

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу: інформація для пацієнта

Порошок для приготування розчину для інфузій Кіпроліс (Cyprolis) 10 мг
Порошок для приготування розчину для інфузій Кіпроліс (Cyprolis) 30 мг
Порошок для приготування розчину для інфузій Кіпроліс (Cyprolis) 60 мг
карфілзоміб

Перед початком застосування цього лікарського засобу уважно ознайомтесь із цією інструкцією, оскільки вона містить важливу інформацію.

- Зберігайте цю інструкцію. Вам може знадобитися повторне ознайомлення з нею.
- У разі виникнення додаткових питань зверніться до свого лікаря або медичної сестри.
- У разі появи побічних ефектів зверніться до свого лікаря або медичної сестри. Це стосується також будь-яких можливих побічних ефектів, не перелічених у цій інструкції. Див. розділ 4.

Ця інструкція містить таку інформацію

1. Що являє собою засіб Кіпроліс і для чого його застосовують
2. Що потрібно знати перед початком застосування засобу Кіпроліс
3. Застосування засобу Кіпроліс
4. Можливі побічні ефекти
5. Зберігання засобу Кіпроліс
6. Вміст пакування та інша інформація

1. Що являє собою засіб Кіпроліс і для чого його застосовують

Кіпроліс – це лікарський засіб, що містить діючу речовину карфілзоміб.

Карфілзоміб блокує протеасоми. Протеасома – це внутрішня система клітин, яка розщеплює білки в разі їх пошкодження або відсутності потреби в них. Запобігаючи розпаду білків у ракових клітинах, які, ймовірно, містять більше аномальних білків, Кіпроліс викликає загибель ракових клітин.

Кіпроліс використовується для лікування дорослих пацієнтів із множинною мієломою, які вже проходили принаймні один курс лікування від цього захворювання. Множинна мієлома – це рак плазматичних клітин (тип білих кров'яних клітин).

Кіпроліс застосовується в поєднанні з даратумумабом і дексаметазоном, із леналідомідом і дексаметазоном або тільки з дексаметазоном. Даратумумаб, леналідомід і дексаметазон є іншими лікарськими засобами, які використовуються для лікування множинної мієломи.

2. Що потрібно знати перед початком застосування засобу Кіпроліс

Лікар проведе огляд і ознайомиться з вашим повним анамнезом. Під час лікування ви будете перебувати під ретельним наглядом. Перед початком прийому Кіпролісу та під час лікування цим лікарським засобом необхідно здати аналіз крові. Це потрібно для того, щоб перевірити кількість кров'яних клітин, а також роботу печінки та нирок. Ваш лікар або медична сестра перевірятимуть баланс рідини у вашому організмі.

Ви повинні уважно прочитати інструкцію до всіх лікарських засобів, які ви приймаєте в поєднанні з Кіпролісом.

Заборонено використовувати засіб Кіпроліс у разі алергії на карфілзоміб або будь-який інший компонент цього лікарського засобу (див. перелік у розділі б).

Застереження та запобіжні заходи

Порадьтеся зі своїм лікарем або медичною сестрою перед застосуванням Кіпролісу, якщо у вас є будь-які з порушень, перерахованих нижче. Можливо, вам доведеться здати додаткові аналізи, щоб перевірити роботу серця, нирок і печінки.

- Проблеми із серцем, включаючи біль у грудях (стенокардія), серцевий напад, нерегулярне серцебиття, високий кров'яний тиск в анамнезі, або якщо ви коли-небудь приймали ліки для серця
- Проблеми з легенями, включаючи задишку в спокої або під час активних видів діяльності (задишка) в анамнезі
- Проблеми з нирками, включаючи ниркову недостатність або якщо ви коли-небудь проходили діаліз
- Проблеми з печінкою, включаючи гепатит, ожиріння печінки в анамнезі, або якщо вам коли-небудь говорили про порушення роботи вашої печінки
- Незвичайні кровотечі, зокрема кровотечі з утворенням синців, кровотечі у зв'язку з травмами, наприклад порізами, зупинка яких триває довше, ніж зазвичай, або внутрішні кровотечі, наприклад кашель із кров'ю, блювота кров'ю, дьогтеподібний кал або вкраплення яскраво-червоної крові в калі, а також мозковий крововилив, що може призвести до раптового оніміння або паралічу однієї сторони обличчя, ніг або рук, раптового сильного головного болю або погіршення зору, утруднення мови або ковтання. Це може свідчити про низьку кількість тромбоцитів (клітин, які допомагають крові згортатися)
- Анамнез венозного тромбозу
- Біль або набряк у носі або руці (що може бути симптомом утворення тромбів у глибоких венах ноги або руки), біль у грудях або задишка (що може бути симптомом тромбів у легенях)
- Будь-яке інше серйозне захворювання, що стало причиною вашої госпіталізації або медикаментозного лікування

Симптоми, на які потрібно звернути увагу

Ви повинні звернути увагу на певні симптоми, коли ви приймаєте Кіпроліс, щоб зменшити ризик виникнення будь-яких проблем. Кіпроліс може погіршити деякі симптоми або викликати серйозні побічні ефекти, які можуть бути смертельними, такі як проблеми із серцем, легенями, нирками, синдром лізису пухлини (ускладнення, небезпечне для життя, яке виникає в результаті розриву ракових клітин і викиду їх вмісту в кров), реакції на інфузію Кіпролісу, незвичайні синці або кровотечі (включаючи внутрішню кровотечу), тромби у венах, проблеми з печінкою, певні захворювання крові або неврологічне захворювання, відоме як СЗОЕ (синдром задньої оборотної енцефалопатії). Перегляньте розділ 4 «Симптоми, на які потрібно звернути увагу».

Повідомте лікаря, якщо ви коли-небудь мали або можете зараз мати інфекцію гепатиту В. Це є обов'язковою умовою, оскільки даний лікарський засіб може повторно активувати вірус гепатиту В. Лікар перевірить вас на наявність ознак цієї інфекції до, під час і через деякий час після лікування цим засобом. Негайно повідомте лікаря, якщо у вас посилюється втома, прослідковується пожовтіння шкіри чи білків очей.

У будь-який момент під час або після лікування негайно повідомте лікаря або медичну сестру, якщо у вас прослідковується: нечіткість, втрата зору або диплопія, утруднення мови, слабкість у руках або ногах, зміна вашої ходьби або проблеми з рівновагою, стійке оніміння, зниження або втрата чутливості, втрата пам'яті або сплутаність свідомості. Усі ці проблеми можуть бути симптомами серйозного й потенційно невиліковного захворювання мозку, відомого як прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ). Якщо у вас прослідковувалися ці

симптоми до лікування карфілзомібом, повідомте лікареві про будь-які зміни в цих проявах хвороби.

Поєднання Кіпролісу з іншими лікарськими засобами

Повідомте своєму лікареві, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або можете приймати будь-які інші лікарські засоби. Сюди входять будь-які засоби, які відпускаються без рецепта, наприклад вітаміни або препарати на основі трав.

Повідомте своєму лікарю або медичній сестрі, якщо ви приймаєте ліки, які використовуються для запобігання вагітності, такі як оральні контрацептиви або інші гормональні контрацептиви, оскільки вони можуть не підходити для застосування з Кіпролісом.

Вагітність і годування груддю

Для жінок, які приймають Кіпроліс

Не приймайте Кіпроліс, якщо ви вагітні, думаєте, що можете бути вагітні або плануєте вагітність. Оцінка ефекту від лікування Кіпролісом вагітних жінок не проводилась. Під час прийому Кіпролісу та протягом 30 днів після припинення лікування слід використовувати відповідний метод контрацепції для уникнення вагітності. Вам слід проконсультуватися зі своїм лікарем або медичною сестрою щодо відповідних методів контрацепції.

Якщо ви завагітніли під час курсу лікування Кіпролісом, негайно повідомте про це своєму лікареві або медичній сестрі.

Не приймайте Кіпроліс, якщо ви годуєте груддю. Невідомо, чи активні речовини Кіпролісу проникають у грудне молоко.

Існує припущення, що леналідомід може бути шкідливим для майбутньої дитини. Оскільки Кіпроліс призначають у поєднанні з леналідомідом, ви повинні дотримуватися Програми запобігання вагітності (див. інструкцію для медичного застосування леналідоміду, щоб отримати детальну інформацію про запобігання вагітності, та обговоріть це питання зі своїм лікарем, фармацевтом або медичною сестрою).

Для чоловіків, які приймають Кіпроліс

Під час прийому Кіпролісу та протягом 90 днів після припинення лікування слід використовувати презерватив, навіть якщо ваша партнерка вагітна.

Якщо ваша партнерка завагітніє, поки ви приймаєте Кіпроліс або протягом 90 днів після припинення лікування, негайно повідомте про це своєму лікареві або медичній сестрі.

Керування автотранспортом та іншими механізмами

Під час лікування Кіпролісом у вас можуть виникати такі симптоми, як втома, запаморочення, непритомність та/або падіння артеріального тиску. Це може погіршити вашу здатність керувати автомобілем або іншими механізмами. Не керуйте автомобілем або іншими механізмами, якщо у вас є ці симптоми.

Вміст натрію в засобі Кіпроліс

Цей засіб містить 37 мг натрію на флакон у 10 мг. Це еквівалентно 1,9 % від рекомендованої ВООЗ максимальної норми щоденного споживання натрію дорослими, що дорівнює 2 г.

Цей засіб містить 109 мг натрію на флакон у 30 мг. Це еквівалентно 5,5 % від рекомендованої ВООЗ максимальної норми щоденного споживання натрію дорослими, що дорівнює 2 г.

Цей засіб містить 216 мг натрію на флакон у 60 мг. Це еквівалентно 11 % від рекомендованої ВООЗ максимальної норми щоденного споживання натрію дорослими, що дорівнює 2 г.

Вміст циклодекстрину в засобі Кіпроліс

Цей засіб містить 500 мг циклодекстрину (бетадекса сульфобутилового ефіру натрію) на флакон у 10 мг. Це еквівалентно 88 мг/кг для дорослих вагою 70 кг.

Цей засіб містить 1500 мг циклодекстрину (бетадекса сульфобутилового ефіру натрію) на флакон у 30 мг. Це еквівалентно 88 мг/кг для дорослих вагою 70 кг.

Цей засіб містить 3000 мг циклодекстрину (бетадекса сульфобутилового ефіру натрію) на флакон у 60 мг. Це еквівалентно 88 мг/кг для дорослих вагою 70 кг.

3. Застосування засобу Кіпроліс

Кіпроліс повинен призначатися лікарем або медичною сестрою. Дозування буде розраховуватися на основі вашого зросту та ваги (площі поверхні тіла). Ваш лікар або медична сестра визначать необхідне дозування Кіпролісу.

Кіпроліс буде введено у вигляді інфузії у вену. Інфузія може тривати до 30 хвилин. Кіпроліс призначають 2 дні поспіль щотижня, протягом 3 тижнів, після чого призначається один тиждень перерви.

Цикл лікування становить 28 днів. Це означає, що Кіпроліс призначатиметься на 1-й, 2-й, 8-й, 9-й, 15-й і 16-й день кожного 28-денного циклу. Дозування на 8-й і 9-й день кожного циклу не призначатимуться, починаючи з 13-го циклу, якщо ви лікуєтесь Кіпролісом у поєднанні з леналідомідом і дексаметазоном.

Більшість пацієнтів проходять лікування до покращення свого стану або стабілізації симптомів захворювання. Однак лікування Кіпролісом також можна припинити, якщо у вас виникли неконтрольовані побічні ефекти.

Разом із Кіпролісом вам також призначатимуть леналідомід і дексаметазон, даратумумаб і дексаметазон або тільки дексаметазон. Вам також можуть призначати й інші лікарські засоби.

Передозування засобу Кіпроліс

Оскільки цей лікарський засіб призначає лікар або медична сестра, передозування є малоймовірним. Однак у разі передозування Кіпролісу ваш лікар буде спостерігати за проявами побічних ефектів.

У разі виникнення додаткових запитань щодо застосування лікарського засобу зверніться до свого лікаря або медичної сестри.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, цей засіб може спричиняти побічні ефекти, проте вони спостерігаються не в кожного пацієнта.

Симптоми, на які потрібно звернути увагу

Деякі побічні ефекти можуть бути справді серйозними. Якщо ви помітили будь-який із наступних симптомів, **негайно повідомте про це лікаря:**

- Біль у грудях, задишка або набряк ніг, що можуть бути симптомами серцевих захворювань
- Утруднене дихання, включаючи задишку в стані спокою або під час активних видів діяльності, або кашель (задишка), прискорене дихання, відчуття, що ви не можете вдихнути достатньо повітря, хрипи або кашель, які можуть бути ознаками легеневої токсичності
- Дуже високий кров'яний тиск, сильний біль у грудях, сильний головний біль, сплутаність свідомості, нечіткість зору, нудота та блювота або сильне занепокоєння, які можуть бути ознаками стану, відомого як гіпертонічний криз
- Задишка при повсякденній діяльності або в стані спокою, нерегулярне серцебиття, прискорений пульс, втома, запаморочення та непритомність, які можуть бути ознаками стану, відомого як легенева гіпертензія
- Опухлі щиколотки, стопи або руки, втрата апетиту, зменшення об'єму сечовипускання або відхилення в результатах аналізу крові, які можуть бути симптомами ниркової недостатності або інших ниркових захворювань
- Побічний ефект, що називається синдромом лізису пухлини, який може бути викликаний швидким розпадом пухлинних клітин і стати причиною нерегулярного серцебиття, ниркової недостатності або відхилень у результатах аналізу крові
- Лихоманка, озноб або тремтіння, біль у суглобах, біль у м'язах, почервоніння або набряк обличчя, губ, язика та/або горла, що може спричинити утруднення дихання або ковтання (набряк Квінке), слабкість, задишка, низький кров'яний тиск, непритомність, уповільнення серцевого ритму, відчуття здавлювання в грудях або біль у грудях можуть виникнути як реакція на інфузію
- Незвичайні синці або кровотечі у зв'язку з травмами, наприклад порізами, зупинка яких триває довше, ніж зазвичай, або внутрішні кровотечі, наприклад кашель із кров'ю, блювота кров'ю, дьогтеподібний кал або вкраплення яскраво-червоної крові в калі, а також мозковий крововилив, що може призвести до раптового оніміння або паралічу однієї сторони обличчя, ніг або рук, раптового сильного головного болю або погіршення зору, утруднення мови або ковтання
- Біль або набряк у носі або руці (що може бути симптомом утворення тромбів у глибоких венах ноги або руки), біль у грудях або задишка (що може бути симптомом тромбів у легенях)
- Пожовтіння шкіри та очей (жовтяниця), біль у животі або набряк, нудота або блювота, які можуть бути симптомами печінкових захворювань, включаючи печінкову недостатність. Якщо у вас коли-небудь була інфекція гепатиту В, лікування цим препаратом може призвести до її повторної активізації
- Кровотеча, синці, слабкість, сплутаність свідомості, лихоманка, нудота, блювота та діарея, а також гостра ниркова недостатність, які можуть бути ознаками захворювання крові, відомого як тромботична мікроангіопатія
- Головні болі, сплутаність свідомості, судоми (напади), втрата зору та високий кров'яний тиск (гіпертензія), які можуть бути симптомами неврологічного стану, відомого як синдром задньої оборотної енцефалопатії (СЗОЕ)

Інші можливі побічні ефекти

Дуже часті побічні ефекти (можуть зустрічатись частіше ніж в 1 випадку на 10 людей)

- Серйозна легенева інфекція (пневмонія)
- Інфекція дихальних шляхів
- Низький рівень тромбоцитів, що може викликати легкі синці або кровотечі (тромбоцитопенія)

- Низька кількість лейкоцитів, що може зменшити здатність вашого організму до боротьби з інфекцією та може стати причиною виникнення лихоманки
- Низька кількість еритроцитів (анемія), що може викликати втому та слабкість
- Зміни значень в аналізах крові (зниження рівня калію в крові, підвищення рівня креатиніну в крові)
- Зниження апетиту
- Порушення сну (безсоння)
- Головний біль
- Оніміння, поколювання або зниження чутливості в руках і/або ногах
- Запаморочення
- Високий артеріальний тиск (гіпертензія)
- Задишка
- Кашель
- Діарея
- Нудота
- Запор
- Блювання
- Біль у животі
- Біль у спині
- Біль у суглобах
- Біль у руках і ногах
- М'язові спазми
- Лихоманка
- Озноб
- набряк рук, ніг або щиколоток
- Відчуття слабкості
- Втома (слабкість)

Часті побічні ефекти (можуть зустрічатись із частотою до 1 випадку на 10 людей)

- Інфузійна реакція
- Серцева недостатність та інші серцеві захворювання, включаючи прискорене, сильне або нерегулярне серцебиття
- Серцевий напад
- Ниркові захворювання, включаючи ниркову недостатність
- Згустки крові у венах (тромбоз глибоких вен)
- Жар
- Згусток крові в легенях
- Рідина в легенях
- Хрипи
- Серйозна інфекція, включаючи інфекцію крові (сепсис)
- Легенева інфекція
- Печінкові захворювання, включаючи підвищення рівня печінкових ферментів у крові
- Симптоми, схожі на грип (грип)
- Реактивація вірусу вітряної віспи (оперізуючий лишай), що може викликати висипання на шкірі та біль (оперізуючий герпес)
- Інфекція сечовивідних шляхів (інфекція органів, які виводять сечу)
- Кашель, який може включати стискання в грудях або біль, закладеність носа (бронхіт)
- Біль у горлі
- Запалення носа та горла
- Нежить, закладеність носа або чхання
- Вірусна інфекція
- Шлункова й кишкова інфекції (гастроентерит)
- Шлункова й кишкова кровотечі

- Зміни в аналізах крові (зниження рівня натрію, магнію, білка, кальцію або фосфату в крові, підвищення рівня кальцію, сечової кислоти, калію, білірубіну, С-реактивного білка або цукру)
- Дегідратація
- Неспокій
- Сплутаність свідомості
- Нечіткість зору
- Катаракта
- Низький артеріальний тиск (гіпотензія)
- Носова кровотеча
- Зміна голосу або захриплість
- Розлад травлення
- Зубний біль
- Висипання
- Біль у кістках, біль у м'язах, біль у грудях
- М'язова слабкість
- М'язові болі
- Свербіж шкіри
- Почервоніння шкіри
- Підвищене потовиділення
- Біль
- Біль, набряк, свербіж або дискомфорт у місці венозної ін'єкції
- Дзвін у вухах (тинітус)
- Загальне нездужання або відчуття дискомфорту

Нечасті побічні ефекти (можуть зустрічатись із частотою до 1 випадку на 100 людей)

- Легенева кровотеча
- Запалення товстої кишки, викликане бактерією *Clostridium difficile*
- Алергічна реакція на Кіпроліс
- Функціональна недостатність багатьох органів
- Зменшення припливу крові до серця
- Мозковий крововилив
- Інсульт
- Утруднене дихання, прискорене дихання та/або легке посиніння кінчиків пальців і губ (гострий респіраторний дистрес-синдром)
- Набряк слизової оболонки серця (перикардит); симптоми включають біль за грудиною, який іноді поширюється на шию та плечі й супроводжується лихоманкою
- Накопичення рідини в оболонці серця (перикардальний випіт); симптоми включають біль у грудях або тиск і задишку
- Блокування відтоку жовчі з печінки (холестаза), що може викликати свербіж, пожовтіння шкіри, сильне потемніння сечі та дуже блідий кал
- Перфорація травної системи
- Цитомегаловірусна інфекція
- Повторна активізація інфекції гепатиту В (вірусне запалення печінки)
- Запалення підшлункової залози

Повідомлення про побічні ефекти

У разі появи побічних ефектів зверніться до свого лікаря, фармацевта або медичної сестри. Це стосується також будь-яких можливих побічних ефектів, не перелічених у цій інструкції. Ви також можете повідомляти про побічні ефекти напряму (детальну інформацію див. нижче). Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти зібрати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

Polska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

5. Зберігання засобу Кіпроліс

Лікарський засіб Кіпроліс буде зберігатися в аптеці.

Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному й непомітному для дітей місці.

Не використовуйте Кіпроліс після закінчення терміну придатності, зазначеного на флаконі та картонній коробці. Термін придатності спливає останнього дня зазначеного місяця.

Зберігайте в холодильнику (2–8 °C).

Не заморожувати.

Для захисту від світла зберігайте в первісній упаковці.

Розчин лікарського засобу повинен бути прозорим, безбарвним або жовтуватого кольору. Його не слід вводити, якщо спостерігається зміна кольору або поява твердих часточок.

Засіб Кіпроліс призначений виключно для разового використання. Будь-які невикористані залишки препарату або відпрацьовані матеріали мають бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

6. Вміст пакування та інша інформація

Вміст засобу Кіпроліс

- Діючою речовиною є карфілзоміб. Кожен флакон містить 10 мг, 30 мг або 60 мг карфілзомібу. 1 мл розчину містить 2 мг карфілзомібу.
- Допоміжні речовини: бетадекс сульфобутиловий ефір натрію, безводна лимонна кислота (E330) і натрію гідроксид (див. розділ 2 «Вміст натрію в засобі Кіпроліс»).

Вигляд засобу Кіпроліс і вміст упаковки

Лікарський засіб Кіпроліс поставляється у скляному флаконі у вигляді порошку, колір якого варіюється від білого до бежевого, для приготування розчину для інфузій, який перед застосуванням відновлюють (розчиняють). Відновлений розчин являє собою прозорий безбарвний або жовтуватий розчин.

Кожне пакування вміщує один флакон.

Власник реєстраційного посвідчення та виробник

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Нідерланди

Власник реєстраційного посвідчення

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

Виробник

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

Виробник

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Бельгія

Для отримання будь-якої інформації щодо лікарського засобу звертайтеся до місцевого представника власника реєстраційного посвідчення.

Polska

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

Дата останнього перегляду цієї інструкції – квітень 2021 р.

Інші джерела інформації

Докладна інформація щодо цього лікарського засобу доступна на сайті Європейської агенції з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>.

Ця інструкція доступна всіма мовами ЄС / ЄЕЗ на веб-сайті Європейської агенції з лікарських засобів.

Наведена нижче інформація призначена лише для фахівців із надання медичних послуг

Інструкція з відновлення та приготування порошку Кіпроліс для розчину для внутрішньовенних інфузій

Карфілзоміб є цитотоксичною речовиною. Тому під час роботи з Кіпролісом і в ході його приготування слід бути обережними. Рекомендується використовувати рукавички та інші захисні засоби.

Флакони засобу Кіпроліс не містять антимікробних консервантів і призначені лише для одноразового використання. Необхідно дотримуватися правил асептики.

Відновлений розчин містить карфілзоміб у концентрації 2 мг/мл. Перед відновленням препарату прочитайте повний текст інструкції:

1. Обчисліть необхідне дозування (мг/м²) та кількість флаконів засобу Кіпроліс, беручи за основу ППТ (площу поверхні тіла) пацієнта. Для пацієнтів із ППТ більше ніж 2,2 м² дозування вираховується за допомогою показника ППТ у 2,2 м², що береться за основу. У разі зміни ваги на $\leq 20\%$ коригувати дозування не потрібно.
2. Дістаньте флакон із холодильника безпосередньо перед використанням.
3. Використовуйте лише голку калібру 21 або більше (голка із зовнішнім діаметром 0,8 мм або менше) для асептичного відновлення кожного флакона, повільно вводячи 5 мл (для флакона 10 мг), 15 мл (для флакона 30 мг) або 29 мл (для флакона 60 мг) стерильної води для ін'єкцій через пробку та направляючи розчин на **ВНУТРІШНЮ СТІНКУ ФЛАКОНА**, щоб мінімізувати піноутворення.
4. Обережно обертайте та/або перевертайте флакон протягом приблизно 1 хвилини або до повного розчинення. **НЕ СТРУШУВАТИ**. Якщо утворюється піна, дайте розчину відстоятися у флаконі, доки не спаде піна (приблизно 5 хвилин) і розчин не стане прозорим.
5. Огляньте розчин на наявність твердих часточок і зміну кольору перед застосуванням. Розчин лікарського засобу повинен бути прозорим, безбарвним або жовтуватого кольору. Його не слід вводити, якщо спостерігається зміна кольору або поява твердих часточок.
6. Утилізуйте невикористану частину засобу, що залишилася у флаконі.
7. Кіпроліс можна вводити безпосередньо шляхом внутрішньовенної інфузії або за допомогою пакета для внутрішньовенного вливання. Не можна вводити внутрішньовенно струминно або болусно.
8. Під час введення за допомогою пакета для внутрішньовенного вливання використовуйте лише голку калібру 21 або більше (голка із зовнішнім діаметром 0,8 мм або менше), щоб вилучити розраховану дозу з флакона та розвести в 50 або 100 мл вмісту пакета для внутрішньовенного вливання, що містить 5%-й розчин глюкози для ін'єкцій.

З мікробіологічної точки зору, препарат слід використовувати негайно. Якщо розчин не був використаний одразу після приготування, відповідальність за дотримання терміну й умов зберігання перед використанням покладається на споживача, при цьому час зберігання не має перевищувати 24 години при температурі 2–8 °С.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

ДОДАТОК IV

**НАУКОВІ ВИСНОВКИ ТА ПІДСТАВИ ДЛЯ ЗМІНИ ПОЛОЖЕНЬ
РЕЄСТРАЦІЙНОГО(-ИХ) ПОСВІДЧЕННЯ(-Ь)**

Наукові висновки

Беручи до уваги Звіт про оцінку КОРФ (Комітету з оцінки ризиків у фармаконагляді) щодо РОЗБ (регулярно оновлюваних звітів із безпеки) для карфілзомібу, наукові висновки КЛЗЛ (Комітету з питань лікарських засобів для використання людиною) є наступними.

Після оцінки наявних даних про брадикардію з клінічних досліджень, літературних джерел, спонтанних повідомлень, включаючи 2 випадки, коли дійсно прослідковувалися тісний часовий зв'язок із введенням препарату (протягом 1 дня або менше після останньої інфузії карфілзомібу) та супутні симптоми, які вказують на можливу інфузійну реакцію (при цьому в одному з випадків прослідковувалось відновлення небажаної реакції при повторному призначенні препарату), і з огляду на вірогідний механізм дії, КОРФ дійшов висновку, що причинно-наслідковий зв'язок між карфілзомібом і брадикардією як симптомом реакції, пов'язаної з інфузією, є цілком можливим. Таким чином, було вирішено оновити розділ 4.4 ЗХЛЗ (загальної характеристики лікарського засобу) шляхом додавання попередження про брадикардію як симптом реакції, пов'язаної з інфузією. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу відповідно також підлягає оновленню.

Після оцінки наявних даних про шлуночкову тахікардію з клінічних досліджень, літературних джерел, спонтанних повідомлень, включаючи 2 випадки з тісним часовим зв'язком, а також з огляду на вірогідний механізм дії, КОРФ вважає, що не можна виключати наявність причинно-наслідкового зв'язку між карфілзомібом і виникненням шлуночкової тахікардії. Таким чином, було вирішено оновити ЗХЛЗ у розділі 4.4 шляхом додавання попередження щодо повідомлень про шлуночкову тахікардію від пацієнтів, які отримували карфілзоміб, а в розділі 4.8 додати повідомлення про шлуночкову тахікардію як нечастий побічний ефект.

Після оцінки наявних даних із сукупного огляду подовження інтервалу QT, що відображає вихідний розподіл розглянутих серйозних подій (із загальної кількості у 39 серйозних подій, із яких: спонтанні (n = 17), РМ NIS (n = 12), подані в літературних джерелах (n = 6), очікувані (n = 2), виявлені в ході клінічних випробувань, що спонсорувалися власником реєстраційного посвідчення (n = 1), та клінічних випробувань, які не спонсорувалися власником реєстраційного посвідчення (n = 1)), було вирішено оновити розділ 4.4, щоб відобразити подовження інтервалу QT також у постмаркетинговий період на додаток до існуючих положень про відповідні повідомлення, наявні лише в клінічних дослідженнях.

Після оцінки наявних даних клінічних випробувань, спонтанних повідомлень, включаючи 10 випадків із тісним часовим зв'язком, відновленням небажаної реакції при повторному призначенні препарату та пробою зі скасуванням препарату, а також потенційним класовим ефектом, КОРФ установив причинно-наслідковий зв'язок між карфілзомібом і гострим панкреатитом. Доповідач КОРФ дійшов висновку, що необхідно оновити розділ 4.8 ЗХЛЗ шляхом додавання інформації про можливість загострення панкреатиту, що не є частим побічним ефектом. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу відповідно також підлягає оновленню.

КЛЗЛ погоджується з науковими висновками, зробленими КОРФ.

Підстави для зміни положень реєстраційного(-их) посвідчення(-ь)

На основі наукових висновків щодо карфілзомібу КЛЗЛ вважає, що співвідношення користі й ризику від лікарського(-их) засобу(-ів), що містить(-ять) карфілзоміб, залишається незмінним з урахуванням запропонованих змін до інформації про препарат.

КЛЗЛ рекомендує змінити положення реєстраційного(-их) посвідчення(-ь).