

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kyprolis 10 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kyprolis 30 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kyprolis 60 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kyprolis 10 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kull kunjett fih 10 mg ta' carfilzomib.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull kunjett fih 37 mg ta' sodium.

Kull kunjett fih 500 mg ta' cyclodextrin (betadex sulfobutyl ether sodium).

Kyprolis 30 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kull kunjett fih 30 mg ta' carfilzomib.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull kunjett fih 109 mg ta' sodium.

Kull kunjett fih 1,500 mg ta' cyclodextrin (betadex sulfobutyl ether sodium).

Kyprolis 60 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kull kunjett fih 60 mg ta' carfilzomib.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull kunjett fih 216 mg ta' sodium.

Kull kunjett fih 3,000 mg ta' cyclodextrin (betadex sulfobutyl ether sodium).

Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL ta' soluzzjoni ikun fih 2 mg ta' carfilzomib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab lijoofilizzat abjad għal abjad fil-griż.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kyprolis flimkien ma' daratumumab u dexamethasone, ma' lenalidomide u dexamethasone jew ma' dexamethasone waħdu huwa indikat għat-ttrattament ta' pazjenti adulti b'mijeloma multipla li rċevew tal-anqas terapija waħda preċedenti (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-ttrattament b'Kyprolis għandu jkun issorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapija kontra l-kanċer.

Pozoloġija

Id-doża hija kkalkulata bl-użu tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA - *body surface area*) tal-pazjent fil-linja bażi. Pazjenti b'BSA ta' aktar minn 2.2 m² għandhom jirċievu doża bbażata fuq BSA ta' 2.2 m². Mhux meħtieġa aġġustamenti fid-doża għal bidliet fil-piż ta' 20% jew inqas.

Kyprolis flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone

Meta kkombinat ma' lenalidomide u dexamethasone, Kyprolis jingħata ġol-vini bħala infużjoni ta' 10 minuti, fuq jumejn konsekuttivi, kull ġimgħa għal tliet ġimgħat (jiem 1, 2, 8, 9, 15, u 16), segwit minn perjodu ta' mistrieħ ta' 12-il jum (jiem 17 sa 28) kif muri f'tabella 1. Kull perjodu ta' 28 jum huwa meġus bħala ċiklu ta' trattament wiehed.

Kyprolis jingħata b'doża tal-bidu ta' 20 mg/m² (doża massima ta' 44 mg) f'ċiklu 1 fil-jiem 1 u 2. Jekk tiġi tollerata, id-doża għandha tiġi miżjuda f'jum 8 taċ-ċiklu 1 għal 27 mg/m² (doża massima ta' 60 mg). Minn ċiklu 13 'il quddiem, id-doži ta' jum 8 u 9 ta' Kyprolis jithallew barra.

It-trattament jista' jitkompla sakemm isseħħ progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

It-trattament b'Kyprolis flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone għal iżjed minn 18-il ċiklu għandu jkun ibbażat fuq valutazzjoni tar-riskji u l-benefiċċji għall-individwu, peress li d-*data* fuq it-tolleranza u t-tossiċità ta' carfilzomib wara 18-il ċiklu hija limitata (ara sezzjoni 5.1).

Flimkien ma' Kyprolis, lenalidomide jingħata bħala 25 mg mill-ħalq fil-jiem 1-21 u dexamethasone jingħata bħala 40 mg mill-ħalq jew ġol-vini fil-jiem 1, 8, 15, u 22 taċ-ċikli ta' 28 jum. Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis xieraq fid-doża għad-doża tal-bidu ta' lenalidomide skont ir-rakkomandazzjonijiet fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott kurrenti ta' lenalidomide, pereżempju għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi fil-linja bażi. Dexamethasone għandu jingħata 30 minuta sa 4 sigħat qabel Kyprolis.

Tabella 1. Kyprolis flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone

	Ċiklu 1											
	Ġimgħa 1			Ġimgħa 2			Ġimgħa 3			Ġimgħa 4		
	Jum 1	Jum 2	Jiem 3-7	Jum 8	Jum 9	Jiem 10-14	Jum 15	Jum 16	Jiem 17-21	Jum 22	Jiem 23-28	
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Dexamethasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomide	25 mg kuljum										-	-
	Ċikli 2-12											
	Ġimgħa 1			Ġimgħa 2			Ġimgħa 3			Ġimgħa 4		
	Jum 1	Jum 2	Jiem 3-7	Jum 8	Jum 9	Jiem 10-14	Jum 15	Jum 16	Jiem 17-21	Jum 22	Jiem 23-28	
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Dexamethasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomide	25 mg kuljum										-	-

	Ċikli 13 f'										
	Ġimgha 1			Ġimgha 2			Ġimgha 3			Ġimgha 4	
	Jum 1	Jum 2	Jiem 3-7	Jum 8	Jum 9	Jiem 10-14	Jum 15	Jum 16	Jiem 17-21	Jum 22	Jiem 23-28
Kyprolis (mg/m²)^a	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexamethasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomide	25 mg kuljum									-	-

^a. Il-hin tal-infuzjoni huwa 10 minuti u jibqa' kostanti matul il-kors

Kyprolis flimkien ma' dexamethasone

Meta kkombinat ma' dexamethasone, Kyprolis jingħata ġol-vini bħala infużjoni ta' 30 minuta fuq jumejn konsekuttivi, kull ġimgha għal tliet ġimghat (jiem 1, 2, 8, 9, 15, u 16) segwit minn perjodu ta' mistrieħ ta' 12-il jum (jiem 17 sa 28) kif muri f'tabella 2. Kull perjodu ta' 28 jum huwa meqjus bħala ċiklu ta' trattament wieħed.

Kyprolis jingħata b'doża tal-bidu ta' 20 mg/m² (doża massima ta' 44 mg) f'ċiklu 1 f'jiem 1 u 2. Jekk tiġi ttollerata, id-doża għandha tiġi miżjuda f'jum 8 ta' ċiklu 1 għal 56 mg/m² (doża massima 123 mg).

It-trattament jista' jitkompla sakemm isseħħ progressjoni tal-marda jew tossicità mhux aċċettabbli.

Meta Kyprolis jiġi kkombinat ma' dexamethasone waħdu, dexamethasone jingħata bħala 20 mg mill-ħalq jew ġol-vini f'jiem 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, u 23 taċ-ċikli ta' 28 jum. Dexamethasone għandu jingħata 30 minutes sa 4 sigħat qabel Kyprolis.

Tabella 2. Kyprolis flimkien ma' dexamethasone waħdu

	Ċiklu 1											
	Ġimgha 1			Ġimgha 2			Ġimgha 3			Ġimgha 4		
	Jum 1	Jum 2	Jiem 3-7	Jum 8	Jum 9	Jiem 10-14	Jum 15	Jum 16	Jiem 17-21	Jum 22	Jum 23	Jiem 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ċiklu 2 u ċ-ċikli sussegwenti kollha											
	Ġimgha 1			Ġimgha 2			Ġimgha 3			Ġimgha 4		
	Jum 1	Jum 2	Jiem 3-7	Jum 8	Jum 9	Jiem 10-14	Jum 15	Jum 16	Jiem 17-21	Jum 22	Jum 23	Jiem 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a. Il-hin tal-infuzjoni huwa 30 minuta u jibqa' kostanti matul il-kors

Kyprolis flimkien ma' daratumumab u dexamethasone

Meta kkombinat ma' daratumumab u dexamethasone, Kyprolis jingħata ġol-vini bħala infużjoni ta' 30 minuta fuq jumejn konsekuttivi, kull ġimgha għal tliet ġimghat (jiem 1, 2, 8, 9, 15, u 16), segwit minn perjodu ta' mistrieħ ta' 12-il jum (jiem 17 sa 28) kif muri fit-tabella 3. Kull perjodu ta' 28 jum huwa meqjus bħala ċiklu ta' trattament wieħed.

Kyprolis jingħata b'doża tal-bidu ta' 20 mg/m² (doża massima ta' 44 mg) f'ċiklu 1 f'jiem 1 u 2. Jekk tiġi tollerata, id-doża għandha tiġi miżjuda f'jum 8 ta' ċiklu 1 għal 56 mg/m² (doża massima ta' 123 mg).

It-trattament jista' jitkompla sakemm isseħħ progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Dexamethasone jingħata bħala 20 mg mill-ħalq jew ġol-vini fil-jiem 1, 2, 8, 9, 15 u 16 u 40 mg mill-ħalq jew ġol-vini f'jum 22 ta' kull ċiklu ta' 28 jum. Għal pazjenti li għandhom > 75 sena, agħti 20 mg ta' dexamethasone mill-ħalq jew ġol-vini kull ġimgħa wara l-ewwel ġimgħa. Dexamethasone għandu jingħata 30 minuta sa 4 sigħat qabel Kyprolis.

Daratumumab jista' jingħata ġol-vini jew taħt il-ġilda.

Jekk jingħata ġol-vini, daratumumab jingħata f'doża ta' 16 mg/kg tal-piż attwali tal-ġisem; b'doża maqsuma ta' 8 mg/kg f'ċiklu 1 fil-jiem 1 u 2. Wara dan, daratumumab jingħata bħala 16 mg/kg darba fil-ġimgħa fil-jiem 8, 15 u 22 ta' ċiklu 1 u fil-jiem 1, 8, 15 u 22 ta' ċiklu 2, imbagħad kull ġimgħa għal 4 ċikli (ċikli 3 sa 6) u mbagħad kull 4 ġimgħat għaċ-ċikli li jifdal jew sakemm isseħħ progressjoni tal-marda.

Inkella, daratumumab jista' jingħata taħt il-ġilda f'doża ta' 1,800 mg fil-jiem 1, 8, 15 u 22 ta' ċiklu 1 u fil-jiem 1, 8, 15 u 22 ta' ċiklu 2, imbagħad kull ġimgħa għal 4 ċikli (ċikli 3 sa 6) u mbagħad kull 4 ġimgħat għaċ-ċikli li jifdal jew sakemm isseħħ progressjoni tal-marda.

Irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' daratumumab għal informazzjoni addizzjonali rigward l-użu tal-formulazzjoni għal użu taħt il-ġilda.

Fil-jiem meta tingħata aktar minn waħda minn dawn il-medicini, l-ordni ta' għoti rakkomandata hija kif ġej: dexamethasone, medicini ta' qabel l-infużjoni għal daratumumab (ara s-sezzjoni *Prodotti medicinali li jingħataw fl-istess waqt*), carfilzomib, daratumumab, u medicini ta' wara l-infużjoni għal daratumumab (ara s-sezzjoni *Prodotti medicinali li jingħataw fl-istess waqt*).

Irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' daratumumab u dexamethasone għal dettalji addizzjonali dwar l-għoti.

Tabella 3. Kyprolis flimkien ma' dexamethasone u daratumumab

	Ċiklu 1											
	Ġimgħa 1			Ġimgħa 2			Ġimgħa 3			Ġimgħa 4		
	Jum 1	Jum 2	Jiem 3-7	Jum 8	Jum 9	Jiem 10-14	Jum 15	Jum 16	Jiem 17-21	Jum 22	Jum 23	Jiem 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (Ġol-vini JEW Taħt il-ġilda)												
Għoti ġol-vini (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Għoti taħt il-ġilda (mg)	1,800	-	-	1,800	-	-	1,800	-	-	1,800	-	-

	Ċiklu 2											
	Ġimgha 1			Ġimgha 2			Ġimgha 3			Ġimgha 4		
	Jum 1	Jum 2	Jiem 3-7	Jum 8	Jum 9	Jiem 10-14	Jum 15	Jum 16	Jiem 17-21	Jum 22	Jum 23	Jiem 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (Ġol-vini JEW Taht il-ġilda)												
Ghoti ġol-vini (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Ghoti taht il-ġilda (mg)	1,800	-	-	1,800	-	-	1,800	-	-	1,800	-	-
	Ċikli 3-6											
	Ġimgha 1			Ġimgha 2			Ġimgha 3			Ġimgha 4		
	Jum 1	Jum 2	Jiem 3-7	Jum 8	Jum 9	Jiem 10-14	Jum 15	Jum 16	Jiem 17-21	Jum 22	Jum 23	Jiem 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (Ġol-vini JEW Taht il-ġilda)												
Ghoti ġol-vini (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
Ghoti taht il-ġilda (mg)	1,800	-	-	-	-	-	1,800	-	-	-	-	-
	Ċikli 7 u ċ-ċikli sussegwenti kollha											
	Ġimgha 1			Ġimgha 2			Ġimgha 3			Ġimgha 4		
	Jum 1	Jum 2	Jiem 3-7	Jum 8	Jum 9	Jiem 10-14	Jum 15	Jum 16	Jiem 17-21	Jum 22	Jum 23	Jiem 24-28
Kyprolis (mg/m²)^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (Ġol-vini JEW Taht il-ġilda)												
Ghoti ġol-vini (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ghoti taht il-ġilda (mg)	1,800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a. Il-hin tal-infuzżjoni huwa 30 minuta u jibqa' kostanti matul il-kors

^b. Għal pazjenti li għandhom > 75 sena, dexamethasone jingħata bħala 20 mg mill-ħalq jew ġol-vini kull ġimgha wara l-ewwel ġimgha.

Prodotti medicinali li jingħataw fl-istess waqt

Profilassi antivirali għandha tiġi kkunsidrata għal pazjenti ttrattati b'Kyprolis sabiex jitnaqqas ir-riskju tar-riattivazzjoni tal-herpes zoster (ara sezzjoni 4.8).

Tromboprofilassi hija rakkomandata għal pazjenti ttrattati b'Kyprolis flimkien ma' daratumumab u dexamethasone, ma' lenalidomide u dexamethasone, jew ma' dexamethasone waħdu u għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni tar-riskji sottostanti u l-istat kliniku tal-pazjent. Għal prodotti medicinali oħra li jingħataw fl-istess waqt li jistgħu jkunu meħtieġa, bħall-użu ta' profilassi antaċida, irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott kurrenti ta' lenalidomide u dexamethasone.

F'pazjenti li qed jiġu ttrattati b'Kyprolis flimkien ma' daratumumab u dexamethasone, għandhom jinghataw mediċini ta' qabel l-infużjoni biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni b'daratumumab.

Irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' daratumumab għal dettalji addizzjonali dwar mediċini li jinghataw fl-istess waqt inklużi mediċini ta' qabel u ta' wara l-infużjoni.

Idratazzjoni, monitoraġġ tal-fluwidi u l-elettroliti

Idratazzjoni xierqa hija meħtieġa qabel l-għoti tad-doża f'ċiklu 1, b'mod speċjali f'pazjenti li huma f'riskju għoli ta' sindrome ta' lisi tat-tumur jew tossiċità tal-kliewi. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu mmonitorjati għal evidenza ta' volum eċċessiv u r-rekwiżiti tal-fluwidi għandhom ikunu adattati għall-ħtiġijiet individwali tal-pazjent. Il-volum totali tal-fluwidi jista' jiġi aġġustat skont kif indikat klinikament f'pazjenti b'insuffiċjenza kardijaka fil-linja bażi jew li huma f'riskju ta' insuffiċjenza kardijaka (ara sezzjoni 4.4).

L-idratazzjoni rakkomandata tinkludi kemm fluwidi orali (30 mL/kg/jum għal 48 siegħa qabel jum 1 ta' ċiklu 1) kif ukoll fluwidi ġol-vini (250 mL sa 500 mL ta' fluwidu ġol-vini xieraq qabel kull doża f'ċiklu 1). Aġti 250 mL sa 500 mL addizzjonali ta' fluwidi ġol-vini skont kif meħtieġ wara l-għoti ta' Kyprolis f'ċiklu 1. L-idratazzjoni orali u/jew ġol-vini, għandha titkompla, skont kif meħtieġ, fiċ-ċikli sussegwenti.

Meta jinghata flimkien ma' daratumumab ġol-vini, idratazzjoni orali u/jew ġol-vini mhijiex meħtieġa f'jiem meta jinghata daratumumab ġol-vini.

Il-livelli tal-potassium fis-serum għandhom ikunu mmonitorjati kull xahar, jew aktar spiss, matul it-trattament b'Kyprolis kif indikat klinikament u se jkun jiddependu mil-livelli ta' potassium mkejla qabel il-bidu tat-trattament, it-terapija użata fl-istess waqt, (eż. prodotti mediċinali magħrufa li jżidu r-riskju ta' ipokalimja) u komorbidityet relatati.

Modifiki rakkomandati fid-doża

Id-dożaġġ għandu jkun modifikat abbażi tat-tossiċità ta' Kyprolis. L-azzjonijiet u l-modifiki fid-doża rakkomandati huma ppreżentati fit-tabella 4. Tnaqqis fil-livell tad-doża huwa ppreżentat f'tabella 5.

Tabella 4. Modifiki fid-doża matul it-trattament b'Kyprolis

Tossiċità ematoloġika	Azzjoni rakkomandata
<ul style="list-style-type: none"> Għadd assolut ta' newtrofili < $0.5 \times 10^9/L$ (ara sezzjoni 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Waqf id-doża <ul style="list-style-type: none"> Jekk jirkupra għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$, kompli bl-istess livell ta' doża Għal tnaqqis sussegwenti għal < $0.5 \times 10^9/L$, segwi l-istess rakkomandazzjonijiet ta' hawn fuq u kkunsidra tnaqqis ta' livell tad-doża wiehed meta terġa' tibda Kyprolis^a
<ul style="list-style-type: none"> Newtopenija bid-deni Għadd assolut ta' newtrofili < $0.5 \times 10^9/L$ u temperatura orali > $38.5^\circ C$ jew żewġ riżultati konsekuttivi ta' > $38.0^\circ C$ għal saġhtejn 	<ul style="list-style-type: none"> Waqf id-doża Jekk l-għadd assolut ta' newtrofili jerġa' lura għal-livell tal-linja bażi u d-deni jgħaddi, ibda mill-ġdid bl-istess livell tad-doża
<ul style="list-style-type: none"> Għadd ta' plejtlits < $10 \times 10^9/L$ jew evidenza ta' fsada b'tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Waqf id-doża <ul style="list-style-type: none"> Jekk jirkupra għal $\geq 10 \times 10^9/L$ u/jew il-fsada tiġi kkontrollata, kompli bl-istess livell tad-doża Għal tnaqqis sussegwenti għal < $10 \times 10^9/L$, segwi l-istess rakkomandazzjonijiet bħal hawn fuq u kkunsidra tnaqqis ta' livell tad-doża wiehed meta terġa' tibda Kyprolis^a

Tossiċità mhux ematoloġika (tal-kliwi)	Azzjoni rakkomandata
<ul style="list-style-type: none"> Il-krejinina fis-serum ugwali għal jew aktar minn $2 \times$ il-livell fil-linja bażi; jew It-tneħħija tal-krejinina hija < 15 mL/min (jew it-tneħħija tal-krejinina tonqos għal $\leq 50\%$ tal-linja bażi) jew tkun meħtieġa dijaliżi (ara sezzjoni 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Waqqaf id-doża u kompli bil-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi (krejinina fis-serum jew tneħħija tal-krejinina) <ul style="list-style-type: none"> Kyprolis għandu jerga' jinbeda meta l-funzjoni tal-kliwi tkun irkuprat għal 25% tal-linja bażi; ikkunsidra bidu mill-ġdid bi tnaqqis ta' livell tad-doża wiehed^a Għal pazjenti fuq dijaliżi li jkunu qed jingħataw Kyprolis, id-doża għandha tingħata wara l-proċedura tad-dijaliżi
Tossiċità mhux ematoloġika oħra	Azzjoni rakkomandata
<ul style="list-style-type: none"> It-tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' grad 3 jew 4 l-oħrajn kollha (ara sezzjoni 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Waqqaf sakemm tgħaddi jew terġa' lura għal-linja bażi Ikkunsidra bidu mill-ġdid tat-treatment skedat li jmiss bi tnaqqis ta' livell tad-doża wiehed^a

^a. Ara tabella 5 għal tnaqqis fil-livell tad-doża

Tabella 5. Tnaqqis fil-livell tad-doża għal Kyprolis

Kors	Doża ta' Kyprolis	L-ewwel tnaqqis fid-doża ta' Kyprolis	It-tieni tnaqqis fid-doża ta' Kyprolis	It-tielet tnaqqis fid-doża ta' Kyprolis
Kyprolis, lenalidomide, u dexamethasone	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^a	—
Kyprolis u dexamethasone	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a
Kyprolis, daratumumab, u dexamethasone	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

Nota: Il-hinijiet tal-infużjoni ta' Kyprolis jibqgħu ma jinbidlux waqt tnaqqis fid-doża

^a. Jekk is-sintomi ma jgħaddux, waqqaf it-treatment bi Kyprolis

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliwi ġew irregistrati fl-istudji ta' Kyprolis flimkien ma' dexamethasone, iżda kienu esklużi mill-istudji ta' Kyprolis flimkien ma' lenalidomide. Għalhekk, hemm *data* limitata għal Kyprolis flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina (CrCL < 50 mL/min). Tnaqqis xieraq fid-doża għad-doża tal-bidu ta' lenalidomide f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi fil-linja bażi għandu jkun ikkunsidrat skont ir-rakkomandazzjonijiet fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' lenalidomide.

Abbażi ta' *data* farmakokinetika disponibbli l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu għal Kyprolis ma huwa rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi fil-linja bażi hafif, moderat jew sever jew pazjenti fuq dijaliżi kronika (ara sezzjoni 5.2). Madankollu, fi studji kliniċi ta' fażi 3, l-inkidenza ta' avvenimenti avversi ta' insuffiċjenza akuta fil-kliwi kienet oġhla f'pazjenti bi tneħħija aktar baxxa ta' krejinina fil-linja bażi milli fost pazjenti bi tneħħija oġhla ta' krejinina fil-linja bażi.

Il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi evalwata fil-bidu tat-treatment u mmonitorjata mill-inqas kull xahar jew b'konformità ma' linji gwida ta' Prattika klinika aċċettati, b' mod partikolari f'pazjenti bi tneħħija aktar baxxa ta' krejinina fil-linja bażi (CrCL < 30 mL/min). Għandhom isiru modifikazzjonijiet xierqa fid-doża abbażi tat-tossiċità (ara tabella 4). Hemm *data* limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà dwar pazjenti bi tneħħija tal-krejinina fil-linja bażi ta' < 30 mL/min.

Peress li ma ġietx studjata t-tneħħija permezz tad-dijaliżi tal-koncentrazzjonijiet ta' Kyprolis, il-prodott mediċinali għandu jingħata wara l-proċedura tad-dijaliżi.

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied kienu esklużi minn studji dwar Kyprolis flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone jew ma' dexamethasone waħdu.

Il-farmakokinetika ta' Kyprolis ma' gietx evalwata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied. Mhux rakkomandat agġustament fid-doża tal-bidu f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied abbażi ta' *data* farmakokinetika disponibbli. Madankollu, fl-individwi kienet irrappurtata inċidenza oġhla ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied, avvenimenti avversi ta' \geq grad 3 u avvenimenti avversi serji f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied fil-linja bażi meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). L-enzimi tal-fwied u l-bilirubina għandhom ikunu evalwati fil-bidu tat-trattament u mmonitorjati kull xahar matul it-trattament b'carfilzomib, irrISPettivament mill-valuri tal-linja bażi, u għandhom isiru modifikazzjonijiet xierqa fid-doża abbażi tat-tossicità (ara tabella 4). Għandha tingħata attenzjoni speċjali lill-pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-fwied peress li hemm *data* limitata hafna dwar l-effikaċja u s-sigurtà f'din il-popolazzjoni.

Pazjenti anzjani

B'mod globali, l-inċidenza fl-individwi ta' ċerti avvenimenti avversi (li jinkludu insuffiċjenza kardijaka) fi studji kliniċi kienet oġhla għal pazjenti li kellhom ≥ 75 sena meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom < 75 sena (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kyprolis f'pazjenti pedjatriċi għandhom ma' gewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Kyprolis għandu jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini. Id-doża ta' 20/27 mg/m² tingħata fuq firxa ta' 10 minuti. Id-doża ta' 20/56 mg/m² għandha tingħata fuq firxa ta' 30 minuta.

Kyprolis m'għandux jingħata bħala injezzjoni ta' malajr jew bolus fil-vini.

Il-pajp tal-għoti ġol-vini għandu jinħasel b'soluzzjoni normali ta' sodium chloride jew b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 5% glucose immedjatament qabel u wara l-għoti ta' Kyprolis.

Thallatx Kyprolis u tagħtihx bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Nisa li qed ireddgħu (ara sezzjoni 4.6).

Billi Kyprolis jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn, irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott tagħhom għal kontraindikazzjonijiet addizzjonali.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Billi Kyprolis jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn, is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' dawn il-prodotti mediċinali l-oħrajn għandu jiġi kkonsultat qabel il-bidu tat-trattament b'Kyprolis. Minħabba li lenalidomide jista' jintuża flimkien ma' Kyprolis, trid tingħata attenzjoni partikolari lir-reqwiżiti tal-ittestjar u l-prevenzjoni tat-tqala ta' lenalidomide (ara sezzjoni 4.6).

Disturbi fil-qalb

Insuffiċjenza kardijaka ġdida jew li taggrava (eż. insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, edima pulmonari, tnaqqis fil-proporzjon ta' tfigh 'il barra), iskemija mijokardijaka u infart sehhew wara l-ghoti ta' Kyprolis. Mewt minhabba arrest kardijaku sehhet fi zmien jum mill-ghoti ta' Kyprolis u kienu rrappurtati rizultati fatali minhabba insuffiċjenza kardijaka u infart mijokardijaku. Ghal effetti potenzjali relatati mad-doża, ara sezzjoni 4.8.

Filwaqt li hija mehtiega idratazzjoni xierqa qabel id-dożagġ f'ciklu 1, il-pazjenti kollha għandhom ikunu mmonitorjati ghal evidenza ta' volum eċċessiv, b'mod speċjali pazjenti f'riskju ta' insuffiċjenza kardijaka. Il-volum totali tal-fluwidi jista' jiġi aġġustat skont kif indikat klinikament f'pazjenti b'insuffiċjenza kardijaka fil-linja bażi jew li huma f'riskju ta' insuffiċjenza kardijaka (ara sezzjoni 4.2).

Waqqaf Kyprolis ghal avvenimenti kardijaċi ta' grad 3 jew 4 sakemm jirkupraw u kkunsidra jekk għandekx terġa' tibda Kyprolis bi tnaqqis ta' livell tad-doża wieħed abbażi tal-valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji (ara sezzjoni 4.2).

Ir-riskju ta' insuffiċjenza kardijaka jizdied f'pazjenti anzjani (≥ 75 sena). Ir-riskju ta' insuffiċjenza kardijaka jizdied ukoll f'pazjenti Asjatiċi.

Hija rakkomandata valutazzjoni bir-reqqa ghal fatturi ta' riskju kardjovaskulari qabel ma jinbeda t-trattament.

Pazjenti b'insuffiċjenza kardijaka ta' Klassi III jew IV tan-New York Heart Association (NYHA), infart mijokardijaku reċenti, u anormalitajiet fit-trażmissjoni mhux ikkontrollati bi prodotti mediċinali ma kienux eligibbli għall-istudji kliniċi. Dawn il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju oġhla ta' kumplikazzjonijiet kardijaċi. Pazjenti b'sinjali jew sintomi ta' insuffiċjenza kardijaka ta' Klassi III jew IV tal-NYHA, storja reċenti ta' infart mijokardijaku (f'dawn l-aħħar 4 xhur), u pazjenti b'angina jew aritmiji mhux ikkontrollati, għandhom ikollhom valutazzjoni kardjoloġika komprensiva qabel ma jibdedw it-trattament b'Kyprolis. Din il-valutazzjoni għandha tottimizza l-istat tal-pazjent, b'attenzjoni partikolari għall-kontroll tal-pressjoni tad-demmu u l-ġestjoni tal-fluwidi. Wara dan, il-pazjenti għandhom ikunu ttrattati b'kawtela u jibqgħu jiġu segwiti mill-qrib.

Bidliet elettrokardjografici

Fl-istudji kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq ġew irrappurtati każijiet ta' intervall QT imtawwal. Każijiet ta' takikardija ventrikolari ġew irrappurtati f'pazjenti li ngħataw Kyprolis.

Tossiċità pulmonari

Is-sindrome ta' distress respiratorju akut (ARDS - *acute respiratory distress syndrome*), insuffiċjenza respiratorja akuta, u mard pulmonari akut mifruż u infiltrattiv bħal pulmonite u mard tal-interstizju tal-pulmun sehhew f'pazjenti li ngħataw Kyprolis. Uħud minn dawn il-każijiet kienu fatali. Evalwa u waqqaf Kyprolis sakemm jgħaddu u kkunsidra jekk għandekx tibda Kyprolis mill-ġdid abbażi ta' valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji (ara sezzjoni 4.2).

Pressjoni pulmonari għolja

Pressjoni pulmonari għolja kienet irrappurtata f'pazjenti ttrattati b'Kyprolis. Uħud minn dawn il-każijiet kienu fatali. Evalwa kif mehtieġ. Waqqaf Kyprolis f'każ ta' pressjoni pulmonari għolja sakemm tgħaddi jew terġa' lura għal-linja bażi u kkunsidra jekk għandekx tibda Kyprolis mill-ġdid abbażi ta' valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji (ara sezzjoni 4.2).

Qtugh ta' nifs

Qtugh ta' nifs kien irrappurtat b'mod komuni f'pazjenti ttrattati b'Kyprolis. Evalwa l-qtugh ta' nifs biex teskludi kondizzjonijiet kardjopulmonari li jinkludu insuffiċjenza kardijaka u sindromi pulmonari. Waqqaf Kyprolis għal qtugh ta' nifs ta' grad 3 u 4 sakemm jissolva jew jerġa' lura għal-linja bażi u kkunsidra jekk tibdiex Kyprolis mill-ġdid abbażi ta' valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Pressjoni għolja

Pressjoni għolja, li tinkludi krizi ipertensiva u emerġenza ipertensiva, kienet osservata b'Kyprolis. Uħud minn dawn l-avvenimenti kienu fatali. Pressjoni għolja kienet irrappurtata b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li rċevew Kyprolis flimkien ma' daratumumab fi studju 20160275. Huwa rakkomandat li tikkontrolla l-pressjoni għolja qabel ma tibda u matul it-trattament. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu evalwati b'mod regolari għall-pressjoni għolja waqt li jkunu qed jiehdu Kyprolis u jiġu ttrattati jekk meħtieġ. Jekk il-pressjoni għolja ma tistax tiġi kkontrollata, id-doża ta' Kyprolis għandha titnaqqas. F'każ ta' krizi ipertensiva, waqqaf Kyprolis sakemm tissolva jew terġa' lura għal-linja bażi u qies jekk terġax tibda tagħti Kyprolis abbażi ta' valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji (ara sezzjoni 4.2).

Insuffiċjenza akuta tal-kliewi

Każijiet ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi kienu rrappurtati f'pazjenti li ngħataw Kyprolis. Uħud minn dawn l-avvenimenti kienu fatali. Insuffiċjenza akuta tal-kliewi kienet irrappurtata b'mod aktar frekwenti f'pazjenti b'mijeloma multipla avanzata li reġgħet feġġet u rezistenti li ngħataw Kyprolis waħdu. Fl-istudji kliniċi ta' fażi 3 l-inċidenza ta' avvenimenti avversi ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi kienet oġġla f'individwi bi tneħħija aktar baxxa ta' kreatinina fil-linja bażi milli fost individwi bi tneħħija oġġla ta' kreatinina fil-linja bażi. It-tneħħija ta' kreatinina kienet stabbli maż-żmien għall-maġġoranza tal-pazjenti. Il-funzjoni tal-kliewi għandha tkun immonitorjata mill-inqas kull xahar jew b'konformità ma' linji gwida ta' Prattika klinika aċċettati, b'mod partikolari f'pazjenti bi tneħħija aktar baxxa ta' kreatinina fil-linja bażi. Naqqas jew waqqaf id-doża skont kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome tal-lisi tat-tumur

Każijiet ta' sindrome tal-lisi tat-tumur (TLS - *tumour lysis syndrome*), li jinkludu riżultati fatali, kienu rrappurtati f'pazjenti li ngħataw Kyprolis. Pazjenti b'piż ta' tumur għoli għandhom jitqiesu bhala f'riskju oġġla ta' TLS. Kun ċert li l-pazjenti jkunu idratati sew qabel l-għoti ta' Kyprolis f'ċiklu 1, u fiċ-ċikli ta' wara skont kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2). Prodotti mediċinali li jbaxxu l-aċidu uriku għandhom jitqiesu għal pazjenti f'riskju għoli ta' TLS. Għandu jsir monitoraġġ għal evidenza ta' TLS matul it-trattament, li jinkludi kejl regolari tal-elettroliti fis-serum, u din għandha tiġi mmaniġġjata minnufih. Waqqaf Kyprolis sakemm it-TLS tissolva (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet għall-infużjoni

Reazzjonijiet għall-infużjoni, li jinkludu reazzjonijiet li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja, kienu rrappurtati f'pazjenti li ngħataw Kyprolis. Is-sintomi jistgħu jinkludu deni, sirdat, uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ fil-muskoli, fwawar fil-wiċċ, edima fil-wiċċ, rimettar, dgħufija, qtugh ta' nifs, pressjoni baxxa, ħass ħazin, bradikardija, tagħfis fis-sider jew anġina. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jseħħu minnufih jew sa 24 siegħa wara l-għoti ta' Kyprolis. Dexamethasone għandu jingħata qabel Kyprolis sabiex inaqqas l-inċidenza u s-severità tar-reazzjonijiet (ara sezzjoni 4.2).

Emorraġja u tromboċitopenija

F'pazjenti ttrattati b'Kyprolis kienu rrappurtati każijiet ta' emorraġja (eż. emorraġja gastrointestinali, pulmonari u fil-kranju), spiss assoċjata ma' tromboċitopenija. Xi wħud minn dawn l-avvenimenti kienu fatali (ara sezzjoni 4.8).

Kyprolis jikkawża tromboċitopenija bl-għadd l-aktar baxx ta' plejtlits osservat f'jum 8 jew jum 15 ta' kull ċiklu ta' 28 jum b'irkupru tal-għadd ta' plejtlits għal dak fil-linja bażi sal-bidu taċ-ċiklu li jmiss (ara sezzjoni 4.8). L-għadd ta' plejtlits għandu jkun immonitorjat b'mod frekwenti matul it-trattament b'Kyprolis. Naqqas jew waqqaf id-doża skont kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

Avvenimenti tromboemboliċi fil-vini

Każijiet ta' avvenimenti tromboemboliċi fil-vini, inkluż trombozi fil-vini tal-fond u emboliżmu pulmonari b'riżultati fatali, kienu rrapportati f'pazjenti li rċevew Kyprolis.

Pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa għal tromboemboliżmu - inkluż trombozi preċedenti - għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Għandha tittiehed azzjoni biex wieħed jipprova jnaqqas il-fatturi ta' riskju kollha li jistgħu jiġu modifikati (eż. tipjip, pressjoni għolja u iperlipidimja). Għandu jkun hemm kawtela bl-għoti flimkien ta' sustanzi oħra li jistgħu jżidu r-riskju ta' trombozi (eż. sustanzi eritropoetiċi jew terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni). Il-pazjenti u t-tobba huma avżati biex joqogħdu attenti għal sinjali u sintomi ta' tromboemboliżmu. Il-pazjenti għandhom jingħataw iSTRUZZJONIJET biex ifittxu kura medika jekk jiżviluppaw sintomi bħal qtugħ ta' nifs, uġiġħ fis-sider, emoptisi, nefha jew uġiġħ fid-dirgħajn jew fir-riglejn.

Tromboprofilassi għandha tiġi kkunsidrata abbażi ta' valutazzjoni individwali tal-benefiċċji/riskji.

Tossiċità tal-fwied

Kienu rrapportati każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied, li jinkludu każijiet fatali. Kyprolis jista' jikkawża zieda fit-transaminases tas-serum (ara sezzjoni 4.8). Naqqas jew waqqaf id-doża skont kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2). L-enzimi tal-fwied u l-bilirubina għandhom ikunu mmonitorjati fil-bidu tat-trattament u kull xahar matul it-trattament b'carfilzomib, irrispettivament mill-valuri tal-linja bażi.

Mikroanġjopatija trombotika

Każijiet ta' mikroanġjopatija trombotika, li jinkludu purpura tromboċitopenika trombotika u sindrome uremika emolitika (TTP/HUS - *thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome*) kienu rrapportati f'pazjenti li ngħataw Kyprolis. Uħud minn dawn l-avvenimenti kienu fatali. Għandu jsir monitoraġġ għal sinjali u sintomi ta' TTP/HUS. Jekk hemm suspett ta' dijanjosi, waqqaf Kyprolis u evalwa l-pazjenti għal TTP/HUS potenzjali. Jekk id-dijanjosi ta' TTP/HUS tiġi eskluża, Kyprolis jista' jinbeda mill-ġdid. Is-sigurtà ta' bidu mill-ġdid ta' terapija bi Kyprolis f'pazjenti li kellhom TTP/HUS qabel mhijiex magħrufa.

Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli

Każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*) kienu rrapportati f'pazjenti li ngħataw Kyprolis. PRES, preċedement magħrufa bħala sindrome ta' lewkoenċefalopatija riversibbli posterjuri (RPLS - *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*), huwa disturb newroloġiku rari, li jista' jippreżenta ruħu b'aċċessjonijiet, uġiġħ ta' ras, letarġija, konfużjoni, telf tal-vista, bidla fil-perċezzjoni, u disturbi viżivi u newroradjoloġiċi oħra, flimkien ma' pressjoni għolja, u d-dijanjosi hija kkonfermata permezz ta' immaġni newroradjoloġiċi. Kyprolis għandu jitwaqqaf jekk hemm suspett ta' PRES. Is-sigurtà ta' bidu mill-ġdid ta' terapija b'Kyprolis f'pazjenti li kellhom PRES qabel mhijiex magħrufa.

Riattivazzjoni tal-Virus tal-Epatite B (HBV)

Każijiet ta' riattivazzjoni tal-Virus tal-Epatite B (HBV) ġew irrappurtati f'pazjenti li qed jirċievu carfilzomib.

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu eżaminati għal HBV qabel ma jibdew it-trattament b'carfilzomib. Għal pazjenti b'seroloġija tal-HBV pożittiva, għandha tiġi kkunsidrata profilassi b'antivirali. Għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali kliniċi u tal-laboratorju ta' riattivazzjoni tal-HBV matul u

wara t-tmiem tat-treatment. Esperti fit-treatment tal-infezzjoni tal-HBV għandhom jiġu kkonsultati, kif ikun meħtieġ. Mhuwiex magħruf kemm huwa sikur li carfilzomib jinbeda mill-ġdid, wara li r-riattivazzjoni tal-HBV hija kkontrollata b'mod adegwat. Għalhekk, il-bidu mill-ġdid tat-terapija għandu jiġi diskuss ma' esperti fl-immaniġġjar tal-HBV.

Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva

Każijiet ta' Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva (PML) ġew irrappurtati f'pazjenti li qed jirċievu carfilzomib li kellhom terapija immunosoppressiva preċedenti jew fl-istess hin.

Pazjenti li qed jirċievu carfilzomib għandhom jiġu mmonitorjati għal kwalunkwe sinjali u sintomi newroloġiċi, konjittivi jew ta' mġiba godda jew li qed jaggravaw li jistgħu jissuġġerixxu PML bhala parti mid-dijanjozi differenzjali ta' disturbi fis-Sistema Nervuża Ċentrali.

Jekk tkun issuspettata PML, l-għoti għandu jiġi sospiż sakemm PML tkun giet eskluża minn speċjalista b'ittestjar dijanjostiku xieraq. Jekk PML tkun ikkonfermata, carfilzomib għandu jitwaqqaf.

Kontraċezzjoni

Il-pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal (u/jew is-sieħba tagħhom) iridu jużaw miżuri effettivi ta' kontraċezzjoni matul it-treatment u għal xahar wara li jintemm. Il-pazjenti rġiel iridu jużaw miżuri effettivi ta' kontraċezzjoni matul it-treatment u għal 3 xhur wara li jintemm jekk is-sieħba tagħhom tkun tqila jew tista' toħroġ tqila u ma tkunx qed tuża kontraċezzjoni effettiva (irreferi għal sezzjoni 4.6). Carfilzomib jista' jnaqqas l-effikaċja ta' kontraċezzjoni orali (irreferi għal sezzjoni 4.5).

Kontenut ta' sodium

Kyprolis 10 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Dan il-prodott mediċinali fih 37 mg sodium f'kull kunjett ta' 10 mg, ekwivalenti għal 1.9% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Kyprolis 30 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Dan il-prodott mediċinali fih 109 mg sodium f'kull kunjett ta' 30 mg, ekwivalenti għal 5.5% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Kyprolis 60 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Dan il-prodott mediċinali fih 216 mg sodium f'kull kunjett ta' 60 mg, ekwivalenti għal 11% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Kontenut ta' cyclodextrin

Kyprolis 10 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Dan il-prodott mediċinali fih 500 mg ta' cyclodextrin (betadex sulfobutyl ether sodium) f'kull kunjett ta' 10 mg li hu ekwivalenti għal 88 mg/kg għal adult ta' 70 kg.

Kyprolis 30 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Dan il-prodott mediċinali fih 1,500 mg ta' cyclodextrin (betadex sulfobutyl ether sodium) f'kull kunjett ta' 30 mg li hu ekwivalenti għal 88 mg/kg għal adult ta' 70 kg.

Kyprolis 60 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Dan il-prodott mediċinali fih 3,000 mg ta' cyclodextrin (betadex sulfobutyl ether sodium) f'kull kunjett ta' 60 mg li hu ekwivalenti għal 88 mg/kg għal adult ta' 70 kg.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Carfilzomib huwa metabolizzat primarjament permezz tal-attivitajiet tal-peptidase u l-epoxide hydrolase, u bħala riżultat, huwa improbabli li l-profil farmakokinetiku ta' carfilzomib ikun affettwat mill-ġħoti fl-istess waqt ta' inibituri u indutturi taċ-ċitokroma P450.

Studji *in vitro* indikaw li carfilzomib ma jinduciex is-CYP3A4 uman f'epatociti umani kkultivati. Studju kliniku b'midazolam orali bħala sonda tas-CYP3A imwettqa b'carfilzomib b'doża ta' 27 mg/m² (infużjoni ta' 2-10 minuti) uriet li l-farmakokinetika ta' midazolam ma kinitx affettwata mill-ġħoti fl-istess waqt ta' carfilzomib, li juri li carfilzomib mhuwiex mistenni li jinibixxi l-metabolizmu ta' sottostrati tas-CYP3A4/5 u mhuwiex induttur tas-CYP3A4 f'individwi umani. Ma twettaq l-ebda studju kliniku b'doża ta' 56 mg/m². Madankollu, mhux magħruf jekk carfilzomib huwiex induttur ta' CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 u 2B6 f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi. Għandu jkun hemm kawtela meta carfilzomib jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi, bħal kontraċettivi orali. Għandhom jittiehdu miżuri effettivi sabiex tiġi evitata t-tqala (ara sezzjoni 4.6, u referi wkoll għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott kurrenti ta' lenalidomide), u għandu jintuża metodu alternattiv ta' kontraċezzjoni effettiva jekk il-pazjenta tkun qed tuża kontraċettivi orali.

Carfilzomib ma jimpedixxi is-CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 u 2D6 *in vitro* u għalhekk mhux mistenni li jinkluzen l-esponiment ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi bħala riżultat tal-inibizzjoni.

Carfilzomib huwa glikoproteina P (P-gp - *P-glycoprotein*) iżda mhuwiex sottostrat ta' BCRP. Madankollu, minhabba li Kyprolis jingħata ġol-vini u huwa metabolizzat b'mod estensiv, huwa improbabli li l-profil farmakokinetiku ta' carfilzomib ikun affettwat minn inibituri jew indutturi tal-P-gp jew BCRP. *In vitro*, f'konċentrazzjonijiet (3 µM) aktar baxxi minn dawk mistennijab' doži terapewtiċi, carfilzomib jimpedixxi t-trasport tal-effluss ta' digoxin, sottostrat ta' P-gp, b'25%. Għandu jkun hemm kawtela meta carfilzomib jingħata flimkien ma' sottostrati ta' P-gp (eż. digoxin, colchicine).

In vitro, carfilzomib jinibixxi OATP1B1 b'IC₅₀ = 2.01 µM filwaqt li mhux magħruf jekk carfilzomib jistax jinibixxi jew le trasportaturi OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 u BSEP oħrajn, fil-livell sistemiku. Carfilzomib ma jinibixxi UGT2B7 uman iżda jinibixxi UGT1A1 uman b'IC₅₀ ta' 5.5 µM. Minkejja dan, meta tqis l-eleminazzjoni ta' malajr ta' carfilzomib, b'mod speċjali t-tnaqqis mgħaġġel fil-konċentrazzjoni sistemika 5 minuti wara t-tmiem tal-infużjoni, ir-riskju ta' interazzjonijiet kliniċi relevanti ma' sottostrati ta' OATP1B1 u UGT1A1 aktarx li huwa baxx.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Il-pazjenti nisa li li jistgħu joħorġu tqal ittrattati b'Kyprolis (u/jew is-sieħba tagħhom) iridu jużaw miżuri effettivi ta' kontraċezzjoni matul it-ttrattament u għal xahar wara li jintemm.

Ma jistax jiġi eskluż li l-effikaċja ta' kontraċettivi orali tista' tonqos matul it-ttrattament b'carfilzomib (ara sezzjoni 4.5). Barra minn hekk, minhabba ż-żieda fir-riskju ta' avvenimenti tromboemboliċi fil-vini assoċjata ma' carfilzomib, in-nisa għandhom jevitaw l-użu ta' kontraċettivi ormonali li huma assoċjati ma' riskju ta' trombozi matul it-ttrattament b'carfilzomib (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Jekk pazjenta attwalment qed tuża kontraċettivi orali jew metodu ta' kontraċezzjoni ormonali li huwa assoċjat ma' riskju ta' trombozi, il-pazjenta għandha tibdel għal metodu alternattiv ta' kontraċezzjoni effettiva.

Il-pazjenti rġiel iridu jużaw miżuri effettivi ta' kontraċezzjoni matul it-ttrattament u għal 3 xhur wara li jintemm jekk is-sieħba tagħhom tkun tqala jew tista' toħroġ tqala u ma tkunx qed tuża kontraċezzjoni effettiva.

Tqala

Ma hemm l-ebda *data* dwar l-użu ta' carfilzomib f'nisa tqal.

Studji fl-annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Abbaži tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu u sejbiet fl-annimali, Kyprolis jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. Kyprolis m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jaqbiżx ir-riskju potenzjali għall-fetu. Jekk Kyprolis jintuża waqt it-tqala, jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tiegħu dan il-prodott mediċinali, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar il-periklu potenzjali għall-fetu.

Lenalidomide huwa relatat strutturalment ma' thalidomide. Thalidomide huwa sustanza attiva teratoġenika umana magħrufa li tikkawża difetti tat-twelid severi u ta' periklu għall-ħajja. Jekk lenalidomide jittiehed waqt it-tqala, huwa mistenni li jkun hemm effett teratoġeniku ta' lenalidomide fil-bnedmin. Il-kondizzjonijiet tal-Programm ta' Prevenzjoni tat-Tqala għal lenalidomide għandhom ikunu sodisfatti għall-pazjenti kollha sakemm ma jkunx hemm evidenza affidabbli li l-pazjenta ma tistax toħroġ tqila. Jekk joghġbok irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott kurrenti ta' lenalidomide.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk carfilzomib jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Abbaži tal-kwalitajiet farmakoloġiċi tiegħu, ma jistax jiġi eskluż riskju għat-trabi li jkunu qed jerdgħu. Għalhekk, bħala miżura ta' prekawzjoni, it-treddiġh huwa kontraindikata matul it-trattament b'Kyprolis u għall-inqas għal jumejn wara.

Fertilità

Ma twettaq l-ebda studju dwar il-fertilità fl-annimali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Kyprolis għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Għeja, sturdament, ħass ħazin, vista mċajpra, hedla u/jew tnaqqis fil-pressjoni tad-demmi kienu osservati fi studji kliniċi. Pazjenti li qed jiġu ttrattati b'Kyprolis għandhom jiġu avżati biex ma jsuqux jew ihaddmu magni f'każ li jkollhom kwalunkwe minn dawn is-sintomi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Reazzjonijiet avversi serji li jistgħu jseħħu matul it-trattament b'Kyprolis jinkludu: insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku, arrest kardijaku, iskemija mijokardijaka, marda tal-interstizju tal-pulmun, pulmonite, sindrome ta' distress respiratorju akut, insuffiċjenza respiratorja akuta, pressjoni pulmonari għolja, qtugħ ta' nifs, pressjoni għolja li tinkludi kriżijiet ipertensivi, ħsara akuta fil-kliewi, sindrome ta' lisi tat-tumur, reazzjoni relatata mal-infużjoni, emorraġija gastrointestinali, emorraġija fil-kranju, emorraġija pulmonari, tromboċitopenija, insuffiċjenza tal-fwied, riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B, PRES, mikroanġjopatija trombotika u TTP/HUS. Fi studji kliniċi b'Kyprolis, it-tossiċità kardijaka u l-qtugħ ta' nifs tipikament isehħu kmieni matul it-terapija b'Kyprolis (ara sezzjoni 4.4). Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (li jseħħu f' > 20% tal-individwi) kienu: anemija, għeja kbira, tromboċitopenija, dardir, dijarea, deni, qtugħ ta' nifs, infezzjoni fil-passaġġ tan-nifs, sogħla u newtrogenija.

Wara dozi inizjali ta' carfilzomib ta' 20 mg/m², id-doża żdiedet għal 27 mg/m² fl-istudju PX-171-009 u għal 56 mg/m² fl-istudju 2011-003 (ara sezzjoni 5.1). Paragun bejn l-istudji tar-reazzjonijiet avversi li seħħew fil-grupp ta' Kyprolis u dexamethasone (Kd) ta' studju 2011-003 kontra l-grupp ta'

Kyprolis, lenalidomide u dexamethasone (KRd) ta' studju PX-171-009 jissuġġerixxi li jista' jkun hemm potenzjal ta' relazzjoni mad-doża għar-reazzjonijiet avversi li ġejjin: insuffiċjenza tal-qalb (Kd 8.2%, KRd 6.4%), qtugh ta' nifs (Kd 30.9%, KRd 22.7%), pressjoni għolja (Kd 25.9%, KRd 15.8%), u pressjoni pulmonari għolja (Kd 1.3%, KRd 0.8%).

Fi studju 20160275 (ara sezzjoni 5.1), li fih l-għoti ta' Kyprolis flimkien ma' daratumumab u dexamethasone (KdD) ġie mqabbel ma' Kyprolis flimkien ma' dexamethasone (Kd), imwiet minhabba avvenimenti avversi fi żmien 30 jum mill-aħħar doża ta' kwalunkwe trattament taħt studju seħħew f'10% tal-pazjenti fil-grupp ta' KdD meta mqabbla ma' 5% tal-pazjenti fil-grupp ta' Kd. L-aktar kawża komuni tal-mewt li seħħet f'pazjenti fiż-żewġ gruppi (KdD kontra Kd) kienet infezzjonijiet (5% kontra 3%). Ir-riskju ta' avvenimenti avversi fatali li jirriżultaw mit-trattament kien oġġla fost individwi li kellhom ≥ 65 sena. Avvenimenti avversi serji kienu rrapportati fi 56% tal-pazjenti fil-grupp ta' KdD u f'46% tal-pazjenti fil-grupp ta' Kd. L-aktar avvenimenti avversi serji komuni rrapportati fil-grupp ta' KdD meta mqabbel mal-grupp ta' Kd kienu anemija (2% kontra 1%), dijarea (2% kontra 0%), deni (4% kontra 2%), pulmonite (12% kontra 9%), influwenza (4% kontra 1%), sepsi (4% kontra 1%) u bronkite (2% kontra 0%).

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati hawn taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-kategorija tal-frekwenza (ara tabella 6). Għal kull reazzjoni avversa rrapportata, il-kategoriji tal-frekwenza kienu determinati mir-rata ta' inċidenza kkalkulata minn fuq sett ta' *data* ta' studji kliniċi miġburin flimkien ($n = 3,878$). F'kull klassi tas-sistemi u tal-organi u kategorija tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji l-ewwel.

Tabella 6. Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Klassi tas-sistemi u tal-organi ta' MedDRA	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)	Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Pulmonite Infezzjoni fil-passaġġ tan-nifs	Sepsi Infezzjoni fil-pulmun Influwenza Herpes zoster* Infezzjoni fl-apparat tal-awrina Bronkite Gastroenterite Infezzjoni virali Nażofaringite Rinite	Kolite kkawżata minn clostridium difficile Infezzjoni b'ċitomegalovirus Riattivazzjoni tal-virus tal-Epatite B (HBV)	
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva għall-medicina	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenija Newtropenija Anemija Limfopenija Lewkopenija	Newtropenija bid-deni	HUS TTP	Mikroangjopatija trombotika

Klassi tas-sistemi u tal-organi ta' MedDRA	Komuni hafna (≥ 1/10)	Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10)	Mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100)	Rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000)
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Ipokalmija Nuqqas ta' aptit	Deidratazzjoni Iperkalmija Ipomanjesimja Iponatrimija Iperkalċimija Ipokalċimija Ipofofatemija Iperuricemija Ipoalbuminemija Iperglicemija	Sindrome ta' lisi tat-tumur	
Disturbi psikjatriċi	Insomnja	Ansjetà Stat konfuż		
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdamenti Newropatija periferali Ugigh ta' ras	Tnemnim Ipoestesija	Emorragija fil-kranju Inċident ċerebrovaskulari PRES	
Disturbi fl-ghajnejn		Kataretti Vista mċajpra		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Żarżir fil-widnejn		
Disturbi fil-qalb		Insufficjenza kardijaka Infart mijokardijaku Fibrillazzjoni atrijali Takikardija Tnaqqis fil-porzjon ta' tfigh 'il barra Palpitazzjonijiet	Arrest kardijaku Kardjomijopatija Iskemija mijokardijaka Perikardite Effużjoni perikardjali Takikardija ventrikolari	
Disturbi vaskulari	Pressjoni gholja	Trombozi fil-vini tal-fond Pressjoni baxxa Fwawar	Kriżi ipertensiva Emorragija	Emerġenza ipertensiva
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtugh ta' nifs Soghla	Embolizmu fil-pulmun Edima fil-pulmun Epistassi Ugigh fil-halq u fil-faringi Disfonija Tharħir Pressjoni pulmonari gholja	ARDS Insufficjenza respiratorja akuta Emorragija pulmonari Marda tal-interstizju tal-pulmun Pulmonite	
Disturbi gastrointestinali	Rimettar Dijarea Stitikezza Ugigh addominali Nawşja	Emorragija gastrointestinali Dispepsja Ugigh fis-snien	Perforazzjoni gastrointestinali Pankreatite akuta	

Klassi tas-sistemi u tal-organi ta' MedDRA	Komuni hafna (≥ 1/10)	Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10)	Mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100)	Rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000)
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fl-alanine aminotransferase Żieda fl-aspartate aminotransferase Żieda fil-gamma-glutamyltransferase Iperbilirubinemija	Insuffiċjenza tal-fwied Kolestasi	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Raxx Ħakk Ħmura fil-ġilda Tegħreq hafna		Angjoedima
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Uġiġħ fid-dahar Uġiġħ fil-ġogi Uġiġħ fl-estrematijiet Spażmi fil-muskoli	Uġiġħ muskolu-skelettriku Uġiġħ muskolu-skelettriku fis-sider Uġiġħ fl-ghadam Uġiġħ fil-muskoli Dgħufija fil-muskoli		
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Żieda fil-krejinina fid-demm	Ħsara akuta fil-kliewi Insuffiċjenza tal-kliewi Indeboliment tal-kliewi Tnaqqis fit-tneħħija tal-krejinina mill-kliewi		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni Edima periferali Astenja Gheja kbira Sirdat	Uġiġħ fis-sider Uġiġħ Reazzjonijiet fis-sit tal-infuzjoni Marda tixbah lill-influwenza Telqa mingħajr sinjali ta' mard	Sindrome ta' disfunzjoni ta' hafna organi	
Investigazzjonijiet		Żieda fil-proteina c-reattiva Żieda fl-aċidu uriku fid-demm		
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Reazzjoni relatata mal-infuzjoni		

* Il-frekwenza hija kkalkulata abbażi ta' data minn studji kliniċi li fihom il-biċċa l-kbira tal-pazjenti użaw profilassi

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku u iskemija mijokardijaka

Fi studji kliniċi b'Kyprolis, l-insuffiċjenza kardijaka kienet irrappurtata f' madwar 5% tal-individwi (madwar 3% tal-individwi kellhom avvenimenti ta' grad ≥ 3), l-infart mijokardijaku kien irrappurtat f' madwar 1% tal-individwi (madwar 1% tal-individwi kellhom avvenimenti ta' grad ≥ 3) u l-iskemija mijokardijaka kienet irrappurtata f' < 1% tal-individwi (< 1% tal-individwi kellhom avvenimenti ta'

grad ≥ 3). Dawn l-avvenimenti sehhew tipikament kmieni matul il-kors ta' terapija b'Kyprolis (< 5 ċikli).

Fi studju 20160275, l-inċidenza globali ta' disturbi tal-qalb (kull avveniment u l-avvenimenti tal-grad kollha) fis-sottogrupp ta' pazjenti b'disturbi vaskular fil-linja bażi jew pressjoni għolja fil-linja bażi kienet ta' 29.9% kontra 19.8% (KdD kontra Kd), u 30.6% kontra 18.1%, rispettivament. Għal avvenimenti kardijaċi fatali, l-inċidenza kienet ta' 1.9% kontra 0.0% (KdD kontra Kd) u 1.5% kontra 0.0%, rispettivament. L-ebda tip wieħed ta' avveniment kardijaku ma kien responsabbli għad-differenza rrappurtata bejn il-grupp ta' KdD kontra l-grupp ta' Kd fis-sottogrupp ta' pazjenti b'disturbi vaskulari fil-linja bażi jew pressjoni għolja fil-linja bażi.

Għall-immaniġġjar kliniku ta' disturbi tal-qalb matul it-trattament b'Kyprolis, ara sezzjoni 4.4.

Qtuġh ta' nifs

Qtuġh ta' nifs kien irrappurtat f'madwar 24% tal-individwi fi studji kliniċi b'Kyprolis. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi ta' qtuġh ta' nifs ma kinux serji (< 5% tal-individwi kellhom avvenimenti ta' grad ≥ 3), għaddew, rarament wasslu għall-waqfien tat-trattament, u feġġew kmieni matul l-istudju (< 3 ċikli). Għall-immaniġġjar kliniku ta' qtuġh ta' nifs matul it-trattament b'Kyprolis, ara sezzjoni 4.4.

Pressjoni għolja li tinkludi krizi ipertensiva

Krizijiet ipertensivi (urġenza ipertensiva jew emerġenza ipertensiva) sehhew wara l-ghoti ta' Kyprolis. Uhud minn dawn l-avvenimenti kienu fatali. Fi studji kliniċi, avvenimenti avversi ta' pressjoni għolja sehhew f'madwar 21% tal-individwi u 8% tal-individwi kellhom avvenimenti ta' pressjoni għolja ta' grad ≥ 3 , iżda krizijiet ipertensivi sehhew f'< 0.5% tal-individwi. L-inċidenza ta' avvenimenti avversi ta' pressjoni għolja kienet simili bejn dawk li kellhom storja medika preċedenti ta' pressjoni għolja u dawk li ma kellhomx. Għall-immaniġġjar kliniku tal-pressjoni għolja matul it-trattament b'Kyprolis, ara sezzjoni 4.4.

Tromboċitopenija

Tromboċitopenija kienet irrappurtata f'madwar 33% tal-individwi fi studji kliniċi b'Kyprolis u madwar 20% tal-individwi kellhom avvenimenti ta' grad ≥ 3 . Fi studju 20160275, l-inċidenza ta' tromboċitopenija ta' grad ≥ 3 kienet ta' 24.4% fil-grupp ta' KdD u ta' 16.3% fil-grupp ta' Kd. Kyprolis jikkawża tromboċitopenija permezz tal-inibizzjoni tas-separazzjoni għat-tkabbir tal-plejtlits mill-megakaryocytes li jirriżulta fi tromboċitopenija ċiklika klassika bl-inqas għadd ta' plejtlits li jsehh f'jum 8 jew 15 ta' kull ċiklu ta' 28 jum u normalment hija assoċjata ma' rkupru għal-linja bażi sal-bidu taċ-ċiklu li jmiss. Għall-immaniġġjar kliniku tat-tromboċitopenija matul it-trattament b'Kyprolis, ara sezzjoni 4.4.

Avvenimenti tromboemboliċi fil-vini

F'pazjenti li rċewew Kyprolis kienu rrappurtati każijiet ta' avvenimenti tromboemboliċi fil-vini, inkluż trombożi fil-vini tal-fond u emboliżmu pulmonari b'riżultati fatali (ara sezzjoni 4.4). L-inċidenza globali ta' avvenimenti tromboemboliċi fil-vini kienet oġhla fil-gruppi ta' Kyprolis ta' tliet studji ta' fażi 3. Fi studju PX-171-009 l-inċidenza ta' avvenimenti tromboemboliċi fil-vini kienet ta' 15.6% fil-grupp ta' KRd u ta' 9.0% fil-grupp ta' Rd. Avvenimenti tromboemboliċi fil-vini ta' Grad ≥ 3 kienu rrappurtati f'5.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' KRd u fi 3.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' Rd. Fi studju 2011-003 l-inċidenza ta' avvenimenti tromboemboliċi fil-vini kienet ta' 12.5% fil-grupp ta' Kd u ta' 3.3% fil-grupp ta' borteomib flimkien ma' dexamethasone (Vd). Avvenimenti tromboemboliċi fil-vini ta' Grad ≥ 3 kienu rrappurtati fi 3.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' Kd u f'1.8% tal-pazjenti fil-grupp ta' Vd. Fi studju 20160275 l-inċidenza ta' avvenimenti tromboemboliċi fil-vini kienet ta' 6.2% fil-grupp ta' KdD u ta' 11.1% fil-grupp ta' Kd. Avvenimenti tromboemboliċi fil-vini ta' Grad ≥ 3 kienu rrappurtati f'1.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' KdD u f'6.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' Kd.

Insuffiċjenza tal-fwied

Każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied, li jinkludu każijiet fatali, kienu rrapportati f' < 1% tal-individwi fi studji kliniċi b'Kyprolis. Għall-immaniġġjar kliniku tat-tossiċità tal-fwied matul it-trattament b'Kyprolis, ara sezzjoni 4.4.

Newropatija periferali

Fi studju randomised, open-label, b'aktar minn centru wiehed f'pazjenti li kienu qed jirċievu Kyprolis 20/56 mg/m² infuż fuq firxa ta' 30 minuta flimkien ma' dexamethasone (Kd, n = 464) kontra bortezomib flimkien ma' dexamethasone (Vd, n = 465), kienu rrapportati każijiet ta' newropatija periferali ta' grad 2 u oġhla f'7% tal-pazjenti b'mijeloma multipla li reġgħet tfaċċat fil-grupp ta' Kd, meta mqabbla ma' 35% fil-grupp ta' Vd fil-hin tal-analiżi ppjanata minn qabel tal-OS. Fi studju 20160275, każijiet ta' newropatija periferali ta' grad 2 u oġhla kienu rrapportati f'10.1% tal-pazjenti b'mijeloma multipla li reġgħet tfaċċat fil-grupp ta' KdD meta mqabbla ma' 3.9% fil-grupp ta' Kd.

Reazzjoni għall-infużjoni

Fi studju 20160275, kien hemm riskju oġhla ta' reazzjoni għall-infużjoni meta carfilzomib jingħata ma' daratumumab.

Infezzjonijiet fil-passaġġ tan-nifs

Fi studju 20160275, infezzjonijiet fil-passaġġ tan-nifs irrappurtati bħala reazzjonijiet avversi serji seħħew f'kull grupp ta' trattament (27.6% fil-grupp ta' KdD u 15.0% fil-grupp ta' Kd). Fi studju 20160275, pulmonite, irrappurtata bħala reazzjonijiet avversi serji, seħħet f'kull grupp ta' trattament (15.3% fil-grupp ta' KdD u 9.8% fil-grupp ta' Kd). 1.3% u 0% tal-avvenimenti kienu fatali fil-gruppi ta' KdD u Kd, rispettivament.

Tumuri malinni primarji sekondarji

Fi studju 20160275, ġew irrappurtati tumuri malinni primarji sekondarji f'kull grupp ta' trattament (1.9% fil-grupp ta' KdD u 1.3% fil-grupp ta' Kd).

Infezzjonijiet opportunistiċi

Fi studju 20160275, ġew irrappurtati infezzjonijiet opportunistiċi f'kull grupp ta' trattament (9.4% fil-grupp ta' KdD u 3.9% fil-grupp ta' Kd). Infezzjonijiet opportunistiċi li seħħew f' >= 1% tal-individwi fil-grupp ta' KdD kienu jinkludu herpes zoster, candidiasis orali, herpes orali, u herpes simplex.

Riattivazzjoni tal-virus tal-Epatite B

Fi studju 20160275, l-inċidenza ta' riattivazzjoni tal-virus tal-Epatite B kienet ta' 0.6% fil-grupp ta' KdD kontra 0% fil-grupp ta' Kd.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Pazjenti anzjani

Globalment, l-inċidenza f'individwi ta' ċerti każijiet avversi (li jinkludu aritmiji tal-qalb, insuffiċjenza kardijaka (ara sezzjoni 4.4), qtugħ ta' nifs, lewkopenija u tromboċitopenija) fi studji kliniċi b'Kyprolis kienet oġhla għal pazjenti li kellhom >= 75 sena meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom < 75 sena.

Fi studju 20160275, 47% tat-308 pazjent li rċeview KdD 20/56 mg/m² darbtejn fil-ġimgħa kelhom >= 65 sena. Fil-grupp ta' KdD tal-istudju, avvenimenti avversi fatali li jirriżultaw mit-trattament

sehħew f'6% tal-pazjenti li kellhom < 65 sena u 14% tal-pazjenti li kellhom ≥ 65 sena. Fil-grupp ta' Kd, dawn l-avvenimenti sehħew fi 8% tal-pazjenti li kellhom < 65 sena u 3% tal-pazjenti li kellhom ≥ 65 sena.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fil-preżent ma hemmx biżżejjed tagħrif biex jintlaħqu konklużjonijiet dwar is-sigurtà ta' doži oġġla minn dawk evalwati fl-istudji kliniċi. Bidu akut ta' sirdat, pressjoni baxxa, insuffiċjenza tal-kliewi, tromboċitopenija u limfopenija kienu rrapportati wara doża ta' 200 mg ta' Kyprolis mogħtija bi żvista.

Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku magħruf għal doża eċċessiva ta' carfilzomib. Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat, speċifikament għar-reazzjonijiet avversi għal Kyprolis imniżżla fis-sezzjoni 4.8.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, sustanzi antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XG02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Carfilzomib huwa inibitur ta' tetrapeptide epoxyketone proteasome li jorbot b'mod selettiv u irriversibbli mal-N terminal threonine li fih siti attivi tat-20S proteasome, il-partiċella b'qalba proteolitika fit-26S proteasome, u juri ftit li xejn sa xejn affattu attività kontra klassijiet oħra ta' protease. Carfilzomib kellu attivitajiet antiproliferattivi u proapoptotiċi f'mudelli ta' qabel l-użu kliniku f'tumuri ematoloġiċi. Fl-animali, carfilzomib inibixxa l-attività tal-proteasome fid-demm u t-tessuti u dewwem it-tkabbir ta' tumuri f'mudelli ta' mijeloma multipla. *In vitro*, carfilzomib instab li għandu newrotossicità minima u reazzjoni minima għal proteases mhux proteasomali.

Effetti farmakodinamiċi

L-għoti ta' carfilzomib ġol-vini rriżulta fis-soppressjoni ta' attività tat-tip chymotrypsin (CT-L - *cymotrypsin-like*) tal-proteasome meta mkejla fid-demm siegħa wara l-ewwel doża. Doži ta' ≥ 15 mg/m² induċew b'mod konsistenti inibizzjoni (≥ 80%) tal-attività tas-CT-L tal-proteasome. Barra minn hekk, l-għoti ta' carfilzomib irriżulta fl-inibizzjoni tal-proteina inattiva tal-membrana 2 (LMP2 - *latent membrane protein 2*) u sottounitajiet tat-tip kumpless tal-endopeptidase multikatalitiċi 1 (MECL1 - *multicatalytic endopeptidase complex-like 1*) tal-immunoproteasome li tvarja minn 26% sa 32% u 41% sa 49%, rispettivament, għal 20 mg/m². L-inibizzjoni tal-proteasome inżammet għal ≥ 48 siegħa wara l-ewwel doża ta' carfilzomib għal kull ġimgħa ta' dożaġġ. Id-dożaġġ ikkombinat ma' lenalidomide u dexamethasone ma kellu l-ebda effett fuq l-inibizzjoni tal-proteasome.

Bid-doża aktar għolja ta' 56 mg/m², kien hemm mhux biss inibizzjoni akbar ta' sottounitajiet CT-L (≥ 90%) meta mqabbla ma' dawk ta' 15 sa 20 mg/m², iżda wkoll inibizzjoni akbar ta' sottounitajiet ta' proteasome oħrajn (LMP7, MECL1, u LMP2). Kien hemm żieda ta' madwar 8%, 23% u 34% fl-inibizzjoni ta' sottounitajiet ta' LMP7, MECL1, u LMP2 rispettivament bid-doża ta' 56 mg/m² meta mqabbla ma' dawk ta' 15 sa 20 mg/m². Inibizzjoni simili ta' proteasome permezz ta' carfilzomib

intlaħqet b'infużjonijiet ta' 2 sa 10 minuti u 30 minuta fil-livelli ta' doża 2 (20 u 36 mg/m²) meta ġiet ittestjata.

Effikaċja klinika u sigurtà

Kyprolis mogħti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone għat-trattament ta' pazjenti b'mijeloma multipla li reġgħet feġġet – studju PX-171-009 (ASPIRE)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kyprolis kienu evalwati fi studju randomised, open-label, multicentriku ta' 792 pazjent b'mijeloma multipla li reġgħet feġġet, li evalwa l-ġhoti flimkien ta' Kyprolis ma' lenalidomide u dexamethasone kontra lenalidomide u dexamethasone waħedhom, randomised 1:1.

Dan l-istudju evalwa Kyprolis b'doża inizjali ta' 20 mg/m², li ġiet miżjuda għal 27 mg/m² f'ċiklu 1, jum 8, mogħti darbtejn fil-ġimgħa għal 3 minn 4 ġimgħat bhala infużjoni ta' 10 minuti. Trattament bi Kyprolis ingħata għal massimu ta' 18-il ċiklu sakemm ma kienx imwaqqaf kmieni minhabba progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Għoti ta' lenalidomide u dexamethasone seta' jitkompla sa progressjoni jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Pazjenti li kellhom dan li ġej kienu esklużi mill-istudju: rati ta' tneħħija ta' kreatinina < 50 mL/min, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ta' Klassi III sa IV tal-NYHA, jew infart mijokardijaku f'dawn l-aħħar 4 xhur, progressjoni tal-marda matul it-trattament b'kors li fih bortezumib, jew progressjoni matul l-ewwel 3 xhur mill-bidu tat-trattament b'lenalidomide u dexamethasone, jew progressjoni fi kwalunkwe ħin matul it-trattament b'lenalidomide u dexamethasone jekk din kienet it-terapija l-aktar reċenti tal-individwu. Il-kriterji ta' eliġibiltà tal-istudju ppermettew sottogrupp żgħir ta' pazjenti b'mijeloma rezistenti għal bortezumib (n = 118) jew lenalidomide (n = 57) biex jiġi rreġistrat. Individwi reġistrati kienu definiti bhala rezistenti għal terapija jekk kienu jissodisfaw kwalunkwe mit-3 kriterji li ġejjin: bla rispons (< rispons minimu) għal kwalunkwe kors ta' trattament; progressjoni matul kwalunkwe kors ta' trattament; jew progressjoni fi żmien 60 jum minn meta lestew kwalunkwe kors ta' trattament. L-istudju ma evalwax il-proporzjon ta' benefiċċju/riskju fil-popolazzjoni rezistenti usa'.

L-istat tal-marda u karatteristiċi oħrajn tal-linja bażi kienu bbilanċjati sew bejn iż-żewġ gruppi, inkluż l-età (64 sena, firxa ta' 31-91 sena), is-sess (56% kienu rġiel), l-istat ta' prestazzjoni ta' ECOG (48% bi stat ta' prestazzjoni ta' 1), mutazzjonijiet ġenetiċi ta' riskju għoli, li jikkonsistu mis-sottotipi ġenetiċi t(4;14), t(14;16), jew telf ta' 17p f'≥ 60% taċ-ċelluli tal-plażma (13%), mutazzjonijiet ġenetiċi ta' riskju mhux magħruf, li kienu jinkludu individwi b'riżultati mhux miġbura jew mhux analizzati (47%), u marda ta' ISS fil-linja bażi ta' stadju III (20%). L-individwi kienu rċevew minn 1 sa 3 linji ta' terapija preċedenti (medjan ta' 2), li jinkludu trattament preċedenti b'bortezumib (66%), thalidomide (44%) u lenalidomide (20%).

Ir-riżultati tal-istudju PX-171-009 huma mogħtija fil-qosor fit-tabella 7 u fil-figura 1 u l-figura 2.

Tabella 7. Sommarju tal-analizi tal-effikaċja fl-istudju ta' mijeloma multipla li reġghet feġġet PX-171-009

	Terapija kkombinata ta' KRd	
	Grupp ta' KRd ^a (N = 396)	Grupp ta' Rd ^a (N = 396)
Medjan ta' xhur ta' PFS (CI ta' 95%)	26.3 (23.3, 30.5)	17.6 (15.0, 20.6)
HR (CI ta' 95%); valur p ta' naħa waħda ^b	0.69 (0.57, 0.83); < 0.0001	
Medjan ta' xhur ta' OS (CI ta' 95%)	48.3 (42.4, 52.8)	40.4 (33.6, 44.4)
HR (CI ta' 95%); valur p ta' naħa waħda ^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)
CI ta' 95% ta' ORR	83.4, 90.3	61.8, 71.3
valur p ta' naħa waħda	< 0.0001	

KRd = Kyprolis, lenalidomide u dexamethasone; Rd = lenalidomide u dexamethasone; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni (*progression-free survival*); HR = proporzjon ta' periklu (*hazard ratio*); CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*); OS = sopravivenza globali (*overall survival*); ORR = rata ta' rispons globali (*overall response rate*); sCR = rispons sħiħ strett (*stringent complete response*); CR = rispons sħiħ (*complete response*); VGPR = rispons parzjali tajjeb ħafna (*very good partial response*); PR = rispons parzjali (*partial response*); IMWG = international myeloma working group; EBMT = European society for blood and marrow transplantation

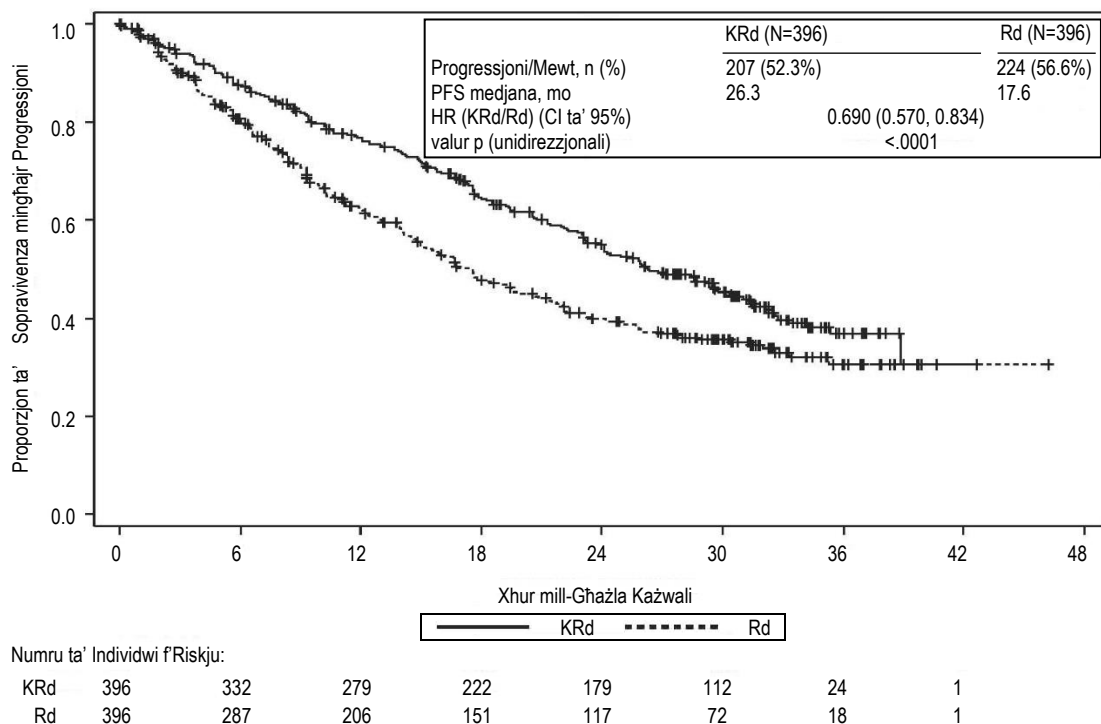
^a. Kif determinat minn Kumitat ta' Analizi Indipendenti bl-użu tal-kriterji ta' rispons oġġettivi standard tal-IMWG/EBMT

^b. Statistika sinifikanti

Pazjenti fil-grupp tal-istudju b'Kyprolis, lenalidomide u dexamethasone (KRd) urew titjib fis-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) meta mqabbla ma' dawg fil-grupp tal-istudju b'lenalidomide u dexamethasone (Rd), (HR = 0.69, b'valur p ta' naħa waħda < 0.0001) li jirrappreżenta titjib ta' 45% fil-PFS jew tnaqqis ta' 31% fir-riskju ta' avveniment kif determinat bl-użu tal-kriterji ta' rispons oġġettivi standard tal-International Myeloma Working Group (IMWG)/European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) minn Kumitat ta' Analizi Indipendenti (IRC - *Independent Review Committee*).

Il-benefiċċju ta' PFS ta' KRd kien osservat b'mod konsistenti fis-sottogruppi kollha, inkluż f'pazjenti ta' ≥ 75 sena (n = 96), pazjenti b'mutazzjonijiet ġenetiċi ta' riskju għoli (n = 100) jew riskju mhux magħruf (n = 375), u pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina fil-linja bażi ta' 30 - < 50 mL/min (n = 56).

Figura 1. Kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni f' mijeloma multipla li reġghet feġġet^a



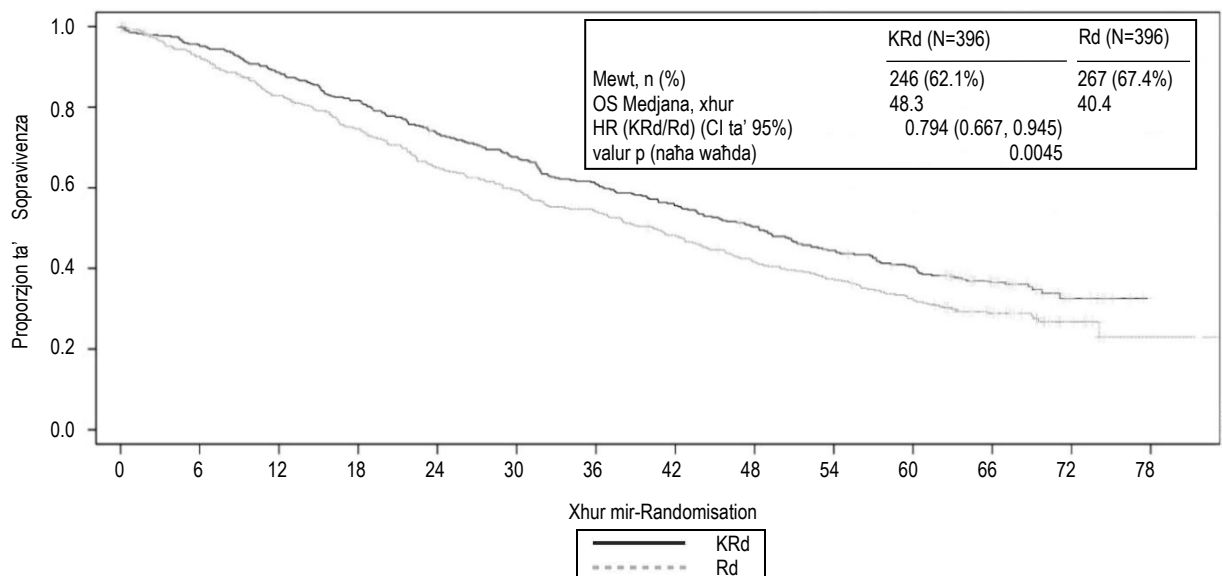
GRH0245MT v1

KRd = Kyprolis, lenalidomide u dexamethasone; Rd = lenalidomide, dexamethasone; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni; HR = proporzjon ta' periklu; CI = intervall ta' kunfidenza; IMWG = International Myeloma Working Group; EBMT = European group for blood and marrow transplantation; mo = xhur (*months*)
 Nota: Ir-rispons u r-rizultati tal-PD kienu determinati bl-użu tal-kriterji ta' rispons ogġettivi standard tal-IMWG/EBMT.

^a. L-istudju PX-171-009

Twettqet analiżi ta' sopravivenza globali (OS - overall survival) ippjanata minn qabel wara 246 mewt fil-grupp ta' KRd u 267 mewt fil-grupp ta' Rd. Is-segwitu medjan kien madwar 67 xahar. Vantaġġ statistikament sinifikanti fl-OS kien osservat f' pazjenti fil-grupp ta' KRd meta mqabbel ma' pazjenti fil-grupp ta' Rd. Pazjenti fil-grupp ta' KRd kellhom tnaqqis ta' 21% fir-riskju ta' mewt meta mqabbla ma' dawk fil-grupp ta' Rd (HR = 0.79; CI ta' 95%: 0.67, 0.95; valur p = 0.0045). L-OS medjana tjiebet b'7.9 xhur f' pazjenti fil-grupp ta' KRd meta mqabbla ma' dawk fil-grupp ta' Rd (ara tabella 7 u figura 2).

Figura 2. Kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali f' mijeloma multipla li reġġet feġġet^a



Numru ta' Individwi f'Risku:

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, lenalidomide u dexamethasone; Rd = lenalidomide u dexamethasone; OS = sopravivenza globali; HR = proporzjon ta' periklu; CI = intervall ta' kunfidenza; mo = xhur (*months*)

^a. L-istudju PX-171-009

Pazjenti trattati b'KRd irrappurtaw titjib fl-Istat ta' Saħħa Globali, b'punteġġi oġħla ta' Stat ta' Saħħa Globali/Kwalità tal-Ħajja (QoL - *Quality of Life*) meta mqabbla ma' Rd fuq 18-il ċiklu ta' trattament (valur p ta' naħa waħda mhux aġġustat għall-multipliċità = 0.0001) mkejjejl bl-EORTC QLQ-C30, strument ivvalidat fil-mijeloma multipla.

Kyprolis mogħti flimkien ma' dexamethasone għat-trattament ta' pazjenti b' mijeloma multipla li reġġet tfaċċat – studju 2011-003 (ENDEAVOR)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kyprolis kienu evalwati fi studju ta' fażi 3, randomised, open-label, b'aktar minn ċentru wieħed ta' Kyprolis flimkien ma' dexamethasone (Kd) kontra bortezomib flimkien ma' dexamethasone (Vd). Total ta' 929 pazjent b' mijeloma multipla li reġġet tfaċċat jew li ma rrispondietx għat-trattament li kienu rċevew linja waħda sa 3 ta' terapiji preċedenti kienu rreġistrati u randomised (464 fil-grupp ta' Kd; 465 fil-grupp ta' Vd).

Dan l-istudju evalwa Kyprolis b'doża inizjali ta' 20 mg/m², li għet miżjuda għal 56 mg/m² f'ċiklu 1, jum 8, mogħtija darbtejn fil-ġimgha għal 3 minn 4 ġimghat bħala infużjoni ta' 30 minuta sa progressjoni jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Pazjenti randomised għal grupp ta' Vd setgħu jirċievu bortezomib permezz ta' għoti fil-vini (n = 108) jew taħt il-ġilda (n = 357). Pazjenti li kellhom dan li ġej kienu esklużi mill-istudju: rati ta' tneħħija ta' kreatinina ta' < 15 mL/min, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ta' Klassi III sa IV tal-NYHA, infart mijokardijaku fl-aħħar 4 xhur jew dawk b'porzjon imbuttat 'il barra mill-ventrikl tax-xellug (LVEF - left ventricular ejection fraction) ta' < 40%. Il-kriterji ta' eliġibilità tal-istudju ppermettew reġistrazzjoni ta' pazjenti li qabel kienu ttrattati b'carfilzomib (n = 3) jew bortezomib (n = 502) sakemm il-pazjenti kellhom mill-inqas rispons parzjali (PR - *partial response*) għal terapija b'inibitur ta' proteasome minn qabel, ma kinux imneħħija minn terapija b'inibitur ta' proteasome minhabba tossiċità, u kellhom intervall mingħajr trattament b'inibitur ta' proteasome ta' mill-inqas 6 xhur mill-aħħar doża.

Id-demografiċi u l-karatteristiċi fil-linja bażi għal studju 2011-003 kienu bbilanċjati tajjeb bejn iż-żewġ gruppi, inkluż trattament minn qabel b'bortezomib (54%), trattament minn qabel b'lenalidomide

(38%), ma rrispondewx għal lenalidomide (25%), età (65 sena, firxa 30-89 sena), sess (51% irġiel), stat ta' prestazzjoni ta' ECOG (45% bi stat ta' prestazzjoni ta' 1), mutazzjonijiet ġenetiċi ta' riskju għoli, li kienu jikkonsistu mis-sottotipi ġenetiċi t(4;14) jew t(14;16) f'10% jew aktar taċ-ċelluli tal-plażma eżaminati, jew tneħhija ta' 17p f'≥ 20% taċ-ċelluli tal-plażma (23%), mutazzjonijiet ġenetiċi ta' riskju mhux magħruf, li kienu jinkludu individwi b'riżultati mhux miġbura jew mhux analizzati (9%) u marda ta' ISS ta' stadju III fil-linja bażi (24%).

Ir-riżultati tal-istudju 2011-003 huma miġbura fil-qosor f'tabella 8.

Tabella 8. Sommarju tal-analiżi tal-effikaċja fl-istudju 2011-003 ta' mijeloma multipla li reġghet tfaċċat

	Grupp ta' Kd (N = 464)	Grupp ta' Vd (N = 465)
Medjan ta' xhur ta' PFS (CI ta' 95%) ^a	18.7 (15.6, NE)	9.4 (8.4, 10.4)
HR (CI ta' 95%); valur p ta' naħa waħda ^b	0.533 (0.44, 0.65); < 0.0001	
Medjan ta' xhur ta' sopravivenza totali (CI ta' 95%)	47.6 (42.5, NE)	40.0 (32.6, 42.3)
HR (CI ta' 95%); valur p ta' naħa waħda ^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)
CI ta' 95% ta' ORR	72.8, 80.7	58.0, 67.0
valur p ta' naħa waħda ^b	< 0.0001	

Kd = Kyprolis flimkien ma' dexamethasone; Vd = bortezomib u dexamethasone; CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*); NE = ma jistax jiġi stmat (*not estimable*); HR = proporzjon ta' periklu (*hazard ratio*); ORR = rata ta' rispons globali (*overall response rate*); CR = rispons sħiħ (*complete response*); VGPR = rispons parzjali tajjeb hafna (*very good partial response*)

^a. Dawn il-punti finali kienu determinati minn Kumitat ta' Analizi Indipendenti

^b. Statistika sinifikanti

^c. Rispons globali huwa definit bħala li laħqu l-aħjar rispons globali ta' PR, VGPR, CR, jew sCR

^d. Statistika sinifikanti, valur p ta' naħa waħda = 0.0005

^e. Statistika sinifikanti, valur p ta' naħa waħda = 0.0001

L-istudju wera titjib sinifikanti f'PFS għal pazjenti fil-grupp ta' Kd meta mqabbel ma' daww fil-grupp ta' Vd (HR: 0.53, CI ta' 95%: 0.44, 0.65 [valur p < 0.0001]) (ara figura 3).

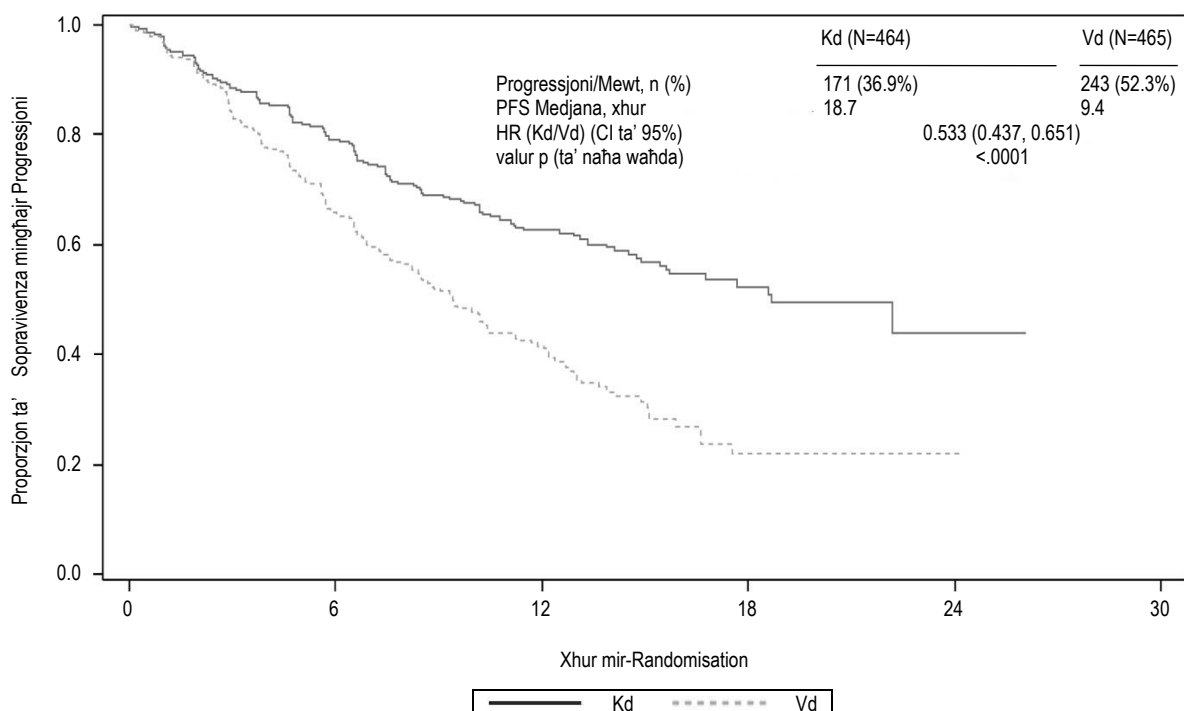
Riżultati ta' PFS simili kienu osservati f'pazjenti li kienu rċewew trattament minn qabel b'bortezomib (HR 0.56, CI ta' 95%: 0.44, 0.73) u pazjenti li ma kinux irċewew trattament minn qabel b'bortezomib (HR 0.48, CI ta' 95%: 0.36, 0.66).

Il-benefiċċju ta' PFS ta' Kd kien osservat b'mod konsistenti fis-sottogruppi kollha, inkluż f'pazjenti b'età ta' ≥ 75 (n = 143), pazjenti b'mutazzjonijiet ġenetiċi ta' riskju għoli (n = 210), u pazjenti bi tneħhija tal-kreatinina fil-linja bażi ta' 30 - < 50 mL/min (n = 128).

F'pazjenti li rċewew bortezomib minn qabel (54%), PFS medjana kienet ta' 15.6 xhur fil-grupp ta' Kd kontra 8.1 xhur fil-grupp ta' Vd (HR = 0.56, CI ta' 95%: 0.44, 0.73), ORR kienet ta' 71.2% kontra 60.3%.

F'pazjenti li rċewew lenalidomide minn qabel (38%), PFS medjana kienet ta' 12.9 xhur fil-grupp ta' Kd kontra 7.3 xhur fil-grupp ta' Vd (HR = 0.69, CI ta' 95%: 0.52, 0.92), ORR kienet ta' 70.1% kontra 59.3%. F'pazjenti li ma rrispondewx għal lenalidomide (25%), PFS medjana kienet ta' 8.6 xhur fil-grupp ta' Kd kontra 6.6 xhur fil-grupp ta' Vd (HR = 0.80, CI ta' 95%: 0.57, 1.11), ORR kienet ta' 61.9% kontra 54.9%.

Figura 3. Kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni kif determinat minn IRC (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata) ta' studju 2011-003



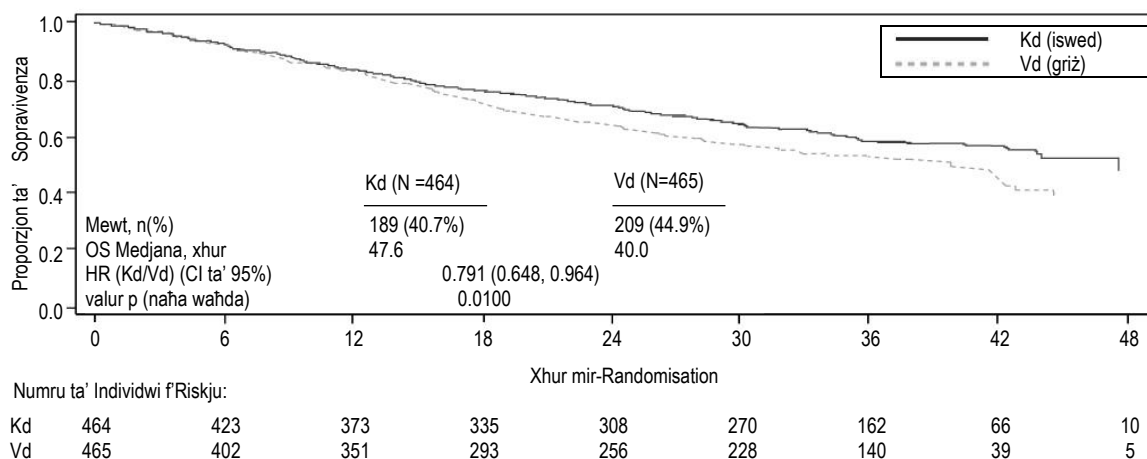
Numru ta' Individwi f'Riskju:

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

Kd = Kyprolis flimkien ma' dexamethasone; Vd = bortezomib flimkien ma' dexamethasone;
PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni (*progression-free survival*); mo = xhur (*months*); HR = proporzjon ta' periklu (*hazard ratio*); CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*)

Twettqet analiżi interim oħra ppjanata minn qabel tal-OS wara 189 mewt fil-grupp ta' Kd u 209 imwiet fil-grupp ta' Vd. Fiż-żmien tal-analiżi, 80% tal-avvenimenti mmirati kienu rreġistrati. Is-segwitu medjan kien madwar 37 xahar. Kien osservat vantaġġ statistikament sinifikanti fl-OS f'pazjenti fil-grupp ta' Kd meta mqabbel ma' pazjenti fil-grupp ta' Vd (HR = 0.791; CI ta' 95%: 0.65, 0.96; valur p = 0.010) (ara figura 4).

Figura 4. Kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fi studju 2011-003 dwar mijeloma multipla li reġghet tfaċċat



Kd = Kyprolis flimkien ma' dexamethasone; Vd = borteomib flimkien ma' dexamethasone; OS = sopravivenza globali (*overall survival*); mo = xhur (*months*); HR = proporzjon ta' periklu (*hazard ratio*); CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*)

Kyprolis mogħti flimkien ma' daratumumab u dexamethasone għat-trattament ta' pazjenti b' mijeloma multipla li reġghet tfaċċat jew li ma rrispondietx għat-trattament – studju 20160275 (CANDOR)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kyprolis kienu evalwati fi prova ta' superjorità ta' fażi 3, randomised, open-label, b'aktar minn ċentru wieħed ta' Kyprolis flimkien ma' daratumumab u dexamethasone (KdD) kontra Kyprolis flimkien ma' dexamethasone (Kd). Total ta' 466 pazjent b' mijeloma multipla li reġghet tfaċċat jew li ma rrispondietx għat-trattament li kienu rċevew linja 1 sa 3 linji ta' terapija preċedenti kienu rreġistrati u randomised f' randomisation ta' 2:1 (312 fil-grupp ta' KdD u 154 fil-grupp ta' Kd).

Fil-gruppi ta' KdD u Kd, Kyprolis kien evalwat b' doża inizjali ta' 20 mg/m², li giet miżjuda għal 56 mg/m² f' ċiklu 1, jum 8, mogħti darbtejn fil-ġimgħa għal 3 minn 4 ġimgħat bhala infużjoni ta' 30 minuta.

Pazjenti li kellhom dan li ġej kienu esklużi mill-prova: azma persistenti magħrufa moderata jew severa f' dawn l-aħħar sentejn, mard pulmonari ostruttiv kroniku magħruf (COPD) b' FEV1 ta' < 50% ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva attiva normali mbassra.

Id-demografija u l-karatteristiċi tal-linja bażi kienu ġeneralment konsistenti bejn iż-żewġ gruppi, inklużi s-sess (57.5% irġiel), ir-razza (78.5% individwi bojod), l-età (64 years, firxa 29-84 sena), trattament preċedenti b' borteomib (90%), li ma rrispondewx għal borteomib (29%), mutazzjonijiet ġenetiċi ta' riskju għoli, li jikkonsistu mis-sottotipi ġenetiċi t(4; 14), t(14; 16), jew telf ta' 17p (16%) u mutazzjonijiet ġenetiċi ta' riskju mhux magħruf li kienu jinkludu individwi b' riżultati mhux magħmula, li fallaw jew bi kwantità insuffiċjenti (51%). Proporzjon iżgħar ta' individwi kellhom ≥ 75 sena fil-grupp ta' KdD (9.0%) milli fil-grupp ta' Kd (14.3%). L-individwi kellhom medjan (firxa) ta' 2.0 (1 sa 4) linji ta' terapija preċedenti. Perċentwal oghla ta' individwi kellhom trapjant preċedenti fil-grupp ta' KdD (62.5%) meta mqabbel mal-grupp ta' Kd (48.7%). Pazjent wieħed biss fil-grupp ta' KdD kien irċieva terapija ta' antikorpi monoklonali kontra CD38 minn qabel.

Ir-riżultati tal-istudju 20160275 huma mogħtija fil-qosor fit-tabella 9 u fil-figura 5 u l-figura 6.

Tabella 9. Sommarju tal-analizi ta' effiċjenza fl-istudju 20160275

	Grupp ta' KdD (N = 312)	Grupp ta' Kd (N = 154)
Medjan ta' xhur ta' PFS (CI ta' 95%) ^a	NE (NE, NE)	15.8 (12.1, NE)
HR (CI ta' 95%); valur p ta' naħa waħda ^b	0.630 (0.464, 0.854); 0.0014	
ORR (%) (CI ta' 95%) ^{a, c}	84.3 (79.8, 88.1)	74.7 (67.0, 81.3)
Kategorja ta' rispons, n(%)		
N b'rispons	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)
Proporzjon ta' probabbiltajiet	1.925 (1.184, 3.129)	
Valur p ta' naħa waħda ^b	0.0040	
MRD[-]CR fi 12-il xahar	12.5 (9.0, 16.7)	1.3 (0.2, 4.6)
Proporzjon ta' probabbiltajiet	11.329 (2.703, 47.476)	
Valur p ta' naħa waħda ^b	< 0.0001	

KdD = Kyprolis flimkien ma' dexamethasone u daratumumab; Kd = Kyprolis flimkien ma' dexamethasone; CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*); NE = ma jistax jiġi stmat (*not estimable*); HR = Proporzjon ta' Periklu (*hazard ratio*); ORR = rata ta' rispons globali (*overall response rate*); CR = rispons sħiħ (*complete response*); VGPR = rispons parzjali tajjeb ħafna (*very good partial response*); MRD[-]CR = Rispons Sħiħ b'Mard Residwu Minimu negattiv (jew assenti)

^a Dawn il-punti finali kienu determinati minn Kunitat ta' Analizi Indipendenti bl-użu ta' kriterji ta' rispons tal-IMWG.

^b Statistkament sinifikanti

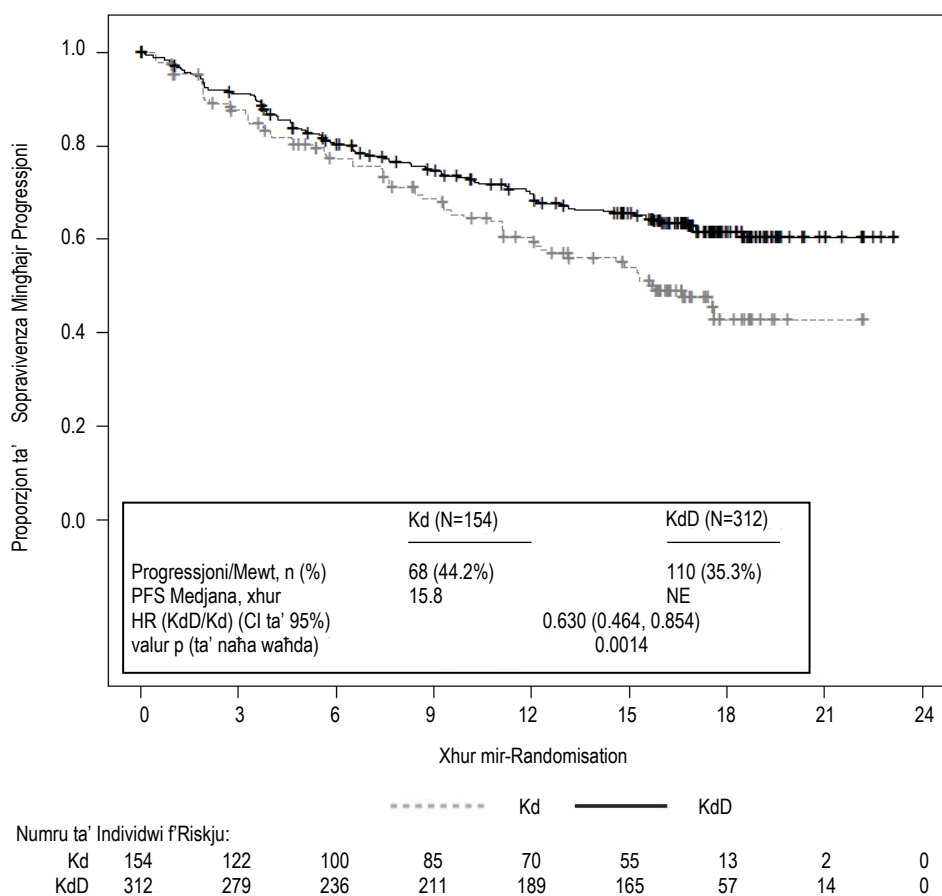
^c Rispons globali huwa definit bħala li laħqu l-aħjar rispons globali ta' PR, VGPR, CR, jew aħjar

Il-prova wriet titjib fil-PFS fil-grupp ta' KdD meta mqabbla mal-grupp ta' Kd (proporzjon ta' periklu [HR] = 0.630; CI ta' 95%: 0.464, 0.854; p = 0.0014) li jirrappreżenta tnaqqis ta' 37% fir-riskju tal-progressjoni tal-marda jew ta' mewt f'pazjenti ttrattati b'KdD. Fil-hin tal-analizi primarja tal-PFS, il-PFS medjana ma setgħetx tiġi stmata għall-grupp ta' KdD u kienet ta' 15.8 xahar fil-grupp ta' Kd.

F'pazjenti li rċewew lenalidomide minn qabel (42.3%), PFS medjana kienet NE fil-grupp ta' KdD kontra 12.1 xahar fil-grupp ta' Kd (HR = 0.52, CI ta' 95%: 0.34, 0.80), ORR kienet ta' 78.9% kontra 74.3% (OR = 1.29, CI ta' 95%: 0.65, 2.54), u MRD[-]CR fi 12-il xahar kien ta' 11.4% kontra 0.0% (OR = NE, CI ta' 95%: NE, NE). F'pazjenti li ma rrispondewx għal lenalidomide (33%), PFS medjana kienet NE fil-grupp ta' KdD kontra 11.1 xhur fil-grupp ta' Kd (HR = 0.45, CI ta' 95%: 0.28, 0.74), ORR kienet ta' 79.8% kontra 72.7% (OR = 1.48, CI ta' 95%: 0.69, 3.20), u MRD[-]CR fi 12-il xahar kien ta' 13.1% kontra 0.0% (OR = NE, CI ta' 95%: NE, NE).

Data limitata hija disponibbli f'pazjenti anzjani (≥ 75 sena). Total ta' 43 pazjent li kellhom aktar minn 75 sena kienu rreġistrati fi studju 20160275 (25 pazjent fil-grupp ta' KdD u 18-il pazjent fil-grupp ta' Kd). Kien osservat HR ta' 1.459 (CI ta' 95%: 0.504, 4.223) fil-PFS. Ir-riskju ta' avvenimenti avversi fatali li jirriżultaw mit-ttrattament kien oġġla fost individwi li kellhom ≥ 65 sena (ara sezzjoni 4.8). KdD għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li għandhom ≥ 75 sena wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

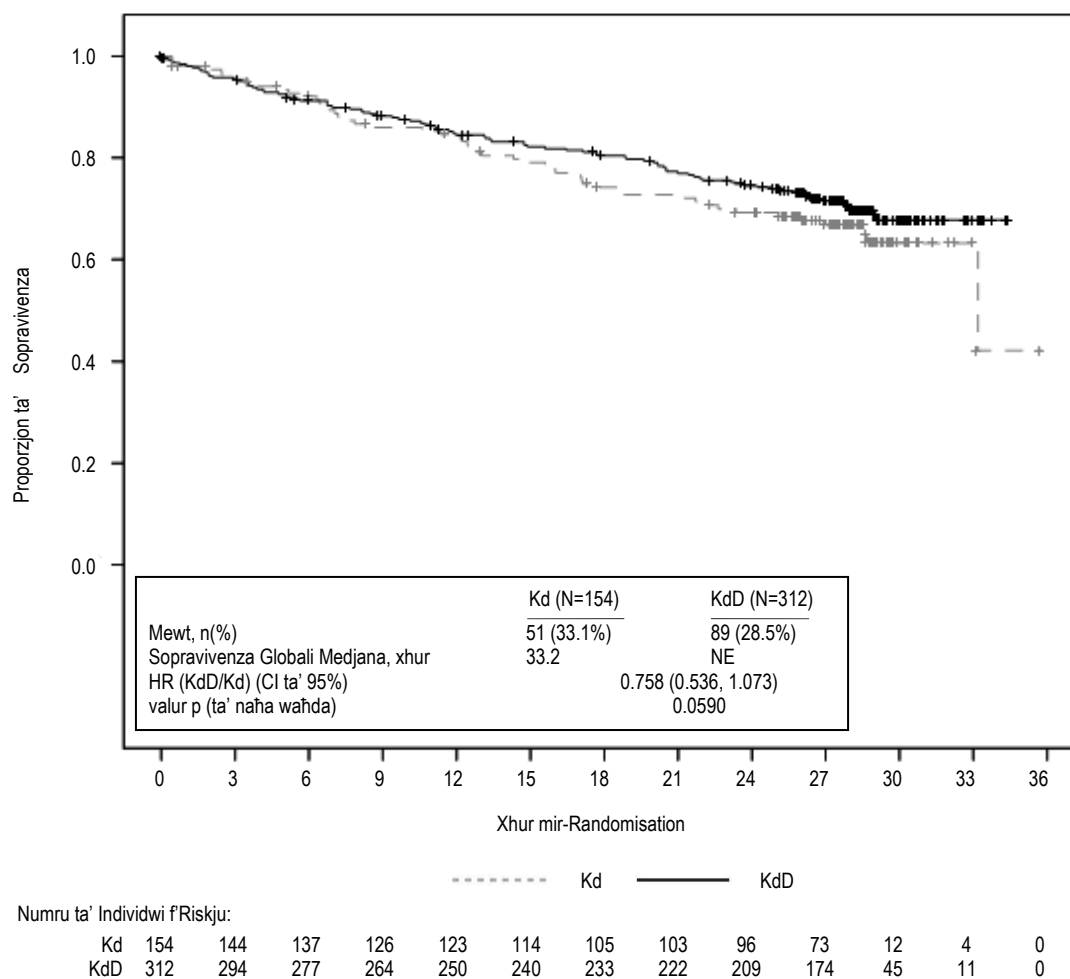
Figura 5. Plott ta' progressjoni Kaplan-Meier tas-sopravivenza minghajr progressjoni (popolazzjoni b'intenzjoni li tigi ttrattata) kif determinata mill-istudju IRC 20160275



ORR kienet ta' 84.3% għal pazjenti fil-grupp ta' KdD u 74.7% fil-grupp ta' Kd (ara tabella 9). It-tul ta' żmien medjan tar-rispons ma setax jiġi stmat għall-grupp ta' KdD u kien ta' 16.6 xhur (13.9, NE) għall-grupp ta' Kd. Iż-żmien medjan għar-rispons kien 1.0 (1, 14) xhur għall-grupp ta' KdD u 1.0 (1, 10) xhur għall-grupp ta' Kd.

Analizi OS interim ippjanata minn qabel twettqet madwar 36 xahar wara li rreġistra l-ewwel individwu. Is-segwitu medjan kien madwar 28 xahar. Id-*data* ta' sopravivenza globali (ara figura 6) ma kinitx matura fil-hin tal-analizi, madankollu, kien hemm xejra lejn OS itwal fil-grupp ta' KdD meta mqabbla mal-grupp ta' Kd.

Figura 6. Plott Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju 20160275



Monoterapija b'Kyprolis f'pazjenti b'mijeloma multipla li reggħet feġġet u rezistenti

Esperjenza klinika addizzjonali kienet iġġenerata bil-monoterapija b'Kyprolis f'pazjenti b'mijeloma multipla li reggħet feġġet u rezistenti. L-istudju PX-171-011 kien studju *open-label* u *randomised* ta' fażi 3 (N = 315; kien meħtieġ esponiment għal ≥ 3 terapiji preċedenti). Pazjenti rreġistrati għall-istudju PX-171-011 kienu rċevew trattamenti aktar b'saħħithom qabel u kellhom funzjoni tal-organi u tal-mudullum aktar baxxa meta mqabbla ma' dawk irreġistrati fl-istudju PX-171-009. PX-171-011 evalwa l-monoterapija b'Kyprolis kontra grupp ta' kontroll (kortikosteroidi u cyclophosphamide). L-istudju ma laħaqx il-punt finali primarju tal-effikaċja tiegħu li juri s-superjorità tal-monoterapija b'Kyprolis fuq il-grupp ta' kontroll attiv fis-sopravivenza globali (HR = 0.975 [CI ta' 95%: 0.760, 1.249]). PX-171-003A1 kien studju ta' fażi 2 bi grupp wieħed (N = 266; kien meħtieġ esponiment għal ≥ 2 terapiji preċedenti), li laħaq il-punt finali primarju tal-effikaċja ta' ORR ivvalutata minn IRC (22.9%).

Elettrofizjoloġija kardijaka

Saret evalwazzjoni tal-effetti possibbli ta' carfilzomib fuq il-funzjoni tal-qalb b'analizi, permezz ta' *central blind reading*, ta' ECG triplika f'154 individwu b'tumuri malinni avanzati, li jinkludu mijeloma multipla. L-effett ta' carfilzomib fuq ir-ripolarizzazzjoni kardijaka bl-użu tal-intervall QT flimkien mal-korrezzjoni ta' Fridericia (intervall QTcF) u l-analizi tar-relazzjonijiet tal-koncentrazzjoni-QTc ma jurux sinjal ċar ta' xi effett relatat mad-doża. L-ogħla livell tal-intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) ta' 95% ta' naħa waħda għall-effett imbassar fuq QTcF f' C_{max} kien ta' 4.8 msek. Bil-korrezzjoni ta' Bazett (intervall QTcB), l-ogħla livell tal-intervall ta' kunfidenza

(CI - *confidence interval*) ta' 95% ta' naħa waħda għall-effett imbassar fuq QTcB f' C_{max} kien ta' 5.9 msek.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Kyprolis f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-mijeloma multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

C_{max} u I-AUC wara infużjoni ġol-vini ta' 2 sa 10 minuti ta' 27 mg/m² kienu 4,232 ng/mL u 379 ng•siegħa/mL, rispettivament. Wara doži ripetuti ta' Kyprolis ta' 15 u 20 mg/m², l-esponiment sistemiku (AUC) u l-*half-life* kienu simili fil-jiem 1 u 15 jew 16 ta' ċiklu 1, li jissuggerixxi li ma kien hemm l-ebda akkumulazzjoni sistemika ta' carfilzomib. B'doži bejn 20 u 56 mg/m², kien hemm żieda fl-esponiment dipendenti mid-doża.

Infużjoni ta' 30 minuta wasslet għal *half-life* u AUC simili, iżda C_{max} 2 sa 3 darbiet inqas meta mqabbla ma' dawk osservati b'infużjoni ta' 2 sa 10 minuti tal-istess doża. Wara infużjoni ta' 30 minuta tad-doża ta' 56 mg/m², I-AUC (948 ng•siegħa/mL) kienet madwar 2.5 darbiet dik osservata fil-livell ta' 27 mg/m², u C_{max} (2,079 ng/mL) kienet aktar baxxa meta mqabbel ma' dik ta' 27 mg/m² matul l-infużjoni ta' 2 sa 10 minuti.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni medju fi stat fiss ta' doża ta' 20 mg/m² ta' carfilzomib kien ta' 28 L. Meta ttestjat *in vitro*, l-irbit ta' carfilzomib mal-proteini tal-plażma tal-bniedem kellu medja ta' 97% fuq firxa ta' konċentrazzjoni ta' 0.4 sa 4 mikromolari.

Bijotrasformazzjoni

Carfilzomib kien metabolizzat malajr u b'mod estensiv. Il-metaboliti predominanti mkejla fil-plażma u l-awrina tal-bniedem, u ġġenerati *in vitro* miċ-ċelluli tal-fwied tal-bniedem, kienu frammenti ta' peptidi u *diol* ta' carfilzomib, li jissuggerixxi li l-qsim tal-peptidase u l-idrolisi tal-epoxide kienu r-rotot prinċipali ta' metabolizmu. Il-mekkanizmi medjati miċ-ċitokroma P450 kellhom rwol żgħir fil-metabolizmu globali ta' carfilzomib. Il-metaboliti m'għandhom l-ebda attività bijoloġika magħrufa.

Eliminazzjoni

Wara għoti ġol-vini ta' doži ta' ≥ 15 mg/m², carfilzomib kien eliminat b'mod rapidu miċ-ċirkolazzjoni sistemika b'*half-life* ta' \leq siegħa waħda f'jum 1 ta' ċiklu 1. It-tneħħija sistemika varjat minn 151 sa 263 L/siegħa, u qabżet il-fluss tad-demem tal-fwied, li jissuggerixxi li carfilzomib kien eliminat l-aktar barra mill-fwied. Carfilzomib huwa eliminat primarjament permezz tal-metabolizmu b'eskrezzjoni sussegwenti tal-metaboliti tiegħu fl-awrina.

Popolazzjonijiet speċjali

Analiżi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni jindikaw li l-età, is-sess jew ir-razza m'għandhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' carfilzomib.

Indeboliment tal-fwied

Studju farmakokinetiku evalwa 33 pazjent b'tumuri malinni avanzati li reġgħu tfaċċaw jew progressivi (tumuri solidi; n = 31 jew tumuri ematoloġiċi malinni; n = 2) li kellhom funzjoni normali tal-fwied (bilirubina \leq limitu ta' fuq tan-normal [ULN - *upper limit of normal*]); aspartate aminotransferase

[AST] \leq ULN, n = 10), indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina $>$ 1-1.5 \times ULN jew AST $>$ ULN, iżda bilirubina \leq ULN, n = 14), jew indeboliment moderat tal-fwied (bilirubina $>$ 1.5-3 \times ULN; kwalunkwe AST, n = 9). Il-farmakokinetika ta' carfilzomib ma gietx studjata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (bilirubina $>$ 3 \times ULN u kwalunkwe AST). Kyprolis, bħala sustanza waħedha, ingħata fil-vini fuq firxa ta' 30 minuta b'doża ta' 20 mg/m² f'jiem 1 u 2 u b'doża ta' 27 mg/m² f'jiem 8, 9, 15 u 16 ta' ċiklu 1. Jekk ittollerat, il-pazjenti rċevew 56 mg/m² b'bidu f'ċiklu 2. L-istat tal-funzjoni tal-fwied fil-linja bażi ma kellu l-ebda effett notevoli fuq l-esponiment sistemiku totali (AUC_{1-ahhar}) għal carfilzomib wara għotja waħda jew għoti ta' doži ripetuti (il-proporzjon tal-medja ġeometrika f'AUC_{1-ahhar} b'doża ta' 27 mg/m² f'ċiklu 1, jum 16 għal indeboliment ħafif u moderat kontra funzjoni normali tal-fwied kien ta' 144.4% u 126.1%, rispettivament; u b'doża ta' 56 mg/m² f'ċiklu 2, jum 1 kien ta' 144.7% u 121.1%). Madankollu, f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied fil-linja bażi, li kollha kellhom tumuri solidi, fl-individwi kien hemm inċidenza oġġla ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied, avvenimenti avversi ta' \geq grad 3 u avvenimenti avversi serji meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' carfilzomib giet studjata f'żewġ studji dedikati dwar indeboliment tal-kliewi.

L-ewwel studju twestaq fuq 50 pazjent b'majeloma multipla b'funzjoni tal-kliewi normali (CrCL $>$ 80 mL/min, n = 12), pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif (CrCL 50-80 mL/min, n = 12), moderat (CrCL 30-49 mL/min, n = 10), u sever (CrCL $<$ 30 mL/min, n = 8), u pazjenti fuq dijaliżi kronika (n = 8). Kyprolis, bħala sustanza waħedha, ingħata fil-vini fuq firxa ta' 2 sa 10 minuti b'doži sa 20 mg/m². Data farmakokinetika ngabret minn pazjenti wara d-doża ta' 15 mg/m² f'ċiklu 1 u d-doża ta' 20 mg/m² f'ċiklu 2. It-tieni studju twestaq fuq 23 pazjent b'majeloma multipla li reġgħet tfaċċat bi tneħħija tal-krejinina ta' \geq 75 mL/min (n = 13) u pazjenti b'marda tal-kliewi fl-ahhar stadju (ESRD - *end stage renal disease*) li jeħtieġu d-dijaliżi (n = 10). Data farmakokinetika ngabret minn pazjenti wara l-għoti ta' doża ta' 27 mg/m² bħala infużjoni ta' 30 minuta f'ċiklu 1, jum 16 u doża ta' 56 mg/m² f'ċiklu 2, jum 1.

Riżultati miż-żewġ studji juru li l-istat tal-funzjoni tal-kliewi ma kellu l-ebda effett notevoli fuq l-esponiment għal carfilzomib wara għotja waħda jew għoti ta' doži ripetuti. Il-proporzjon tal-medja ġeometrika f'AUC_{1-ahhar} b'doża ta' 15 mg/m² f'ċiklu 1, jum 1 għal indeboliment tal-kliewi ħafif, moderat u sever u dijaliżi kronika kontra funzjoni normali tal-kliewi kien ta' 124.36%, 111.07%, 84.73% u 121.72%, rispettivament. Il-proporzjonijiet ġeometriċi medji f'AUC_{1-ahhar} b'doża ta' 27 mg/m² f'ċiklu 1, jum 16 u b'doża ta' 56 mg/m² f'ċiklu 2, jum 1 għal ESRD kontra funzjoni normali tal-kliewi kienu 139.72% u 132.75%, rispettivament. Fl-ewwel studju il-metabolit M14, framment ta' peptide u l-aktar metabolit abbundanti fiċ-ċirkolazzjoni, żdied b'darbtejn u bi 3 darbjet f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-kliewi, rispettivament, u b'7 darbjet f'pazjenti li jeħtieġu d-dijaliżi (abbaži ta' AUC_{1-ahhar}). Fit-tieni studju, l-esponimenti għal M14 kienu akbar (bejn wieħed u ieħor 4 darbjet) f'individwi b'ESRD milli f'individwi b'funzjoni normali tal-kliewi. Dan il-metabolit m'għandux attivitajiet bijoloġiċi magħrufa. Avvenimenti avversi serji relatati ma' funzjoni tal-kliewi li sejra għall-aġġar kienu aktar komuni f'individwi b'disfunzjoni tal-kliewi fil-linja bażi (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Carfilzomib kien klastoġeniku fit-test tal-aberrazzjoni fil-kromosomi *in vitro* fil-limfoċiti tad-demem periferali. Carfilzomib ma kienx mutatoġeniku fit-test tal-mutazzjoni inversa tal-batterja (Ames) *in vitro* u ma kienx klastoġeniku fl-assaġġ tal-mikronukleji tal-mudullum tal-ġrieden *in vivo*.

Xadini mogħtija doża bolus ġol-vini waħda ta' carfilzomib ta' 3 mg/kg (li hi ekwivalenti għal 36 mg/m² u li hi simili għad-doża rakkomandata fil-bnedmin ta' 27 mg/m² abbaži tal-BSA) esperjenzaw pressjoni baxxa, żieda fit-taħbit tal-qalb, u żieda fil-livelli ta' troponin T fis-serum. L-għoti ripetuti tad-doża bolus ġol-vini ta' carfilzomib ta' \geq 2 mg/kg/doża fil-firien u ta' 2 mg/kg/doża fix-xadini bl-użu ta' skedi ta' dożaġġ simili għal daww użati klinikament wassal għal imwiet li kienu dovuti għal tossiċitajiet li seħħew fis-sistemi kardjovaskulari (insuffiċjenza kardijaka, fibrozi

kardijaka, akkumulazzjoni ta' fluwidu perikardjali, emorraġija/deġenerazzjoni kardijaka), gastrointestinali (nekrozi/emorraġija), tal-kliewi (glomerulonefropatija, nekrosi tubulari, disfunzjoni), u pulmonari (emorraġija/infjammazzjoni). Id-doża ta' 2 mg/kg/doża fil-firien hija madwar nofs id-doża rakkomandata fil-bnedmin ta' 27 mg/m² abbażi tal-BSA. L-ogħla doża mhux tossika b'mod sever ta' 0.5 mg/kg fix-xadini wasslet għal infjammazzjoni interstizjali fil-kliewi flimkien ma' glomerulopatija hafifa u infjammazzjoni hafifa fil-qalb. Dawn is-sejbiet ġew irrappurtati bid-doża ta' 6 mg/m² li hi inqas mid-doża ta' 27 mg/m² rakkomandata fil-bnedmin.

Ma twettqux studji dwar il-fertilità b'carfilzomib. L-ebda effett fuq it-tessuti riproduttivi ma kien innotat matul l-istudji ta' 28 jum dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien u x-xadini jew fl-istudji ta' 6 xhur fil-firien u ta' 9 xhur fix-xadini dwar it-tossicità kronika. Carfilzomib ikkawża tossicità fl-embrijuni u l-feti fi fniek tqal b'doži li kienu aktar baxxi minn dawk f'pazjenti li ngħataw id-doża rakkomandata. Carfilzomib mogħti lill-firien tqal matul il-perjodu ta' organoġenesi ma kienx teratoġeniku b'doži sa 2 mg/kg/jum, li huma madwar nofs id-doża ta' 27 mg/m² rakkomandata fil-bnedmin abbażi l-BSA.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Betadex sulfobutyl ether sodium
Citric acid anidridu (E330)
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

Kyprolis trab għal soluzzjoni għall-infużjoni m'għandux jithallat ma' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett tat-trab (mhux miftuħ)

3 snin.

Soluzzjoni rikostitwita

Intweriet stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ta' soluzzjonijiet rikostitwiti fil-kunjett, fis-siringa jew f'borża għal għoti ġol-vini għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C - 8°C jew għal 4 sigħat f'temperatura ta' 25°C. Iż-żmien li jgħaddi mir-rikostituzzjoni sal-għoti m'għandux jaqbez l-24 siegħa.

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, iż-żmien u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C - 8°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahžen fi frigġ (2°C - 8°C).
Tagħmlux fil-friza.
Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kyprolis 10 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett tal-ħgieg trasparenti ta' 10 mL tat-tip I, magħluq b'tapp elastomeriku laminat tal-fluoropolymer u sigill tal-aluminju b'għatu blu ċar tal-plastik li jinfetaħ b'daqqa ta' saba'.

Kyprolis 30 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett tal-ħgieg trasparenti ta' 30 mL tat-tip I, magħluq b'tapp elastomeriku laminat tal-fluoropolymer u sigill tal-aluminju b'għatu orangjo tal-plastik li jinfetaħ b'daqqa ta' saba'.

Kyprolis 60 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett tal-ħgieg trasparenti ta' 50 mL tat-tip I, magħluq b'tapp elastomeriku laminat tal-fluoropolymer u sigill tal-aluminju b'għatu vjola tal-plastik li jinfetaħ b'daqqa ta' saba'.

Id-daqs tal-pakkett huwa ta' kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Prekawzjonijiet generali

Carfilzomib huwa aġent ċitotossiku. Għalhekk, għandu jkun hemm kawtela waqt l-immaniġġar u l-preparazzjoni ta' Kyprolis. L-użu ta' ingwanti u ta' tagħmir protettiv ieħor huwa rakkomandat.

Rikostituzzjoni u preparazzjoni għall-għoti ġol-vini

Il-kunjetti ta' Kyprolis ma fihom l-ebda preservattivi kontra l-mikrobi u huma maħsuba għal użu ta' darba biss. Għandha tiġi segwita teknika asettika xierqa.

Is-soluzzjoni rikostitwita fiha carfilzomib f'koncentrazzjoni ta' 2 mg/mL. Aqra l-istruzzjonijiet kollha għall-preparazzjoni qabel ir-rikostituzzjoni:

1. Ikkalkula d-doża (mg/m²) u n-numru ta' kunjetti ta' Kyprolis meħtieġa bl-użu tal-erja tal-wieċ tal-ġisem (BSA) tal-persuna fil-linja bażi. Pazjenti b'BSA ikbar minn 2.2 m² għandhom jingħataw doża bbażata fuq BSA ta' 2.2 m². Mhux meħtieġa aġġustamenti fid-doża għal tibdil fil-piż ta' ≤ 20%.
2. Oħroġ il-kunjett mill-frigġ qabel tużah.
3. Uża biss labra b'kejl ta' 21 gauge jew aktar (labra b'dijametru estern ta' 0.8 mm jew iżgħar) biex tirrikostitwixxi kull kunjett b'mod asettiku billi tinjetta bil-mod 5 mL (għall-kunjett ta' 10 mg), 15-il mL (għall-kunjett ta' 30 mg) jew 29 mL (għall-kunjett ta' 60 mg) ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet minn ġot-tap u tidderiġi s-soluzzjoni għal fuq IL-WIĊĊ INTERN TAL-KUNJETT sabiex tnaqqas il-formazzjoni ta' ragħwa.
4. Dawwar bil-mod u/jew aqleb il-kunjett ta' taht fuq bil-mod għal madwar minuta, jew sakemm jinħall kompletament. THAWWADX. Jekk ikun hemm ir-ragħwa, ħalli s-soluzzjoni toqgħod fil-kunjett sakemm ir-ragħwa tonqos (madwar 5 minuti) u s-soluzzjoni tiċċara.
5. Spezzjona viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel l-għoti. Il-prodott rikostitwit għandu jkun soluzzjoni trasparenti, mingħajr kulur sa ftit safranija u ma għandhiex tingħata jekk ikun hemm tibdil fil-kulur jew frak.
6. Armi kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża fil-kunjett.
7. Kyprolis jista' jingħata direttament permezz ta' infużjoni fil-vini jew alternattivament, jista' jingħata f'borża għall-għoti fil-vini. Tagħtix bhala injezzjoni ta' malajr jew bolus fil-vini.

8. Meta tagħtih f'borża għall-għoti ġol-vini, uża biss labra b'kejl ta' 21 *gauge* jew aktar (labra b'dijametru estern ta' 0.8 mm jew iżgħar) biex tiġbed id-doża kkalkulata mill-kunnett u ddilwixxi f'borża għall-għoti ġol-vini ta' 50 jew 100 mL li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 5% glucose.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Novembru 2015
Data tal-aħħar tiġdid: 25 ta' Ġunju 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

L-Olanda

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

L-Irlanda

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Il-Belġju

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kyprolis 10 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
carfilzomib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 10 mg ta' carfilzomib.
Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL ta' soluzzjoni fih 2 mg ta' carfilzomib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Betadex sulfobutyl ether sodium, anhydrous citric acid (E330), sodium hydroxide. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra' l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu għal ġol-vini.
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1060/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kyprolis 10 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
carfilzomib
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10 mg

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kyprolis 30 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
carfilzomib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 30 mg ta' carfilzomib.
Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL ta' soluzzjoni fih 2 mg ta' carfilzomib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Betadex sulfobutyl ether sodium, anhydrous citric acid (E330), sodium hydroxide. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra' l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu għal ġol-vini.
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1060/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kyprolis 30 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
carfilzomib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 30 mg ta' carfilzomib.
Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL ta' soluzzjoni fih 2 mg ta' carfilzomib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Betadex sulfobutyl ether sodium, anhydrous citric acid (E330), sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra' l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu għal ġol-vini.
Użu ta' darba biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friza.
Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1060/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kyprolis 60 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
carfilzomib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 60 mg ta' carfilzomib.
Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL ta' soluzzjoni fih 2 mg ta' carfilzomib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Betadex sulfobutyl ether sodium, citric acid anidridu (E330), sodium hydroxide. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni.
1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra' l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu għal ġol-vini.
Għall-użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friza.
Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1060/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMUM LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-
PRODOTT**

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kyprolis 60 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
carfilzomib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 60 mg ta' carfilzomib.
Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL ta' soluzzjoni fih 2 mg ta' carfilzomib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Betadex sulfobutyl ether sodium, citric acid anidru (E330), sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra' l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu għal ġol-vini.
Għall-użu ta' darba biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.
Tiffriżax.
Aħżen fil-kartuna originali sabiex tiproteġi mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1060/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Kyprolis 10 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kyprolis 30 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kyprolis 60 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
carfilzomib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Kyprolis u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Kyprolis
3. Kif għandek tuża Kyprolis
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Kyprolis
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Kyprolis u għalxiex jintuża

Kyprolis huwa medicina li fiha is-sustanza attiva carfilzomib.

Carfilzomib jaħdem billi jimblokka l-proteasome. Il-proteasome hija sistema fi hdan iċ-ċelluli li tkisser il-proteini meta ma jkunux qed jiffunzjonaw sewwa jew ma jkunux meħtieġa aktar. Bil-prevenzjoni tat-tkissir tal-proteini fiċ-ċelluli tal-kanċer, li għandhom ċans akbar li jkollhom aktar proteini mhux normali, Kyprolis joqtol iċ-ċelluli tal-kanċer.

Kyprolis jintuża biex jittratta pazjenti adulti b'mijeloma multipla li tal-anqas kellhom trattament wieħed preċedenti għal din il-marda. Il-mijeloma multipla hija kanċer taċ-ċelluli tal-plażma (tip ta' ċellula tad-demm bajda).

Kyprolis jingħatalek flimkien ma' daratumumab u dexamethasone, ma' lenalidomide u dexamethasone, jew ma' dexamethasone biss. Daratumumab, lenalidomide u dexamethasone huma medicini oħrajn li jintużaw biex jittrataw il-mijeloma multipla.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Kyprolis

It-tabib tiegħek se jeżaminak u jirrevedi l-istorja medika kollha tiegħek. Inti se tkun immonitorjat mill-qrib matul it-trattament. Qabel tibda tuża Kyprolis, u matul it-trattament, se jsirulek testijiet tad-demm. Dan huwa biex jiġi ċċekkjat jekk għandekx biżżejjed ċelluli tad-demm u jekk il-fwied u l-kliwi tiegħek humiex qed jaħdmu sew. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiċċekkja li qed tirċievi biżżejjed fluwidi.

Trid taqra l-fuljetti ta' tagħrif tal-medicini kollha li tiegħu flimkien ma' Kyprolis sabiex tifhem it-tagħrif relatat ma' dawn il-medicini.

Tużax Kyprolis jekk inti allergiku għal carfilzomib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tieghek qabel tuża Kyprolis jekk ghandek kwalunkwe mill-kondizzjonijiet elenkati hawn taht. Jista' jkollok bżonn testijiet ohra biex jiġi ċċekkjat jekk il-qalb, il-kliewi u l-fwied tieghek humiex qed jaħdmu sew.

- Problemi tal-qalb, li jinkludu storja ta' uġiġh fis-sider (angina), attakk tal-qalb, taħbit tal-qalb irregolari, pressjoni għolja jew jekk tkun xi darba haadt medicina għal qalbek
- Problemi tal-pulmun, li jinkludu storja ta' qtugħ ta' nifs waqt li tkun mistrieħ jew attiv (dispnea)
- Problemi tal-kliewi, li jinkludu insuffiċjenza tal-kliewi jew jekk tkun xi darba irċevejt dijalisi
- Problemi tal-fwied, li jinkludu storja ta' epatite, fwied xaħmi, jew jekk ikunu qalulek li l-fwied tieghek mhux qed jaħdem sew
- Fsada mhux normali, li tinkludi li titbengħel faċilment, fsada minn ġerħa, bħal qatgħa li ddum aktar minn mistenni biex tieqaf tnixxi d-demmm, jew fsada interna bħal tisgħol id-demmm, tirremetti d-demmm, ippurgar skur qisu qatran, jew demmm aħmar jgħajjat fl-ippurgar tieghek; jew fsada fil-moħħ li twassal għal tnemnim jew paralisi f'daqqa fuq naha waħda tal-wiċċ, riġlejn jew dirghajn, uġiġh ta' ras sever f'daqqa jew problemi biex tara jew diffikultà biex titkellem jew biex tibra'. Din tista' tindika li għandek għadd baxx ta' plejtlits (ċelluli li jgħinu d-demmm jagħqad)
- Passat mediku ta' emboli tad-demmm fil-vini tieghek
- Uġiġh jew nefha f'riġel jew fi driegħ (li jistgħu jkunu sintomu ta' emboli tad-demmm fil-vini tal-fond tar-riġel jew tad-driegħ), uġiġh fis-sider jew qtugħ ta' nifs (li jistgħu jkunu sintomu ta' emboli tad-demmm fil-pulmuni)
- Kwalunkwe marda serja ohra li minħabba fiha dħalt l-isptar jew irċevejt kwalunkwe medicina.

Kondizzjonijiet li għandek bżonn toqgħod attent għalihom

Għandek bżonn toqgħod attent għal ċerti sintomi waqt li tkun qed tieħu Kyprolis sabiex tnaqqas ir-riskju ta' kwalunkwe problema. Kyprolis jista' jaggrava xi kondizzjonijiet jew jikkawża effetti sekondarji serji, li jistgħu jkunu fatali, bħal problemi tal-qalb, problemi tal-pulmun, problemi tal-kliewi, sindrome ta' lisi tat-tumur (kondizzjoni ta' theddida għall-hajja li tiġri meta ċ-ċelluli tal-kanċer jinkisru u jerħu l-kontenut tagħhom fid-demmm), reazzjonijiet għall-infuzjoni ta' Kyprolis, tbengil jew fsada mhux normali (inkluzja fsada interna), emboli tad-demmm fil-vini tieghek, problemi tal-fwied, ċerti kondizzjonijiet tad-demmm, jew kondizzjoni newroloġika magħrufa bħala PRES. Ara 'Kondizzjonijiet li għandek bżonn toqgħod attent għalihom' f'sezzjoni 4.

Għid lit-tabib tieghek jekk qatt kellek jew jista' jkollok bħalissa infezzjoni tal-Epatite B. Dan għaliex din il-medicina tista' tikkawża r-riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B. It-tabib tieghek se jiċċekkjak għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel, matul u għal xi żmien wara t-trattament b'din il-medicina. Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk ikollok għeja li qed taggrava, jew sfurija tal-ġilda tieghek jew tal-parti l-bajda ta' għajnejk.

Fi kwalunkwe hin matul jew wara t-trattament tieghek, għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek minnufih jekk inti: tesperjenza vista mċajpra jew telf tal-vista jew vista doppja, diffikultà biex titkellem, dgħufija fi driegħ jew f'sieq, bidla fil-mod kif timxi jew problemi bil-bilanċ tieghek, tnemnim persistenti, tnaqqis fis-sensazzjoni jew telf ta' sensazzjoni, telf ta' memorja jew konfużjoni. Dawn kollha jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni tal-moħħ serja u potenzjalment fatali magħrufa bħala Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva (PML). Jekk inti kellek dawn is-sintomi qabel it-trattament b'carfilzomib, għid lit-tabib tieghek dwar xi bidla f'dawn is-sintomi.

Mediċini ohra u Kyprolis

Għid lit-tabib tieghek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini ohra. Dan jinkludi kwalunkwe medicina miksuba mingħajr riċetta, bħal vitamini jew mediċini mill-ħxejjex.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu mediċini għall-prevenzjoni tat-tqala bħal kontraċettivi orali jew kontraċettivi ormonali oħrajn għaliex jista' jkun li dawn mhumiex adattati biex jintużaw ma' Kyprolis.

Tqala u treddigh

Għal nisa li qed jiehdu Kyprolis

Tiħux Kyprolis jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. It-trattament b'Kyprolis ma ġiex evalwat f'nisa tqal. Waqt li qed tieħu Kyprolis u għal 30 jum wara li twaqqaf it-trattament għandek tuża metodu xieraq ta' kontraċezzjoni biex tiżgura ruħek li ma toħroġx tqila. Għandek tkellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek dwar metodi xierqa ta' kontraċezzjoni.

Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu Kyprolis, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih.

Tiħux Kyprolis jekk qed tredda'. Mhux magħruf jekk Kyprolis jgħaddix fil-ħalib tas-sider fil-bnedmin.

Lenalidomide huwa mistenni li jagħmel ħsara lit-tarbija li għada ma twelditx. Minħabba li Kyprolis jingħata flimkien ma' lenalidomide, trid issegwi l-Programm ta' Prevenzjoni tat-Tqala (ara l-fuljett ta' tagħrif għal lenalidomide għal tagħrif dwar il-prevenzjoni tat-tqala u iddiskutih mat-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek).

Għall-irġiel li qed jiehdu Kyprolis

Waqt li qed tieħu Kyprolis u għal 90 jum wara li twaqqaf it-trattament, għandek tuża kondom, anke jekk is-sieħba tiegħek tkun tqila.

Jekk is-sieħba tiegħek toħroġ tqila waqt li inti tkun qed tieħu Kyprolis jew fi żmien 90 jum wara li twaqqaf it-trattament, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih.

Sewqan u thaddim ta' magni

Waqt li tkun qed tirċievi trattament b'Kyprolis tista' tesperjenza gheja kbira, sturdament, hass ħażin, u/jew tnaqqis fil-pessjoni. Dan jista' jaffettwa ħażin il-kapaċità tiegħek biex issuq jew thaddem magni. Issuqx karozza u thaddimx magni jekk ikollok dawn is-sintomi.

Kyprolis fih sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 37 mg sodium f'kull kunjett ta' 10 mg, ekwivalenti għal 1.9% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Dan il-prodott mediċinali fih 109 mg sodium f'kull kunjett ta' 30 mg, ekwivalenti għal 5.5% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Dan il-prodott mediċinali fih 216 mg sodium f'kull kunjett ta' 60 mg, ekwivalenti għal 11% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Kyprolis fih cyclodextrin

Dan il-prodott mediċinali fih 500 mg ta' cyclodextrin (betadex sulfobutyl ether sodium) f'kull kunjett ta' 10 mg li hu ekwivalenti għal 88 mg/kg għal adult ta' 70 kg.

Dan il-prodott mediċinali fih 1,500 mg ta' cyclodextrin (betadex sulfobutyl ether sodium) f'kull kunjett ta' 30 mg li hu ekwivalenti għal 88 mg/kg għal adult ta' 70 kg.

Dan il-prodott mediċinali fih 3,000 mg ta' cyclodextrin (betadex sulfobutyl ether sodium) f'kull kunjett ta' 60 mg li hu ekwivalenti għal 88 mg/kg għal adult ta' 70 kg.

3. Kif ghandek tuża Kyprolis

Kyprolis se jinghata lilek minn tabib jew infermier. Id-doża se tkun ikkalkulata abbażi tat-tul u l-piż (erja tas-superfiċje tal-ġisem) tiegħek. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiddetermina d-doża ta' Kyprolis li se tirċievi.

Kyprolis se jinghata bħala infużjoni ġo vina. L-infużjoni tista' ddum sa 30 minuta. Kyprolis jinghata f'jumejn wara xulxin, kull ġimgħa, għal 3 ġimgħat, segwit b'ġimgħa waħda mingħajr trattament.

Kull perjodu ta' 28 jum huwa ċiklu wieħed ta' trattament. Dan ifisser li Kyprolis se jinghata lilek fil-jiem 1, 2, 8, 9, 15, u 16 ta' kull ċiklu ta' 28 jum. Id-doži f'jum 8 u 9 ta' kull ċiklu mhux se jibqgħu jinghataw minn ċiklu 13 'il quddiem jekk qed tiġi ttrattat bi Kyprolis flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone.

Il-magġoranza tal-pazjenti se jirċievu t-trattament sakemm ikun hemm titjib fil-marda tagħhom jew tibqa' stabbli. Madankollu, it-trattament b'Kyprolis jista' jitwaqqaf ukoll jekk ikollok effetti sekondarji li ma jistgħux jiġu mmaniġġjati.

Flimkien ma' Kyprolis inti se tinghata wkoll lenalidomide u dexamethasone, daratumumab u dexamethasone, jew dexamethasone waħdu. Tista' tinghata wkoll mediċini oħrajn.

Jekk tinghata Kyprolis aktar milli suppost

Minhabba li din il-mediċina se tinghata minn tabib jew infermier, huwa improbabbli li tinghata doża aktar milli suppost. Madankollu, jekk tinghata Kyprolis aktar milli suppost it-tabib tiegħek se jimmonitorjak għal effetti sekondarji.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Kondizzjonijiet li ghandek toqghod attent għalihom

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji. Għid lit-tabib mill-ewwel jekk tinnota kwalunkwe wiehed minn dawn is-sintomi:

- Uġiġħ fis-sider, qtugħ ta' nifs, jew jekk jintefhu saqajk, li jistgħu jkunu sintomi ta' problemi tal-qalb
- Diffikultà biex tiehu nifs, li tinkludi qtugħ ta' nifs meta tkun mistrieh jew attiv jew sogħla (qtugħ ta' nifs), nifs mgħaġġel, thossok bħal li ma tistax tiehu biżżejjed nifs, tharhir, jew sogħla, li jistgħu jkunu sinjali ta' tossiċità tal-pulmun
- Pressjoni għolja ħafna, uġiġħ sever fis-sider, uġiġħ ta' ras sever, konfużjoni, vista mċajpra, nawsja u rimettar, jew ansjetà kbira, li jistgħu jkunu sinjali ta' kondizzjoni magħrufa bħala krizi ipertensiva
- Qtugħ ta' nifs mal-attivitajiet ta' kuljum jew waqt li mistrieh, taħbit tal-qalb irregolari, polz mgħaġġel, gheja, sturdament, u ħass ħazinijiet, li jistgħu jkunu sinjali ta' kondizzjoni magħrufa bħala pressjoni pulmonari għolja
- Għekiesi, saqajn jew idejn minfuħin, nuqqas ta' aptit, tgħaddi inqas awrina jew riżultati tat-testijiet tad-demem mhux normali, li jistgħu jkunu sintomi ta' problemi tal-kliewi jew insuffiċjenza tal-kliewi

- Effett sekondarju msejjaħ sindrome ta' lisi tat-tumur, li jista' jkun ikkawżat mill-metaboliżmu rapidu taċ-ċelluli tat-tumuri u jista' jikkawża taħbit tal-qalb irregolari, insuffiċjenza tal-kliewi jew riżultati tat-testijiet tad-demm mhux normali
- Deni, sirdat jew roġħda, uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ fil-muskoli, fwawar jew nefħa fil-wiċċ, fix-xufftejn, fl-ilsien u/jew fil-grizmejn li tista' tikkawża diffikultà biex tieħu n-nifs jew biex tibra' (angjoedima), dgħufija, qtuġħ ta' nifs, pressjoni baxxa, haħħ haħħin, rata tat-thabbit tal-qalb baxxa, tagħħfis fis-sider jew uġiġħ fis-sider, li jistgħu jiġru bħala reazzjoni għall-infużjoni
- Tbenġil jew fsada mhux normali, bħal qatgħa, li ddum aktar milli mistenni biex tieqaf tnixxi d-demm; jew fsada interna bħal tisgħol id-demm, tirremetti d-demm, ippurgar skur qisu qatran, jew demm aħmar jgħajjat fl-ippurgar tiegħek; jew fsada fil-moħħ li twassal għal tneħħim jew paralisi f'daqqa fuq naħa waħda tal-wiċċ, riġlejn jew dirgħajn, uġiġħ ta' ras sever f'daqqa jew problemi biex tara jew diffikultà biex titkellem jew biex tibra'
- Uġiġħ jew nefħa f'riġel jew fi driegħ (li jistgħu jkunu sintomu ta' emboli tad-demm fil-vini tal-fond tar-riġel jew tad-driegħ), uġiġħ fis-sider jew qtuġħ ta' nifs (li jistgħu jkunu sintomu ta' emboli tad-demm fil-pulmuni)
- Sfurija fil-ġilda u l-għajnejn (suffeġra), uġiġħ jew nefħa addominali, nawsja jew rimettar, li jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-fwied, inkluż ta' insuffiċjenza tal-fwied. Jekk inti xi darba kellek infezzjoni tal-epatite B, it-trattament b'din il-mediċina jista' jikkawża r-riattivazzjoni tal-infezzjoni tal-epatite B
- Fsada, tbenġil, dgħufija, konfużjoni, deni, nawsja, rimettar u dijarea, u insuffiċjenza akuta tal-kliewi, li jistgħu jkunu sinjali ta' kondizzjoni tad-demm magħrufa bħala mikroangjopatija trombotika
- Uġiġħ ta' ras, konfużjoni, aċċessjonijiet (*fits*), telf tal-vista, u pressjoni għolja (ipertensjoni), li jistgħu jkunu sintomi ta' kondizzjoni newroloġika magħrufa bħala sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*).

Effetti sekondarji oħrajn possibbli

Effetti sekondarji komuni haħħna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Infezzjoni serja tal-pulmun (pnewmonja)
- Infezzjoni fil-passaġġ tan-nifs (infezzjoni fil-passaġġi tal-arja)
- Għadd baxx ta' plejtlits, li jista' jikkawża li titbenġel jew tnixxi d-demm faċilment (tromboċitopenija)
- Għadd baxx ta' ċelluli tad-demm bojod, li jista' jnaqqas il-kapaċità tiegħek li tiġġieled infezzjoni u jista' jkun assoċjat ma' deni
- Għadd baxx ta' ċelluli tad-demm ħomor (anemija) li jista' jikkawża għeja u għeja kbira
- Tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demm (tnaqqis fil-livelli ta' potassium fid-demm, żieda fil-livelli ta' kreatinina fid-demm)
- Nuqqas ta' aptit
- Diffikultà biex torqod (insomnija)
- Uġiġħ ta' ras
- Tirziħ, tneħħim, jew tnaqqis fis-sensazzjoni fl-idejn u/jew fis-saqajn
- Sturdament
- Pressjoni għolja (ipertensjoni)
- Qtuġħ ta' nifs
- Sogħla
- Dijarea
- Nawsja
- Stitikezza
- Rimettar
- Uġiġħ fl-istonku
- Uġiġħ fid-dahar
- Uġiġħ fil-ġogi
- Uġiġħ fid-dirgħajn u r-riġlejn, fl-idejn jew is-saqajn
- Spażmi fil-muskoli

- Deni
- Sirdat
- Nefha fl-idejn, fis-saqajn jew l-għekiesi
- Thossok dgħajjed
- Gheja (gheja kbira)

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Reazzjoni għall-infużjoni
- Insuffiċjenza kardijaka u problemi tal-qalb li jinkludu taħbit tal-qalb mgħaġġel, b'saħħtu jew irregolari
- Attakk tal-qalb
- Problemi tal-kliwi, li jinkludu insuffiċjenza tal-kliwi
- Emboli tad-demem fil-vini (trombozi fil-vini tal-fond)
- Thoss hafna shana
- Embolu tad-demem fil-pulmun
- Ilma fil-pulmun
- Tharhir
- Infezzjoni serja li tinkludi infezzjoni fid-demem (sepsi)
- Infezzjoni fil-pulmun
- Problemi tal-fwied li jinkludu žieda fl-enzimi tal-fwied fid-demem
- Sintomi ta' influwenza (influenza)
- Attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-ġidri r-riħ (ħruq ta' Sant' Antnin) li jista' jikkawża raxx u uġiġħ fil-ġilda (herpes zoster)
- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina (infezzjoni fl-istrutturi li jgħorru l-awrina)
- Sogħla li tista' tinkludi tagħfis jew uġiġħ fis-sider, kongestjoni fl-immifsejn (bronkite)
- Uġiġħ fil-griżmejn
- Infjammazzjoni tal-immieher u l-griżmejn
- Immieher iqattar, kongestjoni fl-immieher jew għatis
- Infezzjoni virali
- Infezzjoni tal-istonku u l-musrana (gastroenterite)
- Fsada fl-istonku u l-imsaren
- Tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demem (tnaqqis fil-livelli ta' sodium, magnesium, proteini, calcium jew phosphate fid-demem, žieda fil-livelli ta' calcium, aċidu uriku, potassium, bilirubina, proteina reattiva c jew zokkor fid-demem)
- Deidratazzjoni
- Ansjetà
- Thossok konfuż
- Vista mċajpra
- Kataretti
- Pressjoni baxxa (ipotensjoni)
- Tinfaraġ
- Tibdil fil-vuċi jew ħanqa
- Indigestjoni
- Uġiġħ fis-snien
- Raxx
- Uġiġħ fl-għadam, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fis-sider
- Dgħufija fil-muskoli
- Uġiġħ fil-muskoli
- Ħakk fil-ġilda
- Ħmura fil-ġilda
- Žieda fl-gharaq
- Uġiġħ
- Uġiġħ, nefha, irritazzjoni jew skonfort fil-post fejn tinghata l-injezzjoni fil-vina

- Żarżir fil-widnejn (*tinnitus*)
- Sensazzjoni ġenerali ta' mard jew skumdità

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Fsada fil-pulmuni
- Infjammazzjoni tal-kolon ikkawżata minn batterja msejha *Clostridium difficile*
- Reazzjoni allergika għal Kyprolis
- Insuffiċjenza ta' ħafna organi
- Tnaqqis fil-fluss tad-demem lejn il-qalb
- Fsada fil-moħħ
- Puplesija
- Diffikultà biex tieġu n-nifs, nifs mgħaġġel u/jew il-ponot tas-swaba tal-idejn u x-xuftejn jidru kemmxejn blu (sindrome ta' distress respiratorju akut)
- Nefha tal-kisja tal-qalb (perikardite), sintomi jinkludu wġiġħ wara l-għadma tas-sider, li kultant jinfirx għall-għonq u fl-ispallejn, xi kultant flimkien ma' deni
- Akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-kisja tal-qalb (effużjoni perikardjali), sintomi jinkludu wġiġħ jew tagħfis fis-sider u qtugħ ta' nifs
- Imblukkar tal-fluss tal-bila mill-fwied (kolestasi), li jista' jikkawża ħakk fil-ġilda, sfurija tal-ġilda, awrina skura ħafna u ppurgar pallidu ħafna
- Perforazzjoni tas-sistema diġestiva
- Infezzjoni b'ċitomegalovirus
- Terġa' tiġi attivata l-infezzjoni tal-epatite B (infjammazzjoni virali tal-fwied)
- Infjammazzjoni tal-frixa

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Kyprolis

Kyprolis se jinħażen fi spizerija.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax Kyprolis wara d-data ta' meta jiskadi li tidher fuq il-kunjett u l-kartuna. Id-data ta' meta jiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigġ (2 °C - 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-prodott rikostitwit għandu jkun soluzzjoni trasparenti, mingħajr kulur sa ftit safranija u ma għandhiex tingħata jekk ikun osservat tibdil fil-kulur jew frak.

Kyprolis huwa għall-użu ta' darba biss. Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Kyprolis

- Is-sustanza attiva hi carfilzomib. Kull kunjett fih 10 mg, 30 mg jew 60 mg ta' carfilzomib. Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL ta' soluzzjoni ikun fiha 2 mg ta' carfilzomib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma betadex sulfobutyl, ether sodium, citric acid anidridu (E330) u sodium hydroxide (ara sezzjoni 2 'Kyprolis fih sodium').

Kif jidher Kyprolis u l-kontenut tal-pakkett

Kyprolis huwa pprovdut f'kunjett tal-ħgieg bħala trab abjad sa abjad jagħti fil-griż għal soluzzjoni għall-infużjoni, li huwa rikostitwit (mahlul) qabel l-użu. Is-soluzzjoni rikostitwita hija soluzzjoni trasparenti, mingħajr kulur jew ftit safranija.

Kull pakkett fih kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
L-Olanda

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
L-Olanda

Manifattur

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
L-Irlanda

Manifattur

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħha:

Istruzzjonijiet għar-riskostituzzjoni u l-preparazzjoni ta' Kyprolis trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni għall-ghoti ġol-vini

Carfilzomib huwa aġent ċitotossiku. Għalhekk, għandu jkun hemm kawtela waqt l-immanigġjar u l-preparazzjoni ta' Kyprolis. L-użu ta' ingwanti u ta' tagħmir protettiv ieħor huwa rakkomandat.

Il-kunjetti ta' Kyprolis ma fihom l-ebda preservattivi kontra l-mikrobi u huma maħsuba għal użu ta' darba biss. Għandha tiġi segwita teknika asettika xierqa.

Is-soluzzjoni rikostitwita fiha carfilzomib f'koncentrazzjoni ta' 2 mg/mL. Aqra l-istruzzjonijiet kollha għall-preparazzjoni qabel ir-rikostituzzjoni:

1. Ikkalkula d-doża (mg/m^2) u n-numru ta' kunjetti ta' Kyprolis meħtieġa bl-użu tal-erja tal-wieċ tal-ġisem (BSA) tal-persuna fil-linja bażi. Pazjenti b'BSA ikbar minn 2.2 m^2 għandhom jinghataw doża bbażata fuq BSA ta' 2.2 m^2 . Mhux meħtieġa aġġustamenti fid-doża għal tibdil fil-piż ta' $\leq 20\%$.
2. Ohroġ il-kunjett mill-frigġ qabel tużah.
3. Uża biss labra b'kejl ta' 21 *gauge* jew aktar (labra b'dijametru estern ta' 0.8 mm jew iżgħar) biex tirrikostitwixxi b'mod asettiku kull kunjett billi tinjetta bil-mod 5 mL (għall-kunjett at' 10 mg), 15-il mL (għall-kunjett at' 30 mg) jew 29 mL (għall-kunjett at' 60 mg) ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet minn ġot-tap u dderiġi s-soluzzjoni għal fuq IL-WIĊĊ INTERN TAL-KUNJETT sabiex tnaqqas il-formazzjoni ta' ragħwa.
4. Dawwar bil-mod u/jew aqleb il-kunjett ta' taħt fuq bil-mod għal madwar minuta, jew sakemm jinħall kompletament. THAWWADX. Jekk ikun hemm ragħwa, ħalli s-soluzzjoni toqgħod fil-kunjett sakemm ir-ragħwa tonqos (madwar 5 minuti) u s-soluzzjoni tiċċara.
5. Spezzjona viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel l-ghoti. Il-prodott rikostitwit għandu jkun soluzzjoni trasparenti, mingħajr kulur sa ffit safranija u ma għandhiex tinghata jekk ikun hemm tibdil fil-kulur jew frak.
6. Armi kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża fil-kunjett.
7. Kyprolis jista' jinghata direttament permezz ta' infużjoni fil-vini jew alternattivament, jista' jinghata f'borża għall-ghoti fil-vini. Tagħtix bhala injezzjoni ta' malajr jew bolus fil-vini.
8. Meta tagħtih f'borża għall-ghoti ġol-vini, uża biss labra b'kejl ta' 21 *gauge* jew aktar (labra b'dijametru estern ta' 0.8 mm jew iżgħar) biex tiġbed id-doża kkalkulata mill-kunjett u ddilwixxi f'borża għall-ghoti ġol-vini ta' 50 jew 100 mL li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 5% glucose.

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, iż-żmien u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.