rd grupa ^a (N = 396)
PFS mēnešos, mediāna (95% TI)	26,3 (23,3; 30,5)	17,6 (15,0; 20,6)
RA (95% TI); vienusējā p-vērtība ^b	0,69 (0,57; 0,83); < 0,0001	
OS mēnešos, mediāna (95% TI)	48,3 (42,4; 52,8)	40,4 (33,6; 44,4)
RA (95% TI); vienusējā p-vērtība ^b	0,79 (0,67; 0,95); 0,0045	
ORR, n (%)	345 (87,1)	264 (66,7)
sCR	56 (14,1)	17 (4,3)
CR	70 (17,7)	20 (5,1)
VGPR	151 (38,1)	123 (31,1)
PR	68 (17,2)	104 (26,3)
ORR 95% TI	83,4; 90,3	61,8; 71,3
Vienusējā p-vērtība	< 0,0001	

KRd = Kyprolis, lenalidomīds un deksametazons; Rd = lenalidomīds un deksametazons; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; RA = riska attiecība; TI = ticamības intervāls; OS = kopējā dzīvildze; ORR = kopējais atbildes reakcijas rādītājs; sCR = noteikta pilnīga atbildes reakcija; CR = pilnīga atbildes reakcija; VGPR = ļoti laba daļēja atbildes reakcija; PR = daļēja atbildes reakcija; IMWG = Starptautiskā mielomas darba grupa; EBMT = Eiropas Asins un kaulu smadzeņu transplantācijas biedrība.

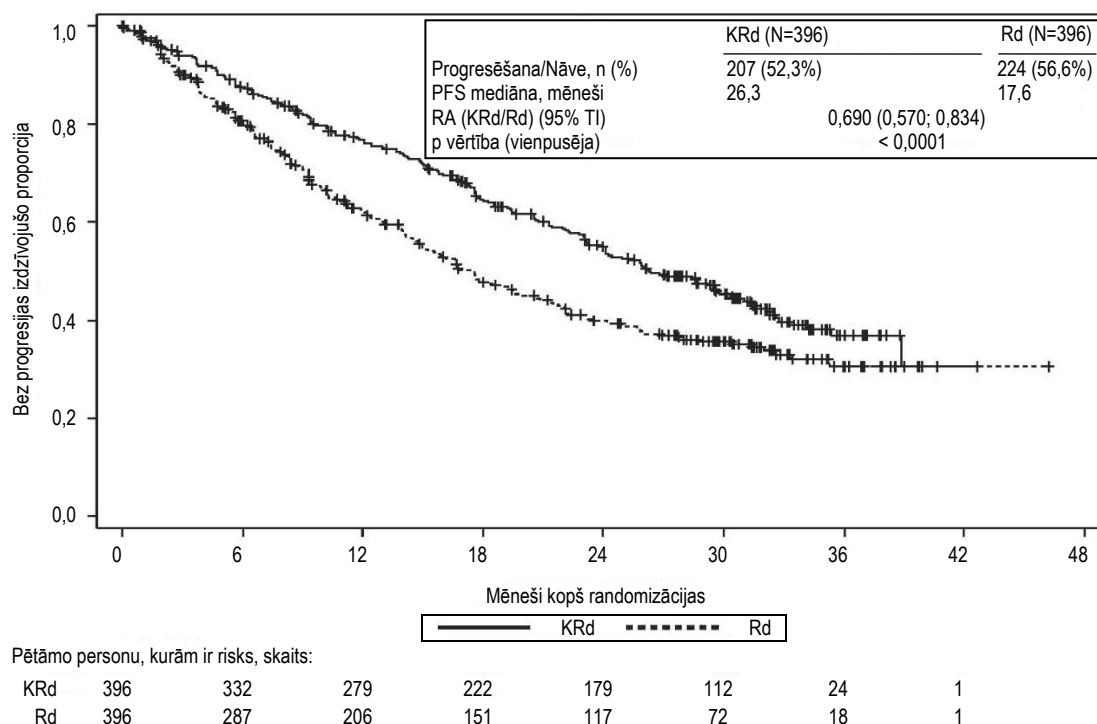
^a. Kā noteikusi Neatkarīgā pārskata komiteja, izmantojot IMWG/EBMT standarta objektīvos atbildes reakcijas kritērijus.

^b. Statistiski nozīmīgi.

Pacientiem Kyprolis, lenalidomīda un deksametazona (KRd) terapijas grupā, salīdzinot ar pacientiem lenalidomīda un deksametazona (Rd) terapijas grupā, uzlabojās dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) (RA = 0,69, vienusējā p vērtība < 0,0001), kas norāda uz PFS uzlabošanu par 45% vai notikumu riska pazemināšanos par 31%, kā noteikts, Neatkarīgai pārskata komitejai (IRC) izmantojot standarta Starptautiskās mielomas darba grupas (IMWG)/Eiropas Asins un kaulu smadzeņu transplantācijas standarta objektīvos atbildes reakcijas kritērijus.

KRd PFS ieguvumu konsekventi novēroja visās apakšgrupās, ieskaitot pacientus \geq 75 gadu vecumā (n = 96), pacientus ar augstu risku (n = 100) vai ar nezināma (n = 375) riska ģenētiskām mutācijām un pacientus ar sākotnējo kreatinīna klīrensu 30 – < 50 ml/min (n = 56).

1. attēls. Kaplan-Meier dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne multiplās mielomas recidīva gadījumā^a



GRH0197LV v3

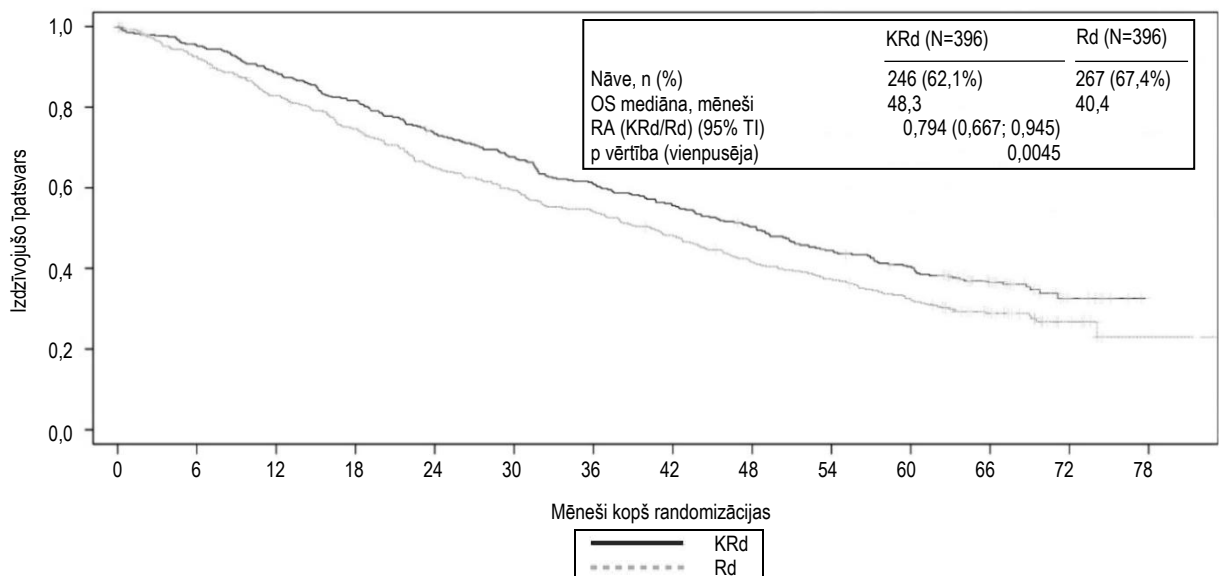
KRd = Kyprolis, lenalidomīds un deksametazons; Rd = lenalidomīds, deksametazons; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; RA = riska attiecība; TI = ticamības intervāls; IMWG = Starptautiskā mielomas darba grupa; EBMT = Eiropas Asins un kaulu smadzeņu transplantācijas grupa.

Piezīme: atbildes reakciju un PD iznākumus noteica, izmantojot IMWG/EBMT standarta objektīvos atbildes reakcijas kritērijus.

^a. Pētījums PX-171-009.

Iepriekš plānota kopējās dzīvildzes (OS) analīze tika veikta pēc 246 nāves gadījumiem KRd grupā un 267 nāves gadījumiem Rd grupā. Novērošanas mediāna bija aptuveni 67 mēneši. Pacienti KRd grupā tika novēroti statistiski nozīmīgs OS pārkāpums salīdzinājumā ar pacientiem Rd grupā. Pacienti KRd grupā nāves risks pazeminājās par 21%, salīdzinot ar pacientiem Rd grupā (RA = 0,79; 95% TI: 0,67; 0,95; p-vērtība = 0,0045). Pacienti KRd grupā OS mediāna uzlabojās par 7,9 mēnešiem salīdzinājumā ar pacientiem Rd grupā (skatīt 7. tabulu un 2. attēlu).

2. attēls. Kaplan-Meier kopējās dzīvildzes līkne multiplās mielomas recidīva gadījumā^a



Pētāmo personu, kurām ir risks, skaits:

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, lenalidomīds un deksametazons; Rd = lenalidomīds un deksametazons; OS = kopējā dzīvildze; RA = riska attiecība; TI = ticamības intervāls.

^a. Pētījums PX-171-009.

Pacienti, kuri ārstēti ar KRd, ziņoja par vispārējā veselības stāvokļa uzlabošanu ar augstāku Vispārējā veselības stāvokļa anketas/dzīves kvalitātes anketas (QoL) novērtējuma punktu skaitu, salīdzinot ar Rd pēc vairāk nekā 18 ārstēšanas cikliem (pēc daudzveidības nekoriģētā vienpusējā p-vērtība = 0,0001), nosakot ar EORTC QLQ-C30 anketu – multiplajai mielomai apstiprinātu vērtēšanas instrumentu.

Kyprolis kombinācijā ar deksametazonu pacientu ar recidivējošu multiplo mielomu ārstēšanai – pētījums 2011-003 (ENDEAVOR)

Kyprolis drošums un efektivitāte tika vērtēta 3. fāzes randomizētā, atklātā, daudzcentru pētījumā ar Kyprolis un deksametazonu (Kd) salīdzinājumā ar bortezomibu un deksametazonu (Vd). Kopumā pētījumā tika iekļauti un randomizēti 929 pacienti ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu, kuri bija saņēmuši 1-3 iepriekšējās izvēles terapijas (464 Kd grupā; 465 Vd grupā).

Šajā pētījumā tika vērtēts Kyprolis sākotnējā 20 mg/m² devā, kas 1. cikla 8. dienā tika palielināta līdz 56 mg/m², ko lietoja divas reizes nedēļā 3 no 4 nedēļām 30 minūšu ilgās infūzijas veidā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Vd grupā randomizētie pacienti bortezomibu varēja saņemt intravenozas (n = 108) vai zemādas injekcijas veidā (n = 357). Pacienti ar šādiem rādītājiem tika izslēgti no pētījuma: kreatinīna klīrenss < 15 ml/min, NYHA III līdz IV funkcionālās klases sastrēguma sirds mazspēja, miokarda infarkts pēdējo 4 mēnešu laikā vai ar kreisā kambara izviedes frakciju (KKIF) < 40%. Pētījuma atbilstības kritēriji ļāva iekļaut pacientus, kas iepriekš bija ārstēti ar karfilzomibu (n = 3) vai bortezomibu (n = 502), ja vien pacientiem bija vismaz daļēja atbildes reakcija (PR) uz iepriekšēju proteasomu inhibīcijas terapiju, tie nebija izslēgti no proteasomu inhibīcijas terapijas toksicitātes dēļ un tiem bija vismaz 6 mēnešus no proteasomu inhibīcijas ārstēšanas brīvs periods kopš pēdējās devas.

Pētījumā 2011-003 demogrāfiskie un sākotnējie rādītāji abās grupās bija labi līdzsvaroti, ieskaitot iepriekšējo ārstēšanu ar bortezomibu (54%), iepriekšējo ārstēšanu ar lenalidomīdu (38%), pret lenalidomīdu refraktāros (25%), vecumu (65 gadi, diapazons 30-89 gadi), dzimumu (51% vīriešu), ECOG funkcionālo stāvokli (45% ar funkcionālo stāvokli 1), augsta riska ģenētiskās mutācijas, kas sastāv no ģenētisku apakštipu t(4;14) vai t(14;16) 10% vai vairāk pārbaudīto plazmas šūnu, vai

delēcijas 17p \geq 20% plazmas šūnās (23%) nezināma riska ģenētiskām mutācijām, kas iekļāva personas ar nesavāktiem vai neanalizētiem rezultātiem (9%) un ar III stadijas slimību pēc ISS (*International staging system* – Starptautiskā stadiju noteikšanas sistēma) sākotnējā stāvokļa (24%).

Pētījuma 2011-003 rezultāti apkopoti 8. tabulā.

8. tabula. Efektivitātes analīzes kopsavilkums recidivējošas multiplās mielomas pētījumā 2011-003

	Kd grupa (N = 464)	Vd grupa (N = 465)
PFS mēneši, mediāna (95% TI) ^a	18,7 (15,6; NE)	9,4 (8,4; 10,4)
RA (95% TI); vienaspusēja p-vērtība ^b	0,533 (0,44; 0,65); < 0,0001	
Kopējās dzīvildzes mēneši, mediāna (95% TI)	47,6 (42,5; NE)	40,0 (32,6; 42,3)
RA (95% TI); vienaspusēja p-vērtība ^b	0,791 (0,65; 0,96); 0,010	
ORR n (%) ^{a, c}	357 (76,9)	291 (62,6)
≥ CR ^d	58 (12,5)	29 (6,2)
≥ VGPR ^e	252 (54,3)	133 (28,6)
ORR 95% TI	72,8; 80,7	58,0; 67,0
Vienpusēja p-vērtība ^b	< 0,0001	

Kd = Kyprolis un deksametazons; Vd = bortezumibs un deksametazons; TI = ticamības intervāls; NE = nav novērtējams; RA = riska attiecība; ORR = kopējās atbildes reakcijas rādītājs; CR = pilnīga atbildes reakcija; VGPR = ļoti laba daļēja atbildes reakcija.

^a. Šos mērķa kritērijus noteica neatkarīga pārskata komiteja.

^b. Statistiski nozīmīgi.

^c. Kopējā atbildes reakcija definēta kā vislabākās PR, VGPR, CR vai sCR kopējās atbildes reakcijas sasniegšana.

^d. Statistiski nozīmīgi, vienaspusēja p-vērtība = 0,0005.

^e. Statistiski nozīmīgi, vienaspusēja p-vērtība = 0,0001.

Pētījums liecināja par ievērojamu PFS uzlabošanu pacientiem Kd grupā salīdzinājumā ar Vd grupas pacientiem (RA: 0,53, 95% TI: 0,44; 0,65 [p-vērtība < 0,0001]) (skatīt 3. attēlu).

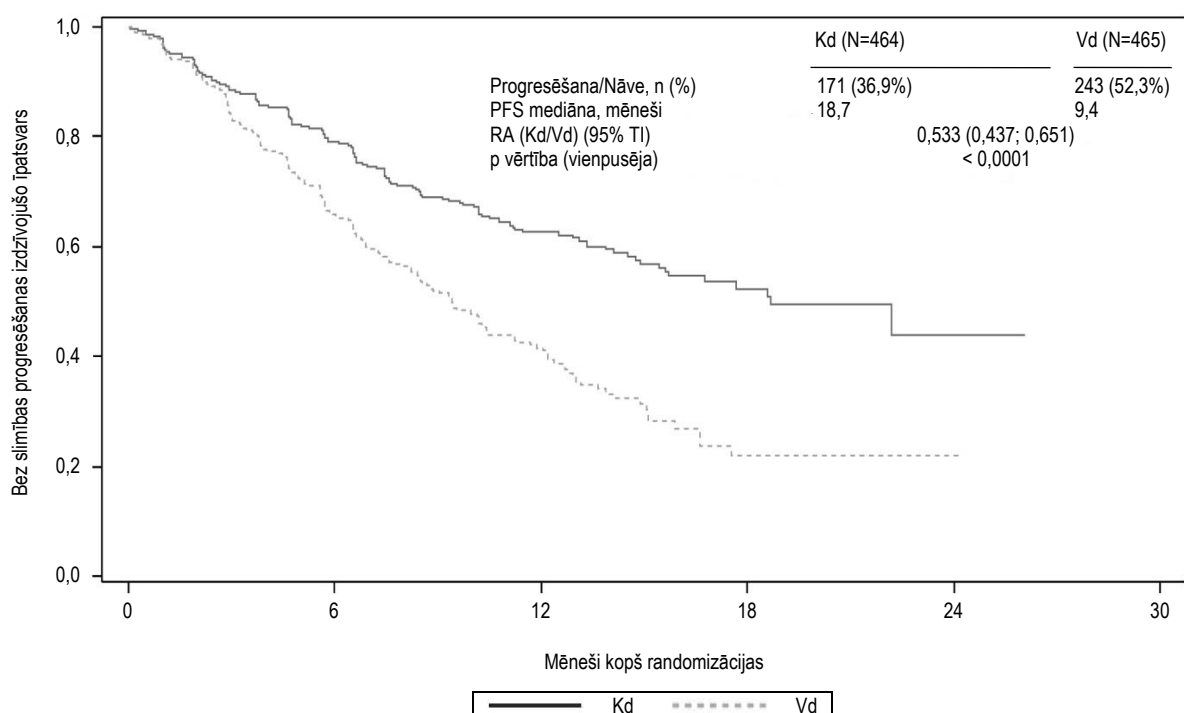
Līdzīgus PFS rezultātus novēroja pacientiem, kuri bija saņēmuši iepriekšēju ārstēšanu ar bortezumibu (RA 0,56, 95% TI: 0,44; 0,73), un pacientiem, kuri nebija saņēmuši iepriekšēju ārstēšanu ar bortezumibu (RA 0,48, 95% TI: 0,36; 0,66).

PFS ieguvums konsekventi bija novērojams visās Kd apakšgrupās, ieskaitot pacientus \geq 75 gadu vecumā (n = 143), pacientus ar augsta riska (n = 210) ģenētiskām mutācijām un pacientus ar sākotnējo kreatinīna klīrensu 30 - < 50 ml/min (n = 128).

Pacientiem, kuri iepriekš saņēma bortezumibu (54%), PFS mediāna bija 15,6 mēneši Kd grupā, salīdzinot ar 8,1 mēnesi Vd grupā (RA = 0,56, 95% TI: 0,44; 0,73), ORR bija 71,2%, salīdzinot ar 60,3%.

Pacientiem, kuri iepriekš saņēma lenalidomīdu (38%), PFS mediāna bija 12,9 mēneši Kd grupā, salīdzinot ar 7,3 mēnešiem Vd grupā (RA = 0,69, 95% TI: 0,52; 0,92), ORR bija 70,1%, salīdzinot ar 59,3%. Pacientiem, kuri bija refraktāri pret lenalidomīdu (25%), PFS mediāna bija 8,6 mēneši Kd grupā, salīdzinot ar 6,6 mēnešiem Vd grupā (RA = 0,80, 95% TI: 0,57, 1,11), ORR bija 61,9%, salīdzinot ar 54,9%.

3. attēls. Kaplan-Meier dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne, ko noteica IRC (neatkarīga pārskata komiteja) pētījumā 2011-003 (ārstēšanai paredzētā populācijā)



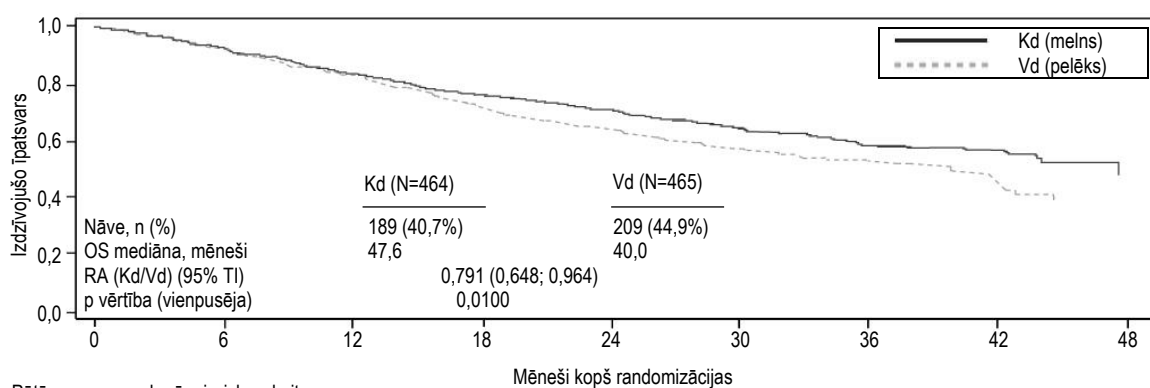
Pētāmo personu, kurām ir risks, skaits:

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

Kd = Kyprolis un deksametazons; Vd = bortezomibs un deksametazons; RA = riska attiecība; TI = ticamības intervāls.

Iepriekš plānota otrā starpposma OS analīze tika veikta pēc 189 nāves gadījumiem Kd grupā un 209 nāves gadījumiem Vd grupā. Analīzes laikā bija reģistrēti 80% mērķa notikumu. Novērošanas mediāna bija aptuveni 37 mēneši. Pacientiem Kd grupā novēroja statistiski nozīmīgu OS pārkāpumu, salīdzinot ar pacientiem Vd grupā (RA = 0,791; 95% TI: 0,65; 0,96, p-vērtība = 0,010) (skatīt 4. attēlu).

4. attēls. Kaplan-Meier kopējās dzīvildzes līkne multiplās mielomas recidīva gadījumā pētījumā 2011-003



Pētāmo personu, kurām ir risks, skaits:

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

Kd = Kyprolis un deksametazons; Vd = bortezomibs un deksametazons; OS = kopējā dzīvildze; RA = riska attiecība; TI = ticamības intervāls.

Kyprolis kombinācijā ar daratumumabu un deksametazonu recidivējošas vai refraktāras multiplās mielomas pacientu ārstēšanai – pētījums 20160275 (CANDOR)

Kyprolis drošums un efektivitāte tika vērtēta 3. fāzes randomizētā, atklātā, daudzcentru pētījumā, kur tika noteikts Kyprolis kombinācijā ar daratumumabu un deksametazonu (KdD) pārākums, salīdzinot ar Kyprolis un deksametazonu (Kd). Kopumā pētījumā tika iekļauti un attiecībā 2:1 randomizēti 466 pacienti ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu, kuri bija saņēmuši 1–3 iepriekšējās izvēles terapijas (312 pacienti KdD grupā; 154 pacienti Kd grupā).

Šajā pētījumā tika vērtēta Kyprolis sākotnējā deva 20 mg/m², kas tika palielināta līdz 56 mg/m² 1. cikla 8. dienā, lietojot divas reizes nedēļā 3 no 4 nedēļām 30 minūšu ilgās infūzijas veidā.

No pētījuma tika izslēgti pacienti, kas atbilda šādiem kritērijiem: zināma persistējoša vidējas vai smagas pakāpes astma pēdējos 2 gados, zināma hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) ar FEV1 < 50% no paredzamās normas, aktīva sastrēguma sirds mazspēja.

Demogrāfiskie un sākotnējie raksturlielumi bija labi līdzsvaroti abās grupās, ieskaitot dzimumu (57,5% vīriešu), rasi (78,5% baltās rases pārstāvju), vecumu (64 gadi, diapazons 29–84 gadi), iepriekšēju ārstēšanu ar bortezomibu (90%), refraktāri pret bortezomibu (29%), augsta riska ģenētiskās mutācijas, kas ietvēra ģenētiskos apakštīpus t(4;14), t(14;16) vai delēciju 17p (16%), kā arī nezināma riska ģenētiskās mutācijas, kas ietvēra pētāmās personas, kuru rezultāti netika iegūti, bija kļūdaini vai bija nepietiekams paraugu daudzums (51%). Mazāka daļēnīku daļa ≥ 75 gadu vecumā bija KdD grupā (9,0%), salīdzinot ar Kd grupu (14,3%). Iepriekšējās izvēles terapijas skaita mediāna (diapazons) bija 2,0 (no 1 līdz 4). Lielākai procentuālai daļai KdD grupas pacientu bija iepriekš veikta transplantācija (62,5%), salīdzinot ar Kd grupu (48,7%). Tikai 1 pacients KdD grupa iepriekš bija saņēmis anti-CD38 terapiju.

Pētījuma 20160275 rezultāti ir apkopoti 9. tabulā un 5. un 6. attēlā.

9. tabula. Pētījuma 20160275 efektivitātes analīzes kopsavilkums

	KdD grupa (N = 312)	Kd grupa (N = 154)
PFS mēneši, mediāna (95% TI) ^a	NE (NE, NE)	15,8 (12,1, NE)
RA (95% TI); vienusēja p-vērtība ^b	0,630 (0,464; 0,854); 0,0014	
ORR (%) (95% TI) ^{a, c}	84,3 (79,8; 88,1)	74,7 (67,0; 81,3)
Atbildes kategorija, n(%)		
N ar atbildi	263	115
CR	89 (28,5)	16 (10,4)
MRD [-] CR	43 (13,8)	5 (3,2)
VGPR	127 (40,7)	59 (38,3)
PR	47 (15,1)	40 (26,0)
Izredžu attiecība	1,925 (1,184; 3,129)	
Vienusēja p-vērtība ^b	0,0040	
MRD[-]CR 12. mēnesī	12,5 (9,0; 16,7)	1,3 (0,2; 4,6)
Izredžu attiecība	11,329 (2,703; 47,476)	
Vienusēja p-vērtība ^b	< 0,0001	

KdD = Kyprolis ar deksametazonu un daratumumabu; Kd = Kyprolis ar deksametazonu; TI = ticamības intervāls; NE = nav novērtējams; RA = riska attiecība; ORR = kopējās atbildes reakcijas rādītājs; CR = pilnīga atbildes reakcija; VGPR = ļoti laba daļēja atbildes reakcija; MRD[-]CR = pilnīga atbildes reakcija ar negatīvu (vai bez) minimālu atlikušo slimību.

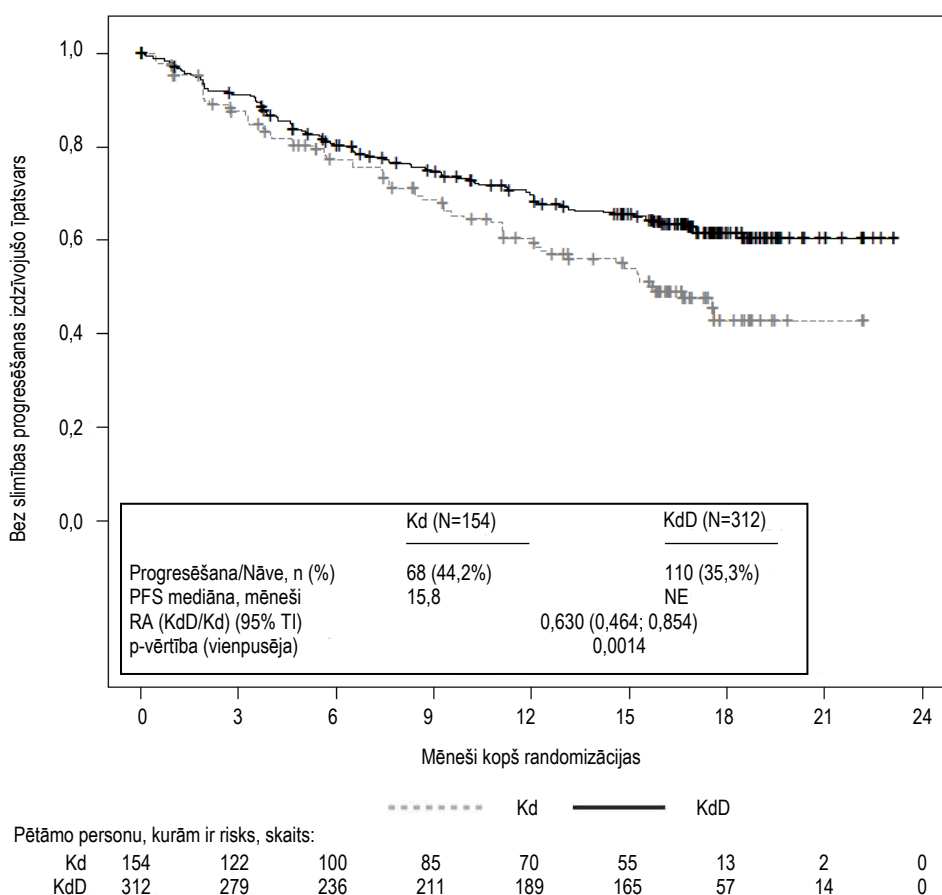
- a. Šos mērķa kritērijus noteica Neatkarīga pārskata komiteja, izmantojot IMWG atbildes reakcijas kritērijus.
- b. Statistiski nozīmīgi.
- c. Kopējā atbildes reakcija definēta kā vislabākās PR, VGPR, CR kopējās atbildes reakcijas vai labākas atbildes reakcijas sasniegšana.

Pētījums liecināja par PFS uzlabojumu KdD grupā, salīdzinot ar Kd grupu (risika attiecība [RA]=0,630; 95% TI: 0,464; 0,854; p = 0,0014), kas norāda uz slimības progresēšanas vai pacientu nāves riska samazinājumu par 37% ar KdD terapiju. PFS primāras analīzes laikā PFS mediāna netika noteikta KdD grupā, bet Kd grupā tā bija 15,8 mēneši.

Pacientiem, kuri iepriekš saņēma lenalidomīdu (42,3%), PFS mediāna bija NE KdD grupā, salīdzinot ar 12,1 mēnesi Kd grupā (RA = 0,52, 95% TI: 0,34; 0,80), ORR bija 78,9%, salīdzinot ar 74,3% (OR = 1,29; 95% TI: 0,65; 2,54) un MRD[-]CR 12. mēnesī bija 11,4%, salīdzinot ar 0,0%. (OR = NE, 95% TI: NE, NE). Pacientiem, kuri bija refraktāri pret lenalidomīdu (33%), PFS mediāna bija NE KdD grupā, salīdzinot ar 11,1 mēnesi Kd grupā (RA = 0,45, 95% TI: 0,28; 0,74), ORR bija 79,8%, salīdzinot ar 72,7% (OR = 1,48, 95% TI: 0,69; 3,20), un MRD[-]CR 12. mēnesī bija 13,1%, salīdzinot ar 0,0% (OR = NE, 95% TI: NE, NE).

Pieejami ierobežoti dati par gados vecākiem pacientiem (≥ 75 gadi). Pētījumā 20160275 kopumā tika iesaistīti 43 pacienti, kas vecāki par 75 gadiem, (25 pacienti KdD grupā un 18 pacienti Kd grupā). Tika novērots, ka, nosakot PFS, RA bija 1,459 (95% TI: 0,504; 4,223). Ar terapiju saistītu fatālu nevēlamo blakusparādību risks bija augstāks pacientiem ≥ 65 gadu vecumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ≥ 75 gadu vecumā KdD terapija jālieto piesardzīgi, individuāli izvērtējot potenciālos ieguvumus un riskus.

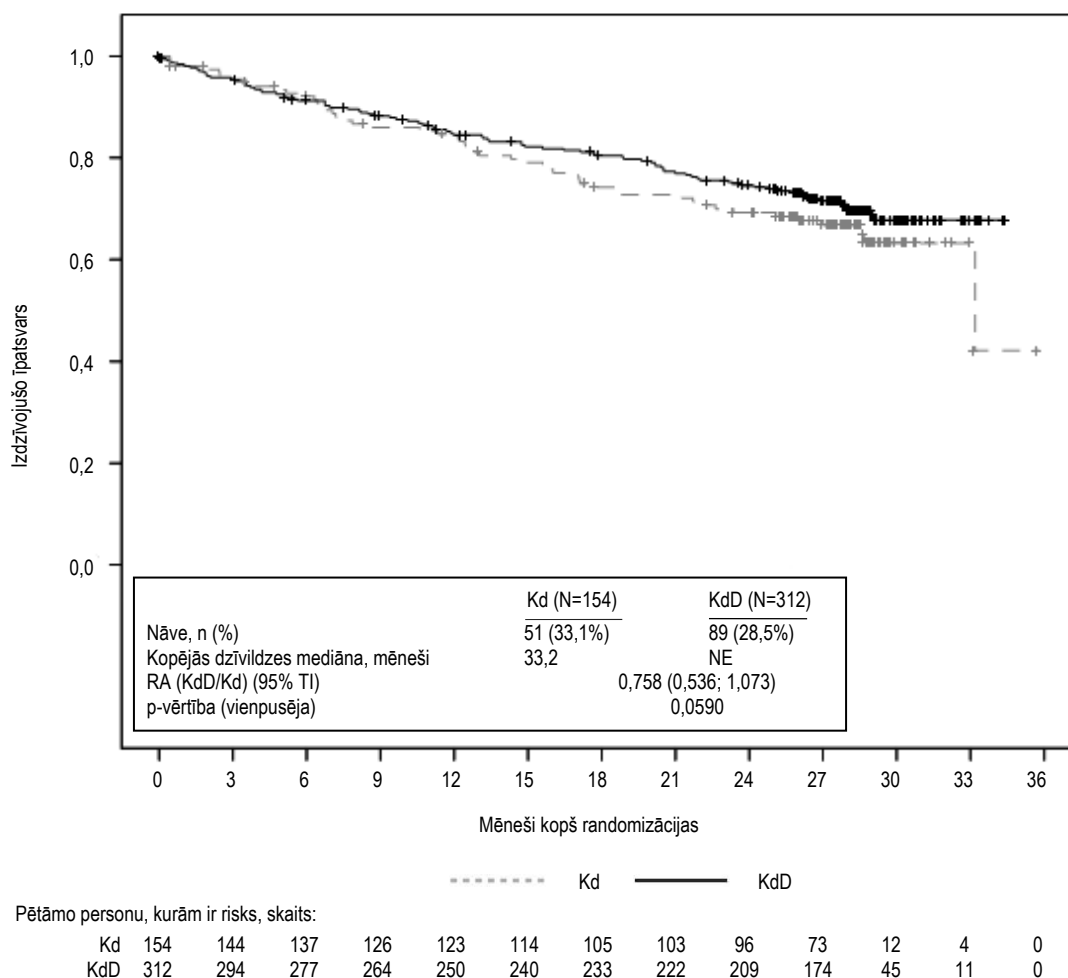
5. attēls. Kaplan-Meier dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne (ārstēšanai paredzētai populācijai), ko noteica IRC (neatkarīga pārskata komiteja) pētījumā 20160275



ORR bija 84,3% pacientiem KdD grupā un 74,7% Kd grupā (skatīt 9. tabulu). Atbildes ilguma mediāna nebija nosakāma KdD grupā un Kd grupā bija 16,6 mēneši (13,9, NE). Laika mediāna līdz atbildei bija 1,0 (1; 14) mēnesis KdD grupā un 1,0 (1; 10) mēnesis Kd grupā.

Iepriekš plānota kopējās dzīvildzes (OS) analīze tika veikta aptuveni 36 mēnešus pēc pirmā pacienta iekļaušanas. Novērošanas mediāna bija aptuveni 28 mēneši. Kopējās dzīvildzes rādītāji (skatīt 6. attēlu) analīzes veikšanas laikā nebija apkopoti, tomēr tika novērota ilgākas OS tendence KdD grupā, salīdzinot ar Kd grupu.

6. attēls. Kaplan-Meier kopējās dzīvildzes līkne pētījumā 20160275



Kyprolis monoterapija pacientiem ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu

Papildu klīniskā pieredze ar Kyprolis monoterapiju iegūta pacientiem ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu. Pētījums PX-171-011 bija atklāts, randomizēts 3. fāzes pētījums (N = 315; bija nepieciešama ≥ 3 iepriekšēju terapiju iedarbība). Pētījumā PX-171-011 iekļautie pacienti iepriekš bija intensīvāk ārstēti, ar vājāku orgānu un kaula smadzeņu funkciju salīdzinājumā ar tiem, kuri tika iekļauti pētījumā PX-171-009. PX-171-011 izvērtēja Kyprolis monoterapiju salīdzinājumā ar kontroles terapijas grupu (kortikosteroīdi un ciklofosfamīds). Pētījumā nesasniedza primāro efektivitātes mērķa kritēriju, kas apliecinātu Kyprolis monoterapijas pārākumu pār aktīvās kontroles terapijas grupu attiecībā uz kopējo dzīvildzi (RA = 0,975 [95% TI: 0,760; 1,249]). PX-171-003A1 bija vienas terapijas grupas 2. fāzes pētījums (N = 266; nepieciešama ≥ 2 iepriekšēju terapiju iedarbība), kurā sasniedza tā primāro efektivitātes mērķa kritēriju – Neatkarīgās pārskata komitejas (IRC) novērtēto ORR (22,9%).

Sirds elektrofizioloģija

Karfilzomība iespējamo ietekmi uz sirds darbību izvērtēja, analizējot centrāli novērtētos, maskētos trīskāršus EKG pierakstus 154 pētāmām personām ar progresējošiem ļaundabīgiem audzējiem, ieskaitot multiplo mielomu. Karfilzomība ietekme uz sirds repolarizāciju, lietojot QT intervālu ar Fridericia korekciju (QTcF intervāls), un koncentrācijas-QTc saistības analīze neuzrādīja skaidru, no devas atkarīgu ietekmi. Prognozētās ietekmes uz QTcF, sasniedzot C_{max} , vienusējā 95% ticamības intervāla (TI) augšējā robeža bija 4,8 ms. Ar Bazeta korekciju (QTcB intervāls), prognozētās ietekmes uz QTcB, sasniedzot C_{max} , vienusējā 95% ticamības intervāla (TI) augšējā robeža bija 5,9 ms.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu Aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Kyprolis pētījumu rezultātus visās multiplās mielomas pediatrikās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc 2-10 minūšu ilgās 27 mg/m² intravenozas infūzijas C_{max} un AUC bija attiecīgi 4 232 ng/ml un 379 ng•h/ml. Pēc atkārtotu Kyprolis 15 un 20 mg/m² devu ievadīšanas sistēmiskā iedarbība (AUC) un eliminācijas pusperiods bija līdzīgi 1. cikla 1. un 15. vai 16. dienā, liecinot, ka sistēmiska karfilzomība uzkrāšanās nenotika. Devās no 20 līdz 56 mg/m² notika no devas atkarīga iedarbības palielināšanās.

30 minūšu infūzijas rezultātā eliminācijas pusperiods un AUC bija līdzīgi, bet C_{max} 2–3 reizes zemāka salīdzinājumā ar to, kas novērots, ievadot tādu pašu devu 2–10 minūšu infūzijā. Pēc 56 mg/m² devas 30 minūšu infūzijas AUC (948 ng•h/ml) bija aptuveni 2,5 reizes lielāks, nekā novērots, lietojot 27 mg/m² līmeni, un C_{max} (2 079 ng/ml) bija zemāka salīdzinājumā ar 27 mg/m² infūziju 2–10 minūšu laikā.

Izkliede

Karfilzomība 20 mg/m² devas vidējais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 28 l. Pārbaudot *in vitro*, vidēji 97% karfilzomība saistījās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām koncentrāciju diapazonā no 0,4 līdz 4 mikromoliem.

Biotransformācija

Karfilzomibs tika ātri un plaši metabolizēts. Dominējošie metabolīti, kas noteikti cilvēka plazmā un urīnā un kurus *in vitro* ģenerēja cilvēka hepatocīti, bija peptīdu fragmenti un karfilzomība diols, liecinot, ka peptidāzes šķelšana un epoksīda hidrolīze bija galvenie metabolisma ceļi. Citohroma P450 mediētiem mehānismiem bija minimāla loma kopējā karfilzomība metabolismā. Metabolītiem nav zināmas bioloģiskās aktivitātes.

Eliminācija

Pēc ≥ 15 mg/m² devu intravenozas ievadīšanas karfilzomibs tika ātri izvadīts no sistēmiskās asinsrites ar eliminācijas pusperiodu ≤ 1 stundu 1. cikla 1. dienā. Sistēmiskais klīrenss variēja no 151 līdz 263 l/stundā un pārsniedza aknu asins plūsmu, liecinot, ka karfilzomibs lielākoties tika attīrīts ārpus aknām. Karfilzomibs galvenokārt eliminējas metabolizējoties ar sekojošu tā metabolītu ekskrēciju urīnā.

Īpašas pacientu grupas

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka vecumam, dzimumam vai rasei nav ietekmes uz karfilzomība farmakokinētiku.

Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētikas pētījumā novērtēja 33 pacientus ar recidivējošiem vai progresējošiem ļaundabīgiem audzējiem (norobežoti audzēji; $n = 31$ vai hematoloģiski ļaundabīgi audzēji; $n = 2$), kuriem bija normāla aknu darbība (bilirubīns \leq normas augšējo robežu [NAR]; aspartātaminotransferāze [ASAT] \leq NAR, $n = 10$), viegli aknu darbības traucējumi (bilirubīns $> 1-1,5 \times$ NAR vai ASAT $>$ NAR, bet bilirubīns \leq NAR, $n = 14$) vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi (bilirubīns $> 1,5-3 \times$ NAR, jebkura ASAT vērtība, $n = 9$). Karfilzomība farmakokinētika netika pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns $> 3 \times$ NAR un jebkura ASAT vērtība). Kyprolis kā vienīgais līdzeklis tika ievadīts intravenozi 30 minūšu laikā 20 mg/m² devā 1. cikla 1. un 2. dienā un 27 mg/m² devā 8., 9., 15. un 16. dienā. Ja bija panesamība, sākot ar 2. ciklu pacienti saņēma 56 mg/m². Sākotnējais aknu darbības stāvoklis nozīmīgi neietekēja karfilzomība kopējo sistēmisko iedarbību (AUC_{last} (pēdējā nosakāmā koncentrācija)) pēc vienas vai atkārtotu devu ievadīšanas (AUC_{last} ģeometriskā vidējā attiecība, lietojot 27 mg/m² devu 1. cikla 16. dienā vieglu un vidēji smagu aknu darbības traucējumu gadījumā, salīdzinot ar normālu aknu darbību, bija attiecīgi 144,4% un 126,1%; un, lietojot 56 mg/m² devu 2. cikla 1. dienā, bija 144,7% un 121,1%). Tomēr pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem sākotnējā stāvoklī, no kuriem visi bija ar norobežotiem audzējiem, bija lielāka aknu darbības traucējumu, ≥ 3 . pakāpes blakusparādību un nopietnu blakusparādību sastopamība, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Karfilzomība farmakokinētika tika pētīta divos speciālos nieru darbības traucējumu pētījumos.

Pirmais pētījums tika veikts 50 multiplās mielomas pacientiem ar normālu nieru darbību (CrCl > 80 ml/min, $n = 12$), viegliem (CrCl 50-80 ml/min, $n = 12$), vidēji smagiem (CrCl 30-49 ml/min, $n = 10$), un smagiem (CrCl < 30 ml/min, $n = 8$) nieru darbības traucējumiem un hroniskas dialīzes pacientiem ($n = 8$). Kyprolis kā vienīgais līdzeklis tika ievadīts intravenozi 2 – 10 minūšu laikā līdz 20 mg/m² lielās devās. Farmakokinētikas dati pacientiem tika iegūti pēc 15 mg/m² devas lietošanas 1. ciklā un 20 mg/m² devas lietošanas 2. ciklā. Otrais pētījums tika veikts 23 pacientiem ar recidivējošu multiplo mielomu un kreatinīna klīrensu ≥ 75 ml/min ($n = 13$) un pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS), kuriem nepieciešama dialīze ($n = 10$). Farmakokinētikas dati tika iegūti pacientiem pēc 27 mg/m² devas ievadīšanas 30 minūšu infūzijas veidā 1. cikla 16. dienā un 56 mg/m² devas ievadīšanas 2. cikla 1. dienā.

Abu pētījumu rezultāti liecina, ka nieru darbības stāvoklis nozīmīgi neietekmēja karfilzomība iedarbību pēc vienas vai atkārtotu devu lietošanas. AUC_{last} ģeometriskā vidējā attiecība, lietojot 15 mg/m² devu 1. cikla 1. dienā vieglu, vidēji smagu un smagu nieru darbības traucējumu un hroniskas dialīzes gadījumā salīdzinājumā ar normālu nieru darbību bija attiecīgi 124,36%, 111,07%, 84,73% un 121,72%. AUC_{last} ģeometriskā vidējā attiecība, lietojot 27 mg/m² devu 1. cikla 16. dienā un 56 mg/m² devu 2. cikla 1. dienā NSTS gadījumā, salīdzinot ar normālu nieru darbību, bija attiecīgi 139,72% un 132,75%. Pirmajā pētījumā M14 metabolīta, peptīda fragmenta un visvairāk cirkulējošā metabolīta, daudzums pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi 2 un 3 reizes, un 7 reizes pacientiem, kuriem nepieciešama dialīze (pamatojoties uz AUC_{last}). Otrajā pētījumā M14 daudzums pētāmajām personām ar NSTS bija lielāks (apmēram 4 reizes) nekā pētāmajām personām ar normālu nieru darbību. Šim metabolītam nav zināmas bioloģiskās aktivitātes. Ar nieru darbības pasliktināšanos saistītas nopietnas blakusparādības biežākas bija pētāmajām personām ar nieru darbības traucējumiem sākotnējā stāvoklī (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Karfilzomibs bija klastogēns *in vitro* hromosomu aberācijas testā perifēro asiņu limfocītos. Karfilzomibs nebija mutagēns *in vitro* baktēriju reversās mutācijas (*Ames*) testā un nebija klastogēns *in vivo* peļu kaulu smadzeņu mikrokodoliņu testā.

Pērtiņiem, kuriem ievadīja vienu intravenozu karfilzomiba bolus devu 3 mg/kg (kas atbilst 36 mg/m² un ir līdzīga cilvēkiem ieteiktajai devai 27 mg/m², pamatojoties uz KVL), radās hipotensija, paātrināts sirdsdarbības ātrums un paaugstināts troponīna T līmenis serumā. Atkārtota intravenoza karfilzomiba bolus ≥ 2 mg/kg/deva žurkām un 2 mg/kg/deva pērtiņiem, izmantojot klīnikā lietotus dozēšanas plānus, izraisīja mirstību, kas saistīta ar toksicitātēm kardiovaskulārajā (sirds mazspēja, sirds fibroze, šķidruma uzkrāšanās perikardā, kardiāla asiņošana/deģenerācija), kuņģa-zarnu trakta (nekroze/asiņošana), nieru (glomerulonefropātija, tubulāra nekroze, disfunkcija) un pulmonālā (asiņošana/iekaisums) sistēmā. Deva 2 mg/kg/devā žurkām ir aptuveni puse no cilvēkam ieteicamās devas 27 mg/m², pamatojoties uz KVL. Lielākā deva bez smagas toksiskas ietekmes 0,5 mg/kg pērtiņiem izraisīja intersticiālu nieru iekaisumu kopā ar vieglu glomerulopātiju un vieglu sirds iekaisumu. Par šādām atradēm ziņoja, lietojot 6 mg/m² devu, kas ir mazāka par cilvēkam ieteicamo devu 27 mg/m².

Fertilitātes pētījumi ar karfilzomibu nav veikti. 28 dienu atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un pērtiņiem vai 6 mēnešu un 9 mēnešu hroniskas toksicitātes pētījumos attiecīgi ar žurkām un pērtiņiem neatklāja ietekmi uz reproduktīvajiem audiem. Karfilzomibs izraisīja embriofetālu toksicitāti grūsnēm trušiem devās, kas bija mazākas nekā pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu. Karfilzomibs, ievadīts grūsnām žurkām organoģenēzes periodā, nebija teratogēns devās līdz pat 2 mg/kg/dienā, kas ir aptuveni puse no cilvēkam ieteicamās devas 27 mg/m², pamatojoties uz KVL.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Betadexa sulfobutilētera nātrijs sāls
Bezūdens citronskābe (E330)
Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt ar citām zālēm.

Kyprolis pulveri infūziju šķīduma pagatavošanai nedrīkst sajaukt ar nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Flakons ar pulveri (neattaisīts)

3 gadi.

Sagatavotais šķīdums

Sagatavota šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā flakonā, šļircē vai intravenozā maisā ir pierādīta 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā vai 4 stundas 25°C temperatūrā. Laiks, kas pagājis no izšķīdināšanas līdz ievadīšanai, nedrīkst pārsniegt 24 stundas.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbild lietotājs, un tas nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C – 8°C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesalsdēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Informāciju par uzglabāšanas nosacījumiem pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktu.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kyprolis 10 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

I klases stikla 10 ml flakons ar fluorpolimēra laminētu elastomēra aizbāzni un alumīnija pārklāju ar noņemamu gaiši zilu plastmasas vāciņu.

Kyprolis 30 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

I klases stikla 30 ml flakons ar fluorpolimēra laminētu elastomēra aizbāzni un alumīnija pārklāju ar noņemamu oranžu plastmasas vāciņu.

Kyprolis 60 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

I klases stikla 50 ml flakons ar fluorpolimēra laminētu elastomēra aizbāzni un alumīnija pārklāju ar noņemamu purpura krāsas plastmasas vāciņu.

Iepakojumā viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārīgi piesardzības pasākumi

Karfilzomibs ir citotoksiska viela. Tāpēc Kyprolis lietošanas un sagatavošanas laikā ir jāievēro piesardzība. Ir ieteicams izmantot cimdus un citus aizsarglīdzekļus.

Izšķīdināšana un sagatavošana intravenozai ievadīšanai

Kyprolis flakoni nesatur pretmikrobu konservantus un ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Jāievēro atbilstoša aseptikas tehnika.

Sagatavotais šķīdums satur karfilzomibu 2 mg/ml koncentrācijā. Pirms izšķīdināšanas izlasiet visu sagatavošanas instrukciju:

1. Aprēķiniet devu (mg/m^2) un nepieciešamo Kyprolis flakonu skaitu, izmantojot sākotnējo pacienta KVL . Pacienti ar KVL , kas lielāks par $2,2 \text{ m}^2$, jāsaņem deva, pamatojoties uz $2,2 \text{ m}^2$ KVL . Deva nav jāpielāgo ķermeņa masas izmaiņām $\leq 20\%$.
2. Izņemiet flakonu no ledusskapja tieši pirms lietošanas.
3. Izmantojiet tikai 21. izmēra vai lielāka izmēra adatu (adatu ar 0,8 mm vai mazāku ārējo diametru), lai aseptiski izšķīdinātu katra flakona saturu, lēni injicējot 5 ml (10 mg flakonam), 15 ml (30 mg flakonam) vai 29 ml (60 mg flakonam) sterila ūdens injekcijām caur aizbāzni, virzot šķīdumu uz FLAKONA IEKŠĒJO SIENIŅU, lai samazinātu putošanos.
4. Maigi virpiniet un/vai lēni apgāziet flakonu aptuveni 1 minūti vai līdz pilnīgai izšķīšanai. NEKRATIET. Ja parādās putošanās, ļaujiet šķīdumam nostāvēties flakonā, līdz putošanās norimst (aptuveni 5 minūtes) un šķīdums ir dzidrs.
5. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai šķīdumā nav vielas daļiņu un vai nav krāsas izmaiņu. Izšķīdinātajām zālēm jābūt dzidram, bezkrāsainam līdz viegli dzeltenam šķīdumam, un to nedrīkst ievadīt, ja novēro krāsas izmaiņas vai vielas daļiņas.
6. Iznīciniet jebkādu neizlietoto šķīduma daudzumu, kas palicis flakonā.
7. Kyprolis var ievadīt tieši intravenozas infūzijas veidā vai pēc izvēles ievadīt intravenozā maisā. Neievadīt kā intravenozu trieciendevu vai bolus injekciju.

8. Ievadot intravenozā maisā, izmantojiet tikai 21. izmēra vai lielāka izmēra adatu (adatu ar 0,8 mm vai mazāku ārējo diametru), lai paņemtu aprēķināto devu no flakona, un atšķaidiet 50 ml vai 100 ml intravenozā maisā, kas satur 5% glikozes šķīdumu injekcijām.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 19. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 25. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācijai par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nīderlande

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Īrija

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Beļģija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kyprolis 10 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
carfilzomib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 10 mg karfilzomiba.
Pēc atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur 2 mg karfilzomiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: betadexa sulfobutilētera nātrija sāls, bezūdens citronskābe (E330), nātrija hidroksīds.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Izmest neizlietoto daudzumu saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1060/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kyprolis 10 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
carfilzomib
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kyprolis 30 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
carfilzomib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 30 mg karfilzomiba.
Pēc atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur 2 mg karfilzomiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: betadexa sulfobutilētera nātrija sāls, bezūdens citronskābe (E330), nātrija hidroksīds.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Izvest neizlietoto daudzumu saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1060/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kyprolis 30 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
carfilzomib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 30 mg karfilzomiba.
Pēc atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur 2 mg karfilzomiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Betadexa sulfobutilētera nātrija sāls, bezūdens citronskābe (E330), nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Izmest neizlietoto daudzumu saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1060/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kyprolis 60 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
carfilzomib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 60 mg karfilzomiba.
Pēc atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur 2 mg karfilzomiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: betadexa sulfobutilētera nātrija sāls, bezūdens citronskābe (E330), nātrija hidroksīds.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Izmest neizlietoto daudzumu saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1060/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIKETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kyprolis 60 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
carfilzomib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 60 mg karfilzomiba.
Pēc atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur 2 mg karfilzomiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Betadexa sulfobutilētera nātrijs sāls, bezūdens citronskābe (E330), nātrijs hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Izmest neizlietoto daudzumu saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1060/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Kyprolis 10 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai **Kyprolis 30 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai** **Kyprolis 60 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai** *carfilzomib*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Kyprolis un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kyprolis lietošanas
3. Kā lietot Kyprolis
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kyprolis
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Kyprolis un kādam nolūkam to lieto

Kyprolis ir zāles, kas satur aktīvo vielu karfilzomibu.

Karfilzomibs darbojas, bloķējot proteasomas. Proteasomas ir sistēma šūnas iekšienē, kas sadala olbaltumvielas, ja tās ir bojātas vai vairs nav vajadzīgas. Nepieļaujot olbaltumvielu sadalīšanos vēža šūnās, kas biežāk satur vairāk patoloģisku olbaltumvielu, Kyprolis izraisa vēža šūnu bojāeju.

Kyprolis lieto pieaugušu pacientu ar multiplo mielomu ārstēšanai, kuri saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju šīs slimības ārstēšanu. Multiplā mieloma ir plazmas šūnu (balto asins šūnu veids) vēzis.

Kyprolis Jums tiks dots kopā ar daratumumabu un deksametazonu, lenalidomīdu un deksametazonu vai tikai ar deksametazonu. Daratumumabs, lenalidomīds un deksametazons ir citas zāles multiplās mielomas ārstēšanai.

2. Kas Jums jāzina pirms Kyprolis lietošanas

Ārsts Jūs izmeklēs un pārskatīs visu Jūsu medicīnisko vēsturi. Ārstēšanas laikā Jūs rūpīgi uzraudzīs. Pirms ārstēšanas ar Kyprolis uzsākšanas un ārstēšanas laikā, Jums veiks asins analīzes. Tas tiek darīts, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekoši daudz asins šūnu un vai Jūsu aknas un nieres pienācīgi strādā. Ārsts vai medmāsa pārbaudīs, vai Jūs saņemat pietiekoši daudz šķidrums.

Jums jāizlasa visu to zāļu lietošanas instrukcijas, kuras Jūs saņemat kombinācijā ar Kyprolis, lai Jūs saprastu ar šīm zālēm saistīto informāciju.

Nelietojiet Kyprolis šādos gadījumos:

ja Jums ir alerģija pret karfilzomibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pastāstiet savam ārstam vai medmāsai pirms Kyprolis lietošanas, ja Jums ir kāds no zemāk uzskaitītajiem stāvokļiem. Jums var būt nepieciešamas papildu analīzes, lai pārbaudītu, vai Jūsu sirds, nieres un aknas strādā pietiekami labi.

- Sirds darbības traucējumi, ieskaitot agrāk bijušas sāpes krūtīs (stenokardija), sirdslēkmi, neregulāru sirdsdarbību, augstu asinsspiedienu vai, ja Jūs jebkad esat saņēmis sirds zāles.
- Elpošanas sistēmas traucējumi, ieskaitot agrāk bijušu elpas trūkumu miera stāvoklī vai slodzes laikā (aizdusa).
- Nieru darbības traucējumi, ieskaitot nieru mazspēju vai, ja Jūs jebkad esat saņēmis dialīzi.
- Aknu darbības traucējumi, ieskaitot agrāk bijušu hepatītu, taukainās aknas vai, ja Jums jebkad teikts, ka Jūsu aknas nestrādā pietiekami labi.
- Neparasta asiņošana, ieskaitot vieglu zilumu veidošanos, asiņošanu no tāda ievainojuma kā iegriezums, kas nepārstāj asiņot ilgāk nekā paredzams, vai iekšēja asiņošana, piemēram, asiņu atkrēpošana, asiņu atvemšana, tumšas, darvai līdzīgas fēces, vai spilgti sarkanas asinis fēcēs; vai asiņošana smadzenēs, kas izraisa pēkšņu nejutīgumu vai paralīzi vienā sejas pusē, kājās vai rokās, pēkšņas stipras galvassāpes vai redzes traucējumus, vai apgrūtināta runāšana vai rīšana. Tas var liecināt, ka Jums ir mazs trombocītu (šūnu, kas palīdz asinīm sarecēt) skaits.
- Anamnēzē asiņu recekļi vēnās.
- Sāpes vai pietūkums kājā vai rokā (kas var būt simptoms asiņu recekļiem kāju vai roku dziļajās vēnās), sāpes krūtīs vai elpas trūkums (kas var būt simptoms asiņu recekļiem plaušās).
- Kāda cita nopietna slimība, kuras dēļ Jūs tikāt hospitalizēts vai saņēmt jebkādas zāles.

Stāvokļi, kuriem jāpievērš uzmanība

Lietojot Kyprolis, Jums jāpievērš uzmanība noteiktiem simptomiem, lai samazinātu jebkādu traucējumu risku. Kyprolis var pasliktināt dažus stāvokļus vai izraisīt tādas nopietnas blakusparādības, kas var būt letālas, tādas kā sirds darbības traucējumi, elpošanas traucējumi, nieru darbības traucējumi, audzēja sabrukšanas sindroms (dzīvībai bīstams stāvoklis, kas rodas, kad vēža šūnas sabrūk un to saturs nonāk asinsritē), reakcijas uz Kyprolis infūziju, neparasti zilumi vai asiņošana (ieskaitot iekšēju asiņošanu), asiņu recekļi vēnās, aknu darbības traucējumi, noteiktas izmaiņas asinīs vai neiroloģisks stāvoklis, kas pazīstams kā AMES. Skatīt “Stāvokļi, kuriem jāpievērš uzmanība” 4. punktā.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums jebkad ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta infekcija. Tas ir nepieciešams tāpēc, ka šīs zāles var izraisīt B hepatīta vīrusa infekcijas atkārtotu aktivāciju. Ārsts pirms ārstēšanas uzsākšanas, ārstēšanas laikā un kādu laiku pēc ārstēšanas ar šīm zālēm pārbaudīs, vai Jums nav šīs infekcijas pazīmes. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums pastiprinās nogurums vai Jūsu āda vai acu baltumi ir kļuvuši dzeltenī.

Jebkurā brīdī ārstēšanas laikā vai pēc tās nekavējoties ziņojiet savam ārstam vai medmāsai, ja Jums parādās redzes miglošanās, redzes zudums vai dubultošanās, apgrūtināta runāšana, vienas rokas vai kājas vājums, gaitas vai līdzsvara traucējumi, pastāvīga tirpšanas sajūta, samazināta jušana vai jušanas zudums, atmiņas traucējumi vai apjukums. Visi šie simptomi var norādīt uz nopietnu un potenciāli letālu smadzeņu slimību, ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML). Ja šie simptomi Jums parādījās, pirms uzsākt ārstēšanu ar karfilzomību, ziņojiet savam ārstam par jebkādam simptomu izmaiņām.

Citas zāles un Kyprolis

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kuras var iegādāties bez receptes, piemēram, vitamīni vai augu valsts līdzekļi.

Pastāstiet savam ārstam vai medmāsai, ja Jūs lietojat zāles, lai izsargātos no grūtniecības, piemēram, perorālie kontracepcijas līdzekļi vai citi hormonālie kontracepcijas līdzekļi, jo tie var būt nepiemēroti lietošanai kopā ar Kyprolis.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietēm, kuras lieto Kyprolis

Nelietojiet Kyprolis, ja Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Ārstēšana ar Kyprolis nav izvērtēta grūtniecēm. Kamēr saņemat Kyprolis un 30 dienas pēc ārstēšanas beigām, Jums jālieto piemērota kontracepcijas metode, lai nodrošinātu, ka Jums neiestāsies grūtniecība. Jums jākonsultējas ar savu ārstu vai medmāsu par piemērotām kontracepcijas metodēm.

Ja Jums iestājas grūtniecība Kyprolis lietošanas laikā, nekavējoties informējiet savu ārstu vai medmāsu.

Nelietojiet Kyprolis, ja Jūs barojat bērnu ar krūti. Nav zināms, vai Kyprolis izdalās krūts pienā cilvēkiem.

Paredzams, ka lenalidomīds būs kaitīgs nedzimušam bērnam. Tā kā Kyprolis lieto kombinācijā ar lenalidomīdu, Jums jāievēro Grūtniecības nepieļaušanas programmas prasības (informāciju par izvairīšanos no grūtniecības skatīt lenalidomīda lietošanas instrukcijā un konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu).

Vīriešiem, kuri lieto Kyprolis

Kamēr lietojat Kyprolis un 90 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, Jums jāizmanto prezervatīvs, pat ja Jūsu partnere ir grūtniece.

Ja Jūsu partnerei iestājas grūtniecība, kamēr lietojat Kyprolis vai 90 dienu laikā pēc ārstēšanas beigām, nekavējoties paziņojiet par to savam ārstam vai medmāsai.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ārstēšanas laikā ar Kyprolis Jums var būt vājums, reibonis, ģībonis un/vai asinsspiediena pazemināšanās. Tas var traucēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Nevadiet automašīnu vai neapkalpojiet mehānismus, ja Jums ir šie simptomi.

Kyprolis satur nātriju

Šīs zāles satur 37 mg nātrija 10 mg flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 1,9% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Šīs zāles satur 109 mg nātrija 30 mg flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 5,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Šīs zāles satur 216 mg nātrija 60 mg flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 11% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Kyprolis satur ciklodekstrīnu

Šīs zāles satur 500 mg ciklodekstrīna (betadexa sulfobutilētera nātrija sāls) katrā 10 mg flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 88 mg/kg uz 70 kg ķermeņa masas pieaugušajam.

Šīs zāles satur 1 500 mg ciklodekstrīna (betadexa sulfobutilētera nātrija sāls) katrā 30 mg flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 88 mg/kg uz 70 kg ķermeņa masas pieaugušajam.

Šīs zāles satur 3 000 mg ciklodekstrīna (betadexa sulfobutilētera nātrija sāls) katrā 60 mg flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 88 mg/kg uz 70 kg ķermeņa masas pieaugušajam.

3. Kā lietot Kyprolis

Kyprolis Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Devu aprēķinās, pamatojoties uz Jūsu augumu un svaru (ķermeņa virsmas laukums). Jūsu ārsts vai medmāsa noteiks Kyprolis devu, ko Jūs saņemsiet.

Kyprolis Jums ievadīs infūzijas veidā vēnā. Infūzija var ilgt līdz 30 minūtēm. Kyprolis ievada 2 dienas pēc kārtas, katru nedēļu, 3 nedēļas, kam sekos viena nedēļa bez ārstēšanas.

Katrs 28 dienu periods ir viens ārstēšanas cikls. Tas nozīmē, ka Kyprolis Jums tiks dots katra 28 dienu cikla 1., 2., 8., 9., 15. un 16. dienā. Ja Jūs ārstē ar Kyprolis kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu, sākot no 13. cikla uz priekšu, katra cikla 8. un 9. dienā devas netiks dotas.

Lielākā daļa pacientu saņems ārstēšanu tik ilgi, kamēr viņu slimība uzlabojas vai paliek stabila. Tomēr ārstēšana ar Kyprolis var tikt arī pārtraukta, ja Jums būs blakusparādības, kuras nevarēs novērst.

Kopā ar Kyprolis Jūs saņemsiet arī lenalidomīdu un deksametazonu, daratumumabu un deksametazonu vai tikai deksametazonu. Jums var dot arī citas zāles.

Ja esat saņēmis pārāk daudz Kyprolis

Tā kā šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa, maz ticams, ka Jūs saņemsiet pārāk daudz. Tomēr, ja Jūs saņemsiet pārāk daudz Kyprolis, ārsts kontrolēs, vai Jums nav blakusparādību.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Stāvokļi, kuriem jāpievērš uzmanība

Dažas blakusparādības var būt nopietnas. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jūs pamanāt kādu no šiem simptomiem:

- sāpes krūtīs, elpas trūkums vai pēdu pietūkums, kas var būt sirdsdarbības traucējumu simptomi;
- apgrūtināta elpošana, ieskaitot elpas trūkumu miera stāvoklī vai pie aktivitātes, vai klepu (aizdusa), strauja elpošana, sajūta, ka nevarat ieelpot pietiekami daudz gaisa, sēkšana vai klepus, kas var būt plaušu toksicitātes pazīmes;
- ļoti augsts asinsspiediens, stipras sāpes krūtīs, stipras galvassāpes, apjukums, neskaidra redze, slikta dūša un vemšana vai izteikta trauksme, kas var būt tāda stāvokļa kā hipertensīvā krīze pazīmes;
- elpas trūkums ikdienas aktivitāšu laikā vai miera stāvoklī, neregulāri sirdspuksti, straujš pulss, nogurums, reibonis un ģīboņa lēkmes, kas var būt tāda stāvokļa kā plaušu hipertensija pazīmes;
- pietūkušas potītes, pēdas vai plaukstas, ēstgribas zudums, mazāka urīna izdalīšanās vai novirzes asins analīžu rezultātos, kas var būt nieru darbības traucējumu vai nieru mazspējas simptomi;
- blakusparādība, ko sauc par audzēja sabrukšanas sindromu, kuru var izraisīt ātra audzēja šūnu sadalīšanās un kas var izraisīt neregulāru sirdsdarbību, nieru mazspēju vai novirzes asins analīžu rezultātos;
- drudzis, drebuļi vai trīce, locītavu sāpes, muskuļu sāpes, sejas piesarkums vai sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt elpošanu vai rīšanu (angioedēma), vājums, elpas trūkums, zems asinsspiediens, ģībonis, lēna sirdsdarbība, spiedoša sajūta krūtīs vai sāpes krūtīs var rasties kā reakcija uz infūziju;

- neparasta zilumu veidošanās vai asiņošana, piemēram, iegriezums, kas nepārstāj asiņot ilgāk nekā parasti, vai tāda iekšēja asiņošana kā asiņu atkrēpošana, asiņu atvemšana, tumšas, darvai līdzīgas fēces; vai spilgti sarkanas asinis fēcēs; vai asiņošana smadzenēs, kas izraisa pēkšņu nejutīgumu vai paralīzi vienā sejas pusē, kājās vai rokās, pēkšņas stipras galvassāpes vai redzes vai rīšanas traucējumus;
- sāpes vai pietūkums kājā vai rokā (kas var būt simptoms asiņu recekļiem kāju vai roku dziļajās vēnās), sāpes krūtīs vai elpas trūkums (kas var būt simptoms asiņu recekļiem plaušās);
- dzeltena ādas un acu krāsa (dzelte), sāpes vai pietūkums vēderā, slikta dūša vai vemšana, kas var būt aknu darbības traucējumu, tai skaitā aknu mazspējas, simptomi. Ja Jums jebkad ir bijusi B hepatīta infekcija, šīs zāles var izraisīt atkārtotu B hepatīta infekcijas aktivāciju;
- asiņošana, zilumu veidošanās, vājums, apjukums, drudzis, slikta dūša, vemšana, caureja un akūta nieru mazspēja, kas var būt asins slimības, zināmas kā trombotiskā mikroangiopātija, pazīmes;
- galvassāpes, apjukums, krampji (lēkmes), redzes zudums un augsts asinsspiediens (hipertensija), kas var būt tāda neiroloģiska stāvokļa simptoms, kas zināms kā atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (AMES).

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietna plaušu infekcija (pneimonija);
- elpošanas ceļu infekcija (elpceļu infekcija);
- mazs trombocītu skaits, kas var izraisīt vieglu zilumu veidošanos vai asiņošanu (trombocitopēnija);
- mazs balto asins šūnu skaits, kas var samazināt Jūsu organisma spēju cīnīties ar infekciju un var būt saistīts ar drudzi;
- mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija), kas var izraisīt nogurumu un nespēku;
- izmaiņas asins analīzēs (pazemināts kālija līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs);
- samazināta ēstgriba;
- grūtības aizmigt (bezmiegs);
- galvassāpes;
- nejutīgums, tirpšana vai samazināta jutība plaukstās un/vai pēdās;
- reibonis;
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- elpas trūkums;
- klepus;
- caureja;
- slikta dūša;
- aizcietējums;
- vemšana;
- sāpes vēderā;
- muguras sāpes;
- locītavu sāpes;
- sāpes ekstremitātēs, plaukstās un pēdās;
- muskuļu spazmas;
- drudzis;
- drebuļi;
- plaukstu, pēdu vai potīšu pietūkums;
- vājuma sajūta;
- nogurums (nespēks).

Biežas blakusparādības (var skart 1 no 10 cilvēkiem):

- infūzijas reakcija;
- sirds mazspēja un sirds darbības traucējumi, ieskaitot strauju, stipru vai neregulāru sirdsdarbību;
- sirdslēkme;

- nieru darbības traucējumi, ieskaitot nieru mazspēju;
- asiņu recekļi vēnās (dziļo vēnu tromboze);
- karstuma sajūta;
- asins receklis plaušās;
- šķidrums plaušās;
- sēkšana;
- nopietna infekcija, ieskaitot infekciju asinīs (sepsē);
- plaušu infekcija;
- aknu darbības traucējumi, ieskaitot aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos asinīs;
- gripai līdzīgi simptomi (gripa);
- vējbaku vīrusa (*Herpes zoster*) (jostas roze) reaktivācija, kas var izraisīt ādas izsitumus un sāpes;
- urīnceļu infekcija (infekcija ceļos, pa kuriem plūst urīns);
- klepus, kas var ietvert spiedošu sajūtu vai sāpes krūtīs, aizliktu degunu (bronhīts);
- iekaisis kakls;
- deguna un rīkles iekaisums;
- iesnas, aizlikts deguns vai šķavas;
- vīrusu infekcija;
- kuņģa un zarnu infekcija (gastroenterīts);
- asiņošana kuņģī un zarnās;
- izmaiņas asins analīzēs (pazemināts nātrijs, magnijs, olbaltumvielu, kalcija vai fosfātu līmenis, paaugstināts kalcija, urīnskābes, kālija, bilirubīna, C reaktīvā proteīna vai cukura līmenis asinīs);
- dehidratācija;
- trauksme;
- apjukums;
- neskaidra redze;
- katarakta;
- zems asinsspiediens (hipotensija);
- deguna asiņošana;
- balss izmaiņas vai aizsmakums;
- gremošanas traucējumi;
- zobu sāpes;
- izsitumi;
- kaulu sāpes, muskuļu sāpes, sāpes krūtīs;
- muskuļu vājums;
- sāpoši muskuļi;
- niezoša āda;
- ādas apsārtums;
- pastiprināta svīšana;
- sāpes;
- sāpes, pietūkums, kairinājums vai nepatīkama sajūta vēnā, vietā, kur Jūs saņēmt iniekciju;
- troksnis ausīs (tinnīts);
- vispārēja slimības vai diskomforta sajūta.

Retākas blakusparādības (var skart 1 no 100 cilvēkiem):

- asiņošana plaušās;
- baktēriju, ko sauc par *Clostridium difficile*, izraisīts resnās zarnas iekaisums;
- alerģiska reakcija pret Kyprolis;
- vairāku orgānu mazspēja;
- samazināta asins plūsma uz sirdi;
- asiņošana smadzenēs;
- trieka;

- apgrūtināta elpošana, ātra elpošana un/vai zilgani pirkstu gali un lūpas (akūts elpošanas distresa sindroms);
- sirds apvalka pietūkums (perikardīts), kura simptomi ietver sāpes aiz krūšu kaula, kas dažkārt izstāro uz kaklu un pleciem, dažkārt ar drudzi;
- šķidruma uzkrāšanās sirds apvalkā (izsvīdums perikardā); simptomi ietver sāpes vai spiedienu krūtīs un elpas trūkumu;
- žults plūsmas no aknām nosprostošanās (holestāze), kas var izraisīt niezošu ādu, dzeltenu ādu, ļoti tumšu urīnu un ļoti gaišus izkārnījumus;
- gremošanas sistēmas perforācija;
- citomegalovīrusa infekcija;
- atkārtota B hepatīta infekcijas aktivizēšanās (vīrusa izraisīts aknu iekaisums);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības pastāstiet to ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Kyprolis

Kyprolis tiks uzglabāts aptiekā.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un kastītes pēc “Derīgs līdz”/”EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Izšķīdinātajām zālēm jābūt dzidram, bezkrāsainam līdz viegli dzeltenam šķīdumam, un to nedrīkst ievadīt, ja novēro krāsas izmaiņas vai vielas daļiņas.

Kyprolis paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Kyprolis satur

- Aktīvā viela ir karfilzomibs. Katrs flakons satur 10 mg, 30 mg vai 60 mg karfilzomiba. Pēc atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur 2 mg karfilzomiba.
- Citas sastāvdaļas ir betadexa sulfobutilētera nātrija sāls, bezūdens citronskābe (E330) un nātrija hidroksīds (skatīt 2. punktu “Kyprolis satur nātriju”).

Kyprolis ārējais izskats un iepakojums

Kyprolis tiek piegādāts stikla flakonā kā balts vai pelēkbalts pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai, kas tiek sagatavots (izšķīdināts) pirms lietošanas. Pagatavotais šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai viegli dzeltens šķīdums.

Katrs iepakojums satur 1 flakonu.

Reģistrācija apliecības īpašnieks un ražotājs

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nīderlande

Reģistrācija apliecības īpašnieks

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nīderlande

Ražotājs

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Īrija

Ražotājs

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Амжен 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

Malta

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB

Tel: +47 23308000

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

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, filiaal
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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Norādījumi par Kyprolis pulvera infūziju šķīduma pagatavošanu un sagatavošanu intravenozai ievadīšanai

Karfilzomibs ir citotoksiska viela. Tāpēc Kyprolis lietošanas un sagatavošanas laikā jāievēro piesardzība. Ir ieteicams izmantot cimdus un citus aizsarglīdzekļus.

Kyprolis flakoni nesatur pretmikrobu konservantus un ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Jāievēro atbilstoša aseptikas tehnika.

Sagatavotais šķīdums satur karfilzomibu 2 mg/ml koncentrācijā. Pirms izšķīdināšanas izlasiet visu sagatavošanas instrukciju:

1. Aprēķiniet devu (mg/m²) un nepieciešamo Kyprolis flakonu skaitu, izmantojot sākotnējo pacienta ĶVL. Pacienti ar ĶVL, kas lielāks par 2,2 m², jāsaņem deva, pamatojoties uz 2,2 m² ĶVL. Deva nav jāpielāgo ķermeņa masas izmaiņām ≤ 20%.
2. Izņemiet flakonu no ledusskapja tieši pirms lietošanas.
3. Izmantojiet tikai 21. izmēra vai lielāka izmēra adatu (adatu ar 0,8 mm vai mazāku ārējo diametru), lai aseptiski izšķīdinātu katra flakona saturu, lēni injicējot 5 ml (10 mg flakonam), 15 ml (30 mg flakonam) vai 29 ml (60 mg flakonam) sterila ūdens injekcijām caur aizbāzni, virzot šķīdumu uz FLAKONA IEKŠĒJO SIENIŅU, lai samazinātu putošanos.
4. Maigi virpiniet un/vai lēni apgāziet flakonu aptuveni 1 minūti vai līdz pilnīgai izšķīšanai. NEKRATIET. Ja parādās putošanās, ļaujiet šķīdumam nostāvēties flakonā, līdz putošanās norimst (aptuveni 5 minūtes) un šķīdums ir dzidrs.
5. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai šķīdumā nav vielas daļiņu un vai nav krāsas izmaiņu. Izšķīdinātajām zālēm jābūt dzidram, bezkrāsainam līdz viegli dzeltenam šķīdumam, un to nedrīkst ievadīt, ja novēro krāsas izmaiņas vai vielas daļiņas.
6. Iznīciniet jebkādu neizlietoto šķīduma daudzumu, kas palicis flakonā.
7. Kyprolis var ievadīt tieši intravenozas infūzijas veidā vai pēc izvēles ievadīt intravenozā maisā. Neievadīt kā intravenozu trieciendevu vai bolus injekciju.
8. Ievadot intravenozā maisā, izmantojiet tikai 21. izmēra vai lielāka izmēra adatu (adatu ar 0,8 mm vai mazāku ārējo diametru), lai paņemtu aprēķināto devu no flakona, un atšķaidiet 50 ml vai 100 ml intravenozā maisā, kas satur 5% glikozes šķīdumu injekcijām.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbild lietotājs, un tas nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C – 8°C temperatūrā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.