|  |
| --- |
| Dan id-dokument fih l-informazzjoni approvata dwar il-prodott għall-Osenvelt, bil-bidliet li sarulu wara l-proċedura preċedenti li jaffettwaw l-informazzjoni dwar il-prodott (EMA/VR/0000263750) jiġu enfasizzati.Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/osenvelt> |

**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta’ malajr ta’ informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Osenvelt 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull kunjett fih 120 mg ta’ denosumab f’1.7 mL ta’ soluzzjoni (70 mg/mL).

Denosumab huwa antikorp IgG2 monoklonali uman magħmul f’linja ta’ ċelluli mammiferi (ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż) permezz ta’ teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Eċċipjent b’effetti magħruf

Kull 1.7 mL ta’ soluzzjoni fihom 79.9 mg sorbitol (E420) li huwa ekwivalenti għal 47 mg/mL u 0.17 mg polysorbate 20 (E432) li huwa ekwivalenti għal 0.1 mg/mL.

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

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni trasparenti, bla kulur sa safra ċara b’pH ta’ 5.2.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Prevenzjoni ta’ avvenimenti relatati mal-għadam (ksur patoloġiku, radjazzjoni fl-għadam, kompressjoni tas-sinsla tad-dahar jew kirurġija fl-għadam) f’adulti b’tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam (ara sezzjoni 5.1).

Trattament ta’ adulti u adolexxenti bi skeletru matur b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam li ma jistax jitneħħa jew fejn tneħħija kirurġika x’aktarx twassal għal morbidità severa.

4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata

Denosumab għandu jingħata b’responsabbiltà ta’ professjonist tal-kura tas-saħħa.

Pożoloġija

Supplimentazzjoni ta’ mill-inqas 500 mg ta’ kalċju u 400 IU ta’ vitamina D kuljum huwa meħtieġ fil-pazjenti kollha, sakemm ma tkunx preżenti iperkalċimija (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti ttrattati b’denosumab għandhom jingħataw il-fuljett ta’ tagħrif u l-kartuna biex tfakkar lill-pazjent.

*Prevenzjoni ta’ avvenimenti relatati mal-għadam f'adulti b’tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam*

Id-doża rakkomandata hija 120 mg mogħtija bħala injezzjoni taħt il-ġilda waħda darba kull 4 ġimgħat fil-koxxa, fl-addome jew fil-parti ta’ fuq tad-driegħ.

*Tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam*

Id-doża rakkomandata ta’ denosumab hija 120 mg mogħtija bħala injezzjoni waħda taħt il-ġilda darba kull 4 ġimgħat fil-koxxa, fl-addome jew fil-parti ta’ fuq tad-driegħ b’dożi addizzjonali ta’ 120 mg f’jiem 8 u 15 tat-trattament tal-ewwel xahar ta’ terapija.

Pazjenti fl-istudju ta’ fażi II li kellhom tneħħija kompluta ta’ tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam irċevew 6 xhur ta’ trattament addizzjonali wara l-kirurġija skont il-protokoll tal-istudju.

Pazjenti b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam għandhom jiġu valutati f’intervalli regolari biex jiġi determinat jekk dawn ikomplux jibbenefikaw minn trattament. F’pazjenti li l-marda tagħhom hija kkontrollata b’denosumab, l-effett ta’ interruzzjoni jew waqfien tat-trattament ma ġiex evalwat, madankollu *data* limitata f’dawn il-pazjenti ma tindikax effett *rebound* wara l-waqfien tat-trattament.

*Indeboliment renali*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f’pazjenti b’indeboliment renali (ara sezzjonijiet 4.4 għal rakkomandazzjonijiet dwar il-monitoraġġ tal-kalċju, 4.8 u 5.2).

*Indeboliment epatiku*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ denosumab ma ġewx studjati f’pazjenti b’indeboliment epatiku (ara sezzjoni 5.2).

*Pazjenti anzjani (età ta’ ≥ 65)*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f’pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ denosumab għadhom ma ġewx determinati f’pazjenti pedjatriċi (età ta’ < 18) minbarra adolexxenti bi skeletru matur (età ta’ 12‑17-il sena) b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam.

Osenvelt mhux rakkomandat f’pazjenti pedjatriċi (età ta’ < 18) minbarra adolexxenti bi skeletru matur (età ta’ 12‑17-il sena) b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam (ara sezzjoni 4.4).

Trattament ta’ adolexxenti bi skeletru matur b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam li ma jistax jitneħħa jew fejn tneħħija kirurġika x’aktarx twassal għal morbidità severa: il-pożoloġija hija l-istess bħal fl-adulti.

Inibizzjoni ta’ RANK/ligand RANK (RANKL - *RANK ligand*) fi studji fuq l-annimali kien konness ma’ inibizzjoni tat-tkabbir tal-għadam u man-nuqqas ta’ ħruġ tas-snien, u dawn il-bidliet kienu parzjalment riversibbli mal-waqfien tal-inibizzjoni ta’ RANKL (ara sezzjoni 5.3).

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Użu għal taħt il-ġilda.

Għal istruzzjonijiet dwar l-użu, l-immaniġġjar u r-rimi ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Ipokalċimija severa u mhux ittrattata (ara sezzjoni 4.4).

Leżjonijiet li ma jkunux fiequ wara kirurġija dentali jew fil-ħalq.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Supplimentazzjoni ta’ kalċju u vitamina D

Supplimentazzjoni b’kalċju u vitamina D huwa meħtieġ fil-pazjenti kollha sakemm ma tkunx preżenti iperkalċimija (ara sezzjoni 4.2).

Ipokalċimija

Ipokalċimija eżistenti minn qabel għandha tiġi kkoreġuta qabel tinbeda terapija b’denosumab. Ipokalċimija tista’ sseħħ fi kwalunkwe ħin matul it-terapija b’denosumab. Monitoraġġ tal-livelli tal-kalċju għandu jitwettaq (i) qabel id-doża inizjali ta’ denosumab, (ii) fi żmien ġimagħtejn wara d-doża inizjali, (iii) jekk iseħħu sintomi suspettati li huma kkawżati minn ipokalċimija (ara sezzjoni 4.8 għal sintomi). Monitoraġġ addizzjonali tal-livell tal-kalċju għandu jiġi kkunsidrat waqt it-terapija f’pazjenti b’fatturi ta’ riskju għal ipokalċimija, jew jekk indikat mod ieħor ibbażat fuq il-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

Il-pazjenti għandhom jiġu mħeġġa biex jirrappurtaw sintomi li jindikaw ipokalċimija. Jekk isseħħ ipokalċimija waqt li qed tirċievi denosumab, għandhom mnejn ikunu meħtieġa supplimentazzjoni addizzjonali ta’ kalċju u monitoraġġ addizzjonali.

Fl-ambjent ta’ wara t-tqegħid fis-suq, kienet irrappurtata ipokalċimija sintomatika severa (inklużi każijiet fatali) (ara sezzjoni 4.8), bil-biċċa l-kbira tal-każijiet jseħħu fl-ewwel ġimgħat ta’ bidu ta’ terapija, iżda jistgħu jseħħu aktar tard.

Indeboliment renali

Pazjenti b’indeboliment renali sever (tneħħija tal-krejatinina < 30 mL/min) jew li qed jirċievu dijalisi huma f’riskju akbar li jiżviluppaw ipokalċimija. Ir-riskju li jiżviluppaw ipokalċimija u żidiet fl-istess waqt fl-ormon tal-paratirojde jiżdied b’żieda fil-grad ta’ indeboliment renali. Monitoraġġ regolari tal-livelli tal-kalċju huwa importanti ħafna f’dawn il-pazjenti.

Osteonekrosi tax-xedaq (ONJ - *osteonecrosis of the jaw*)

ONJ kien irrappurtat b’mod komuni f’pazjenti li jirċievu denosumab (ara sezzjoni 4.8).

Il-bidu ta’ trattament/kors ta’ trattament ġdid għandu jigi ttardjat f’pazjenti b’leżjonijiet miftuħin li għadhom ma’ fiqux tat-tessut l-artab fil-ħalq. Eżami dentali b’dentistrija preventiva u stima tal-benefiċċju u r-riskju individwali huma rakkomandati qabel trattament b’denosumab.

Il-fatturi ta’ riskju li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati fl-evalwazzjoni tar-riskju tal-pazjent li jiżviluppa ONJ:

* qawwa tal-prodott mediċinali li jinibixxi assorbiment mill-ġdid tal-għadam (riskju ogħla għal komposti potenti ħafna), mnejn jingħata (riskju ogħla għall-għoti parenterali) u d-doża kumulattiva ta’ terapija għall-assorbiment mill-ġdid tal-għadam.
* kanċer, kondizzjonijiet ko-morbużi (eż. anemija, disturbi fit-tagħqid tad-demm, infezzjoni), tipjip.
* terapiji mogħtija fl-istess waqt: kortikosterojdi, kimoterapija, inibituri tal-anġjoġenesi, radjuterapija għar-ras u l-għonq.
* iġene orali fqira, mard paradentali, dentaturi li ma jeħlux sew, mard dentali eżistenti minn qabel, proċeduri dentali invażivi (eż. qlugħ ta’ sinna).

Il-pazjenti kollha għandhom ikunu mħeġġa biex iżommu iġene orali tajba, jirċievu eżaminazzjonijiet dentali b’mod regolari, u jirrappurtaw immedjatament kwalunkwe sintomi orali bħal snien jiċċaqalqu, uġigħ jew nefħa jew feriti li ma jfiqux jew li jnixxu matul it-trattament b’denosumab. Waqt it-trattament, proċeduri dentali invażivi għandhom isiru biss wara konsiderazzjoni bir-reqqa u jiġu evitati qrib ta’ għoti ta’ denosumab.

Il-pjan ta’ immaniġġjar ta’ pazjenti li jiżviluppaw ONJ għandu jiġi stabbilit b’kollaborazzjoni mill-qrib bejn it-tabib li qed jittratta u dentist jew kirurgu tal-ħalq b’esperjenza f’ONJ. Interruzzjoni temporanja ta’ trattament ta’ denosumab għandu jiġi kkunsidrat sakemm il-kondizzjoni tgħaddi u fatturi ta’ riskju li jikkontribwixxu jittaffew fejn possibbli.

Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smigħ

Ġiet irrappurtata osteonekrosi tal-kanal estern tas-smigħ b’denosumab. Il-fatturi ta’ riskju possibbli għal osteonekrosi tal-kanal estern tas-smigħ jinkludu l-użu ta’ sterojdi u kimoterapija u/jew fatturi ta’ riskju lokali bħal infezzjoni jew trawma. Il-possibbiltà ta’ osteonekrosi tal-kanal estern tas-smigħ għandha tiġi kkunsidrata f’pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu denosumab li jkollhom sintomi fil-widnejn inklużi infezzjonijiet kroniċi tal-widna.

Ksur mhux tipiku tal-wirk

Ksur mhux tipiku tal-wirk kien irrappurtat f’pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab (ara sezzjoni 4.8). Ksur mhux tipiku tal-wirk jista’ jseħħ bi trawma żgħira jew bl-ebda trawma fir-reġjuni *subtrochanteric* u *diaphyseal* tal-wirk. Sejbiet radjugrafiċi speċifiċi jikkaratterizzaw dawn l-avvenimenti. Ksur mhux tipiku tal-wirk kien irrappurtat ukoll f’pazjenti li kellhom ċertu mard komorbuż ieħor (eż. nuqqas ta’ vitamina D, artrite rewmatika, ipofosfatasja) u bl-użu ta’ ċertu sustanzi farmaċewtiċi (eż. bisphosphonates, glucocorticoids, inibituri tal-*proton pump*). Dawn l-avvenimenti seħħew ukoll mingħajr terapija kontra l-assorbiment mill-ġdid. Ksur simili rrappurtat f’assoċjazzjoni ma’ bisphosphonates ġeneralment huwa bilaterali; għalhekk il-wirk tan-naħa l-oħra għandu jkun eżaminat f’pazjenti ttrattati b’denosumab li kellhom ksur tax-xaft tal-wirk. Twaqqif ta’ terapija b’denosumab f’pazjenti suspettati li għandhom ksur mhux tipiku tal-wirk għandu jiġi kkunsidrat sakemm issir evalwazzjoni tal-pazjent abbażi ta’ stima tal-benefiċċju u r-riskju individwali. Waqt trattament b’denosumab, il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jirrappurtaw uġigħ ġdid jew mhux tas-soltu fil-koxxa, ġenbejn, jew fl-irqiq ta’ bejn il-koxxa u ż-żaqq. Pazjenti li jkollhom dawn is-sintomi għandhom jiġu evalwati għall-ksur mhux komplut tal-wirk.

Iperkalċimija wara twaqqif tat-trattament f’pazjenti b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam u f’pazjenti bi skeletri li qed jiżviluppaw

Iperkalċimija klinikament sinifikanti li tirrikjedi li l-pazjent jiġi rikoverat l-isptar u kkumplikata minn korriment renali akut kienet irrappurtata f’pazjenti trattati b’denosumab b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam ġimgħat sa xhur wara t-twaqqif tat-trattament.

Wara li jitwaqqaf it-trattament, immonitorja lill-pazjenti għal sinjali u sintomi tal-iperkalċimija, ikkunsidra l-valutazzjoni perjodika tal-kalċju tas-serum u evalwa mill-ġdid ir-rekwiżiti tas-supplimentazzjoni ta’ kalċju u ta’ vitamina D tal-pazjent (ara sezzjoni 4.8).

Denosumab mhuwiex rakkomandat f’pazjenti bi skeletri li qed jiżviluppaw (ara sezzjoni 4.2). Iperkalċimija klinikament sinifikanti kienet irrappurtata wkoll f’dan il-grupp ta’ pazjenti ġimgħat sa xhur wara li waqqfu t-trattament.

Oħrajn

Pazjenti li qed jiġu ttrattati b’denosumab m’għandhomx jiġu ttrattati fl-istess waqt bi prodotti mediċinali oħra li fihom denosumab (għall-indikazzjonijiet ta’ osteoporożi).

Pazjenti li qed jiġu ttrattati b’denosumab m’għandhomx jiġu ttrattati fl-istess waqt b’bisphosphonates.

Tumur malinn f’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam jew progressjoni għal marda metastatika huma avvenimenti mhux frekwenti u riskju magħruf f’pazjenti b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali radjuloġiċi ta’ tumur malinn, dehra ta’ dija ġdida f’x-rays jew osteolisi. *Data* klinika disponibbli ma tissuġġerixxix riskju akbar ta’ tumuri malinni f’pazjenti b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam ittrattati b’denosumab.

Twissijiet dwar l-eċċipjenti

Din il-mediċina fiha 79.9 mg sorbitol f’kull kunjett li hu ekwivalenti għal 47 mg/mL. Għandu jittieħed kont tal-effett addittiv ta’ prodotti li fihom sorbitol (jew fructose) mogħtija fl-istess ħin kif ukoll it-teħid ta’ sorbitol (jew fructose) mad-dieta.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull doża ta’ 120 mg, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

Din il-mediċina fiha 0.17 mg ta’ polysorbate 20 f’kull kunjett li hija ekwivalenti għal 0.1 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allerġiji magħrufa.

4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta’ interazzjoni.

Fi provi kliniċi, denosumab ingħata flimkien ma’ trattament standard kontra l-kanċer u f’individwi li qabel kienu qed jirċievu bisphosphonates. Ma kien hemm l-ebda tibdil klinikament rilevanti fil-konċentrazzjoni l-aktar baxxa fis-serum u fil-farmakodinamiċi ta’ denosumab (N‑telopeptide fl-awrina aġġustata għall-krejatinina, uNTX/Cr) ikkawżat minn kimoterapija u/jew terapija bl-ormoni fl-istess waqt jew b’esponiment minn qabel għal bisphosphonate fil-vini.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Tqala

M’hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta’ denosumab f’nisa tqal. Studji f’annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Denosumab mhux rakkomandat għall-użu f’nisa tqal u f’nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhux qed jużaw kontraċezzjoni. In-nisa għandhom jingħataw parir biex ma joħorġux tqal waqt u għal mill-inqas 5 xhur wara t-trattament b’denosumab.Kwalunkwe effetti ta’ denosumab x’aktarx ikunu akbar waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala peress li antikorpi monoklonali huma trasportati mill-plaċenta b’mod lineari kif it-tqala tavvanza, bl-akbar ammont trasferit matul it-tielet trimestru.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk denosumab jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju gћat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Studji fuq ġrieden *knockout* jissuġġerixxu li n-nuqqas ta’ RANKL waqt it-tqala jista’ jinterferixxi mal-maturazzjoni tal-glandola tal-ħalib li jwassal għall-indeboliment fit-treddigħ wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Għandha tittieħed deċiżjoni jekk twaqqafx it-treddigħ jew twaqqafx it-terapija b’denosumab, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigħ għat-tarbija tat-twelid/tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M’hemmx *data* disponibbli dwar l-effett ta’ denosumab fuq il-fertilità umana. Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ħżiena diretti jew indiretti rigward il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Denosumab m’għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil ġenerali tas-sigurtà huwa konsistenti fl-indikazzjonijiet approvati kollha għal denosumab.

Ipokalċimija kienet irrappurtata b’mod komuni ħafna wara l-għoti ta’ denosumab, l-aktar fl-ewwel ġimagħtejn. Ipokalċimija tista’ tkun severa u sintomatika (ara sezzjoni 4.8 ‑ deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula). It-tnaqqis fil-kalċju tas-serum ġeneralment kien immaniġġjat b’mod xieraq permezz ta’ supplimentazzjoni ta’ kalċju u vitamina D. L -aktar reazzjoni avversa komuni b’denosumab hija uġigħ muskoluskeletriku. Każijiet ta’ osteonekrosi tax-xedaq (ara sezzjoni 4.4 u 4.8 ‑ deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula) kienu osservati b’mod komuni f’pazjenti li kienu qed jieħdu denosumab.

Lista f’tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-konvenzjoni li ġejja ntużat għall-klassifikazzjoni tar-reazzjonijiet avversi ibbażata fuq rati ta’ inċidenza f’erba’ studji kliniċi ta’ fażi III, f’żewġ studji kliniċi ta’ fażi II u waqt esperjenza ta’ wara t‑tqegħid fis-suq (ara tabella 1): komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000), rari ħafna (< 1/10 000) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F’kull sezzjoni ta’ frekwenza u f’kull klassi tas-sistemi u tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji l-ewwel.

**Tabella 1. Reazzjonijiet avversi rrappurtati f’pazjenti b’tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam, mijeloma multipla, jew b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam**

| **Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA** | **Kategorija tal-frekwenza** | **Reazzjonijiet avversi** |
| --- | --- | --- |
| Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi) | Komuni | Tumur malinn primarju ġdid1 |
| Disturbi fis-sistema immuni | Rari | Sensittività eċċessiva għall-mediċina1 |
| Rari | Reazzjoni anafilattika1 |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Komuni ħafna | Ipokalċimija1, 2 |
| Komuni | Ipofosfatimija |
| Mhux komuni | Iperkalċimija wara twaqqif tat-trattament f’pazjenti b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam3 |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Komuni ħafna | Qtugħ ta’ nifs |
| Disturbi gastro-intestinali | Komuni ħafna | Dijarea |
| Komuni | Qlugħ ta’ snien |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | Komuni | Għaraq eċċessiv |
| Mhux komuni | Eruzzjonijiet Lichenoid minħabba l-mediċina1 |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi | Komuni ħafna | Uġigħ muskolu-skeletriku1 |
| Komuni | Osteonekrosi tax-xedaq1 |
| Mhux komuni | Ksur mhux tipiku tal-wirk1 |
| Mhux magħrufa | Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smigħ3,4 |

1 Ara s-sezzjoni Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

2 Ara s-sezzjoni Popolazzjonijiet speċjali oħra

3 Ara s-sezzjoni 4.4

4 Effett tal-klassi

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

*Ipokalċimija*

Fi provi kliniċi dwar prevenzjoni ta’ SRE ġiet osservata inċidenza ogħla ta’ ipokalċimija fost individwi ttrattati b’denosumab meta mqabbla ma’ zoledronic acid.

L-ogħla inċidenza ta’ ipokalċimija kienet osservata fi prova ta’ fażi III f’pazjenti b’mijeloma multipla. L-ipokalċimija kienet irrappurtata f’16.9% tal-pazjenti ttrattati b’denosumab u fi 12.4% tal-pazjenti ttrattati b’zoledronic acid. Kien hemm tnaqqis ta’ grad 3 fil-livelli tal-kalċju fis-serum f’1.4% tal-pazjenti ttrattati b’denosumab u f’0.6% tal-pazjenti ttrattati b’zoledronic acid. Tnaqqis ta’ grad 4 fil-livelli tal-kalċju fis-serum kien esperjenzat f’0.4% tal-pazjenti ttrattati b’denosumab u f’0.1% tal-pazjenti ttrattati b’zoledronic acid.

Fi tliet provi kliniċi ta’ fażi III ikkontrollati bl-attiv f’pazjenti b’tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l‑għadam, ipokalċimija kienet irrappurtata f’9.6% tal-pazjenti ttrattati b’denosumab u f’5.0% tal-pazjenti ttrattati b’zoledronic acid.

Kien hemm tnaqqis ta’ grad 3 fil-livelli tal-kalċju fis-serum fi 2.5% tal-pazjenti ttrattati b’denosumab u f’1.2% tal-pazjenti ttrattati b’zoledronic acid. Kien hemm tnaqqis ta’ grad 4 fil-livelli tal-kalċju fis-serum f’0.6% tal-pazjenti ttrattati b’denosumab u f’0.2% tal-pazjenti ttrattati b’zoledronic acid (ara sezzjoni 4.4).

F’żewġ provi kliniċi ta’ fażi II bi grupp wieħed f’pazjenti b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam, ipokalċimija kienet irrappurtata f’5.7% tal-pazjenti. L-ebda wieħed mill-avvenimenti avversi ma kien meqjus bħala wieħed serju.

Fl-ambjent ta’ wara t-tqegħid fis-suq, kienet irrappurtata ipokalċimija sintomatika severa (inklużi każijiet fatali), bil-biċċa l-kbira tal-każijiet isseħħu fl-ewwel ġimgħat mill-bidu tat-terapija. Eżempji ta’ manifestazzjonijiet kliniċi ta’ ipokalċimija sintomatika severa inkludew titwil tal-intervall QT, tetanja, aċċessjonijiet u stat mentali mibdul (inkluż koma) (ara sezzjoni 4.4). Sintomi ta’ ipokalċimija fi studji kliniċi inkludew parasteżija jew ebusija fil-muskoli, kontrazzjonijiet, spażmi u bugħawwieġ fil-muskoli.

*Osteonekrosi tax-xedaq (ONJ - osteonecrosis of the jaw)*

Fi provi kliniċi, l-inċidenza ta’ ONJ kienet ogħla bi żmien itwal ta’ esponiment; ONJ kienet dijanjostikata wkoll wara li twaqqaf it-trattament b’denosumab bil-maġġoranza tal-każijiet isseħħu fi żmien 5 xhur wara l-aħħar doża. Pazjenti bi storja preċedenti ta’ ONJ jew osteomjelite tax-xedaq, kondizzjoni attiva dentali jew tax-xedaq li teħtieġ kirurġija orali, kirurġija dentali/orali mhux imfejqa, jew kwalunkwe proċedura dentali invażiva ppjanata kienu esklużi mill-provi kliniċi.

Fi provi kliniċi dwar prevenzjoni ta’ SRE kienet osservata inċidenza ogħla ta’ ONJ fost individwi ttrattati b’denosumab meta mqabbla ma’ zoledronic acid. L-ogħla inċidenza ta’ ONJ kienet osservata fi prova ta’ fażi III f’pazjenti b’mijeloma multipla. Fil-fażi ta’ trattament double‑blind ta’ din il-prova, ONJ kienet ikkonfermata f’5.9% tal-pazjenti ttrattati b’denosumab (esponiment medjan ta’ 19.4 xhur; firxa 1 ‑ 52) u fi 3.2% tal-pazjenti ttrattati b’zoledronic acid. Mat-tlestija tal-fażi ta’ trattament double‑blind ta’ din il-prova, l-inċidenza aġġustata għas-sena tal-pazjent ta’ ONJ ikkonfermata fil-grupp ta’ denosumab (esponiment medjan ta’ 19.4 xhur; firxa 1 ‑ 52) kienet 2.0 kull 100 sena ta’ pazjent matul l-ewwel sena ta’ trattament, 5.0 fit-tieni sena, u 4.5 kull sena wara dan. Iż-żmien medjan għal ONJ kien ta’ 18.7 xhur (firxa: 1 ‑ 44).

Fil-fażijiet primarji tat-trattament ta’ tliet provi kliniċi ta’ fażi III ikkontrollati bl-attiv f’pazjenti b’tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam, ONJ ġiet ikkonfermata f’1.8% tal-pazjenti ttrattati b’denosumab (esponiment medjan ta’ 12.0-il xahar; firxa: 0.1 – 40.5) u f’1.3% tal-pazjenti ttrattati b’zoledronic acid. Karatteristiċi kliniċi ta’ dawn il-każijiet kienu simili bejn il-gruppi ta’ trattament. Fost l-individwi b’ONJ ikkonfermata, il-biċċa l-kbira (81% fiż-żewġ gruppi ta’ trattament) kellhom passat ta’ qlugħ ta’ snien, iġjene orali ħażina, u/jew l-użu ta’ apparat dentali. Il-biċċa l-kbira tal-individwi kienu qed jirċievu jew kienu rċevew kimoterapija.

Il-provi f’pazjenti b’kanċer tas-sider jew tal-prostata nkludew fażi ta’ estensjoni ta’ trattament b’denosumab (esponiment globali medjan ta’ 14.9 xhur; firxa: 0.1 – 67.2). ONJ ġiet ikkonfermata f’6.9% tal-pazjenti b’kanċer tas-sider u kanċer tal-prostata matul il-fażi ta’ estensjoni tat-trattament.

L-inċidenza globali aġġustata għal sena ta’ pazjent ta’ ONJ ikkonfermata kienet ta’ 1.1 kull 100 sena ta’ pazjent matul l-ewwel sena ta’ trattament, 3.7 fit-tieni sena u ta’ 4.6 wara dan.Iż-żmien medjan sa ONJ kien ta’ 20.6 xhur (firxa: 4 ‑ 53).

Studju ta’ osservazzjoni, retrospettiv, non-randomised f’2,877 pazjent bil-kanċer ittratati b’denosumab jew zoledronic acid fl-Iżvezja, id-Danimarka, u n-Norveġja wera li l-proporzjonijiet ta’ inċidenza ta’ 5 snin ta’ ONJ ikkonfermata b’mod mediku kienu ta’ 5.7 % (CI ta’ 95 %: 4.4, 7.3; żmien medjan ta’ segwitu ta’ 20 xhur [firxa 0.2-60]) f’koorti ta’ pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab u 1.4 % (CI ta’ 95 %: 0.8, 2.3; żmien medjan ta’ segwitu ta’ 13-il xahar [firxa 0.1-60]) f’koorti separat ta’ pazjenti li kienu qed jirċievu zoledronic acid. Il-proporzjon ta’ inċidenza ta’ ħames snin ta’ ONJ f’pazjenti li biddlu minn zoledronic acid għal denosumab kien ta’ 6.6 % (CI ta’ 95 %: 4.2, 10.0; żmien medjan ta’ segwitu ta’ 13-il xahar [firxa 0.2-60]).

Fi prova ta’ fażi III f’pazjenti b’kanċer mhux metastatiku tal-prostata (popolazzjoni ta’ pazjenti li għalihom denosumab mhux indikat), b’esponiment itwal għat-trattament ta’ sa 7 snin, l-inċidenza aġġustata għal sena ta’ pazjent ta’ ONJ ikkonfermata kienet ta’ 1.1 kull 100 sena ta’ pazjent matul l-ewwel sena ta’ trattament, 3.0 fit-tieni sena, u 7.1 wara dan.

Fi prova klinika open‑label ta’ fażi II fit-tul f’pazjenti b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam (Studju 6, ara sezzjoni 5.1), ONJ ġiet ikkonfermata f’6.8 % tal-pazjenti, inkluż pazjent adolexxenti wieħed (numru medjan ta’ 34 doża; firxa 4 – 116). Mat-tlestija tal-prova, il-ħin medjan fil-prova inkluż il-fażi ta’ segwitu għas-sigurtà kien ta’ 60.9 xhur (firxa: 0 – 112.6). L-inċidenza globali aġġustata għal sena ta’ pazjent ta’ ONJ ikkonfermata kienet ta’ 1.5 kull 100 sena ta’ pazjent (0.2 kull 100 sena ta’ pazjent matul l-ewwel sena ta’ trattament, 1.5 fit-tieni sena, 1.8 fit-tielet sena, 2.1 fir-raba’ sena, 1.4 fil-ħames sena, u ta’ 2.2 wara dan). Iż-żmien medjan sa ONJ kien 41 xahar (firxa: 11 - 96).

*Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva relatati mal-mediċina*

Fl-ambjent ta’ wara t-tqegħid fis-suq, f’pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab, kienu rrappurtati avvenimenti ta’ sensittività eċċessiva, inklużi avvenimenti rari ta’ reazzjonijiet anafilattiċi.

*Ksur mhux tipiku tal-wirk*

Fil-programm tal-provi kliniċi, ksur mhux tipiku tal-wirk ġie rrappurtat b’mod mhux komuni f’pazjenti ttrattati b’denosumab u r-riskju żdied b’tul ta’ żmien itwal ta’ trattament. Seħħew avvenimenti matul it-trattament u sa 9 xhur wara li twaqqaf it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

*Uġigħ muskolu-skeletriku*

Fl-ambjent ta’ wara t-tqegħid fis-suq, uġigħ muskolu-skeletriku, inklużi każijiet severi, kien irrappurtat f’pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab. Fi provi kliniċi, uġigħ muskolu-skeletriku kien komuni ħafna kemm fil-gruppi ta’ trattament ta’ denosumab kif ukoll f’dawk ta’ zoledronic acid. Uġigħ muskolu-skeletriku li jwassal għal waqfien tat-trattament tal-istudju kellu frekwenza mhux komuni.

*Tumur malinn primarju ġdid*

Fil-fażijiet primarji tat-trattament double‑blind ta’ erba’ provi kliniċi ta’ fażi III ikkontrollati bl-attiv f’pazjenti b’tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam, tumur malinn primarju ġdid ġie rrapportat f’54/3691 (1.5%) tal-pazjenti ttrattati b’denosumab (esponiment medjan ta’ 13.8-il xahar; firxa: 1.0‑51.7) u 33/3688 (0.9%) ta’ pazjenti ttrattati b’zoledronic acid (esponiment medjan ta’ 12.9-il xahar; firxa: 1.0-50.8).

L-inċidenza kumulattiva f’sena kienet ta’ 1.1% għal denosumab u 0.6% għal zoledronic acid, rispettivament.

Ma kien evidenti l-ebda mudell relatat mat-trattament f’kanċers individwali jew fi gruppi ta’ kanċers.

Eruzzjonijiet Lichenoid minħabba l-mediċina

Eruzzjonijiet Lichenoid minħabba l-mediċina (eż. reazzjonijiet simili għal lichen planus), ġew irrappurtati f’pazjenti fl-ambjent ta’ wara t-tqegħid fis-suq.

Popolazzjoni pedjatrika

Denosumab kien studjat fi prova open‑label li rreġistrat 28 adolexxent bi skeletru matur b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam. Ibbażat fuq din id-*data* limitata, il-profil ta’ avvenimenti avversi deher li huwa simili għall-adulti.

Iperkalċimija klinikament sinifikanti wara twaqqif tat-trattament kienet irrappurtata fl-ambjent ta’ wara t-tqegħid fis-suq f’pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali oħra

*Indeboliment renali*

Fi studju kliniku ta’ pazjenti mingħajr kanċer avvanzat b’indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-krejatinina ta’ < 30 mL/min) jew li jirċievu d-dijalisi, kien hemm riskju akbar li tiżviluppa ipokalċimija fin-nuqqas ta’ supplimentazzjoni tal-kalċju.Ir-riskju li tiżviluppa ipokalċimija waqt it-trattament b’denosumab huwa akbar b’żieda fil-grad ta’ indeboliment renali. Fi studju kliniku f’pazjenti mingħajr kanċer avvanzat, 19% tal-pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-krejatinina ta’ < 30 mL/min) u 63% tal-pazjenti li jirċievu dijalisi żviluppaw ipokalċimija minkejja supplimentazzjoni tal-kalċju. L-inċidenza globali ta’ ipokalċimija klinikament sinifikanti kienet 9%.

Żidiet fl-istess waqt fl-ormon tal-paratirojde kienu osservati wkoll f’pazjenti li jirċievu denosumab b’indeboliment sever tal-kliewi jew li jirċievu dijalisi. Monitoraġġ tal-livelli tal-kalċju u teħid adegwat ta’ kalċju u vitamina D huma importanti ħafna f’pazjenti b’indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Doża eċċessiva**

M’hemm l-ebda esperjenza b’doża eċċessiva fl-istudji kliniċi. Fi studji kliniċi denosumab ingħata bl-użu ta’ dożi sa 180 mg kull 4 ġimgħat u 120 mg kull ġimgħa għal 3 ġimgħat.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini għat-trattament ta’ mard fl-għadam - mediċini oħra li għandhom effett fuq l-istruttura u l-mineralizzazzjoni tal-għadam, Kodiċi ATC: M05BX04

Osenvelt huwa prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

RANKL jeżisti bħala proteina transmembranika jew li tinħall. RANKL huwa essenzjali għall-formazzjoni, funzjoni u sopravivenza tal-osteoklasti, it-tip ta’ ċellula unika responsabbli għall-assorbiment mill-ġdid tal-għadam. Żieda fl-attività tal-osteoklasti, stimulata minn RANKL, hija medjatur ewlieni tad-distruzzjoni tal-għadam fil-marda metastatika tal-għadam u f’mjeloma multipla. Denosumab huwa antikorp monoklonali uman (IgG2) li jimmira u jeħel b’affinità u speċifiċità għolja ma’ RANKL, u b’hekk jipprevjeni l-interazzjoni ta’ RANKL/RANK milli sseħħ u jwassal għal tnaqqis fil-kwantità u fil-funzjoni tal-osteoklasti, b’hekk inaqqas l-assorbiment mill-ġdid tal-għadam u d-distruzzjoni tal-għadam indotta mill-kanċer.

Tumuri taċ-ċelluli ġganti tal-għadam huma kkaratterizzati minn ċelluli stromali neoplastiċi li jesprimu l-ligand RANK u ċelluli ġganti simili għall-osteoklasti li jesprimu RANK. F’pazjenti b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam, denosumab jeħel mal-ligand RANK, u jnaqqas jew jelimina ċelluli ġganti simili għall-osteoklasti b’mod sinifikanti. Konsegwentement, l-osteolisi jitnaqqas u stroma proliferattiva tat-tumur tinbidel ma’ għadam ġdid, mhux proliferattiv, differenzjat, u minsuġ b’mod dens.

Effetti farmakodinamiċi

Fi studji kliniċi ta’ fażi II f’pazjenti b’tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam, dożaġġ taħt il-ġilda (SC - subcutaneous) ta’ denosumab mogħti kull 4 ġimgħat (Q4W) jew kull 12-il ġimgħa wassal għal tnaqqis rapidu fil-markaturi tal-assorbiment mill-ġdid tal-għadam (uNTX/Cr, CTx tas-serum), bi tnaqqis medjan ta’ madwar 80% għal uNTX/Cr li jseħħ fi żmien ġimgħa irrispettivament mit-terapija ta’ bisphosphonate li ngħatat qabel jew mil-livell ta’ uNTX/Cr fil-linja bażi. Fi provi kliniċi ta’ fażi III ta’ pazjenti b’tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam, kien miżmum tnaqqis uNTX/Cr medjan ta’ madwar 80% matul 49 ġimgħa ta’ trattament b’denosumab (120 mg kull Q4W).

Immunoġeniċità

Antikorpi kontra denosumab jistgħu jiżviluppaw waqt it-trattament b’denosumab. Ma ġiet osservata l-ebda korrelazzjoni evidenti tal-iżvilupp tal-antikorpi mal-farmakokinetika, ir-rispons kliniku jew l-avvenimenti avversi.

Effikaċja klinika u sigurtà f’pazjenti b’metastasi fl-għadam minn tumuri solidi

L-effikaċja u s-sigurtà ta’ 120 mg denosumab SC kull 4 ġimgħat jew 4 mg zoledronic acid (doża aġġustata għal tnaqqis fil-funzjoni renali) IV kull 4 ġimgħat kienu mqabbla fi tliet studji randomised, double‑blind u kkontrollati bl-attiv, f’pazjenti li qatt ma ħadu bisphosphonate IV b’tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam: adulti b’kanċer tas-sider (studju 1), tumuri solidi oħra jew mjeloma multipla (studju 2), u kanċer tal-prostata reżistenti għal tneħħija tal-androġeni (studju 3). F’dawn il-provi kliniċi kkontrollati bl-attiv, is-sigurtà ġiet evalwata f’5,931 pazjent. Pazjenti b’passat ta’ ONJ jew osteomjelite tax-xedaq, kondizzjoni dentali jew tax-xedaq attiva li teħtieġ kirurġija orali, kirurġija dentali/orali mhux imfejqa, jew kwalunkwe proċedura dentali invażiva ppjanata, ma kinux eliġibbli biex jiġu inklużi f’dawn l-istudji. Il-punti finali primarji u sekondarji evalwaw l-okkorrenza ta’ avveniment skeletriku relatat (SREs - *skeletal related events*) wieħed jew aktar. Fi studji li wrew is-superjorità ta’ denosumab għal zoledronic acid, il-pazjenti kienu offruti denosumab open‑label f’fażi ta’ estensjoni tat-trattament ta’ sentejn speċifikata minn qabel. SRE kien definit bħala kwalunkwe wieħed minn dawn li ġejjin: ksur patoloġiku (vertebrali jew mhux vertebrali), terapija ta’ radjazzjoni għall-għadam (inkluż l-użu ta’ radjuisotopi), kirurġija fl-għadam, jew kompressjoni tan-nerv li jgħaddi mis-sinsla tad-dahar.

Denosumab naqqas ir-riskju li jiżviluppa SRE, u li jiżviluppaw SREs multipli (l-ewwel u sussegwenti) f’pazjenti b’metastasi fl-għadam minn tumuri solidi (ara tabella 2).

Tabella 2. Riżultati tal-effikaċja f’pazjenti b’tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam

|  | **Studju 1 kanċer tas-sider** | **Studju 2 tumuri solidi oħra\*\* jew mjeloma multipla** | **Studju 3 kanċer tal-prostata** | **Kanċer avvanzat ikkombinat** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | denosumab | zoledronic acid | denosumab | zoledronic acid | denosumab | zoledronic acid | denosumab | zoledronic acid |
| N | 1,026 | 1,020 | 886 | 890 | 950 | 951 | 2,862 | 2,861 |
| **L-ewwel SRE** |
| Żmien medjan (xhur) | NR | 26.4 | 20.6 | 16.3 | 20.7 | 17.1 | 27.6 | 19.4 |
| Differenza bħala żmien medjan (xhur) | NA | 4.2 | 3.5 | 8.2 |
| HR (CI ta’ 95%) / RRR (%) | 0.82 (0.71, 0.95) / 18 | 0.84 (0.71, 0.98) / 16 | 0.82 (0.71, 0.95) / 18 | 0.83 (0.76, 0.90) / 17 |
| Valuri p Mhux ta’ inferjorità / Superjorità | < 0.0001† / 0.0101† | 0.0007† / 0.0619† | 0.0002† / 0.0085† | < 0.0001 / < 0.0001 |
| Proporzjon ta’ individwi (%) | 30.7 | 36.5 | 31.4 | 36.3 | 35.9 | 40.6 | 32.6 | 37.8 |
| **L-ewwel SRE u dawk sussegwenti\*** |
| Numru medju/pazjent | 0.46 | 0.60 | 0.44 | 0.49 | 0.52 | 0.61 | 0.48 | 0.57 |
| Proporzjon tar-rata (CI ta’ 95%) / RRR (%) | 0.77 (0.66, 0.89) / 23 | 0.90 (0.77, 1.04) / 10 | 0.82 (0.71, 0.94) / 18 | 0.82 (0.75, 0.89) / 18 |
| Valur p ta’ superjorità | 0.0012† | 0.1447† | 0.0085† | < 0.0001 |
| SMR kull Sena | 0.45 | 0.58 | 0.86 | 1.04 | 0.79 | 0.83 | 0.69 | 0.81 |
| **L-ewwel SRE jew HCM** |
| Żmien medjan (xhur) | NR | 25.2 | 19.0 | 14.4 | 20.3 | 17.1 | 26.6 | 19.4 |
| HR (CI ta’ 95%) / RRR (%) | 0.82 (0.70, 0.95) / 18 | 0.83 (0.71, 0.97) / 17 | 0.83 (0.72, 0.96) / 17 | 0.83 (0.76, 0.90) / 17 |
| Valur p ta’ superjorità | 0.0074 | 0.0215 | 0.0134 | < 0.0001 |
| **L-ewwel radjazzjoni lill-għadam** |
| Żmien medjan (xhur) | NR | NR | NR | NR | NR | 28.6 | NR | 33.2 |
| HR (CI ta’ 95%) / RRR (%) | 0.74 (0.59, 0.94) / 26 | 0.78 (0.63, 0.97) / 22 | 0.78 (0.66, 0.94) / 22 | 0.77 (0.69, 0.87) / 23 |
| Valur p ta’ superjorità | 0.0121 | 0.0256 | 0.0071 | < 0.0001 |

NR = ma ntlaħaqx; NA = mhux disponibbli; HCM = iperkalċimija tat-tumur malinn; SMR = rata ta’ morbidità skeletrika; HR = Proporzjon ta’ Periklu; RRR = Tnaqqis Relattiv tar-Riskju †Valuri p aġġustati huma ppreżentati għall-istudji 1, 2 u 3 (l-ewwel SRE u punti finali tal-ewwel SRE u ta’ dawk sussegwenti); \*Jiġbor l-avvenimenti skeletriċi kollha maż-żmien; magħdudin biss avvenimenti li seħħew ≥ 21 ġurnata wara l-avveniment ta’ qabel.

\*\* Inkluż NSCLC, kanċer taċ-ċellula renali, kanċer tal-kolorektum, kanċer taċ-ċellula żgħira tal-pulmun, kanċer tal-bużżieqa tal-awrina, kanċer tar-ras u tal-għonq, kanċer tal-GI/apparat ġenitali u tal-awrina u oħrajn, esklużi kanċer tas-sider u tal-prostata.

Stampa 1. Kaplan‑Meier plots ta’ żmien sal-ewwel SRE waqt l-istudju

Dmab = Denosumab 120 mg Q4W

ZA = Zoledronic Acid 4 mg Q4W

N = Numru ta’ individwi randomised

\* = Statistikament sinifikanti għal superjorità; \*\* = Statistikament sinifikanti għal nuqqas ta’ inferjorità

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 |

Xahar ta’ Studju

|  |
| --- |
| 1.0 |
| 0.8 |
| 0.6 |
| 0.4 |
| 0.2 |
| 0.0 |
| DmabZA |

Proporzjon ta’ Individwi Mingħajr SRE

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Studju 1\* | Studju 2\*\* | Studju 3\* |

Dmab (N = 1026)

ZA (N = 1020)

Dmab (N = 886)

ZA (N = 890)

Dmab (N = 950)

ZA (N = 951)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1026 | 697 | 514 | 306 | 99 | 4 |
| 1020 | 676 | 498 | 296 | 94 | 2 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 886 | 387 | 202 | 96 | 28 | 0 |
| 890 | 376 | 194 | 86 | 20 | 2 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 950 | 582 | 361 | 168 | 70 | 18 |
| 951 | 544 | 299 | 140 | 64 | 22 |

**GRH0447 v1**

Progressjoni tal-marda u sopravivenza globali b’metastasi fl-għadam minn tumuri solidi

Progressjoni tal-marda kienet simili bejn denosumab u zoledronic acid fit-tliet studji kollha u fl-analiżi speċifikata minn qabel tat-tliet studji kollha kkombinati.

Fi studji 1, 2 u 3, is-sopravivenza globali kienet bilanċjata bejn denosumab u zoledronic acid f’pazjenti b’tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam: pazjenti b’kanċer tas-sider (proporzjon ta’ periklu u CI ta’ 95% kienu 0.95 [0.81, 1.11]), pazjenti b’kanċer tal-prostata (proporzjon ta’ periklu u CI ta’ 95% kienu 1.03 [0.91, 1.17]), u pazjenti b’tumuri solidi oħra jew mjeloma multipla (proporzjon ta’ periklu u CI ta’ 95% kienu 0.95 [0.83, 1.08]). Analiżi post‑hoc fi studju 2 (pazjenti b’tumuri solidi oħra jew mjeloma multipla) eżamina s-sopravivenza globali għat-3 tipi ta’ tumuri użati għall-istratifikazzjoni (kanċer tal-pulmun taċ-ċellula mhux żgħira, mjeloma multipla, u oħrajn). Is-sopravivenza globali kienet itwal għal denosumab fil-kanċer tal-pulmun taċ-ċellula mhux żgħira (proporzjon ta’ periklu [CI ta’ 95%] ta’ 0.79 [0.65, 0.95]; n = 702) u itwal għal zoledronic acid f’mjeloma multipla (proporzjon ta’ periklu [CI ta’ 95%] ta’ 2.26 [1.13, 4.50]; n = 180) u kienet simili bejn denosumab u zoledronic acid f’tipi oħra ta’ tumuri (proporzjon ta’ periklu [CI ta’ 95%] ta’ 1.08 (0.90, 1.30); n = 894). Dan l-istudju ma kellux kontroll għall-ksur pronjostiku u għal trattamenti anti-neoplastiċi. F’analiżi kkombinata speċifikata minn qabel mill-istudji 1, 2 u 3, is-sopravivenza globali kienet simili bejn denosumab u zoledronic acid (proporzjon ta’ periklu u CI ta’ 95% ta’ 0.99 [0.91, 1.07]).

Effett fuq l-uġigħ

Iż-żmien biex jitjib l-uġigħ (jiġifieri tnaqqis ta’ ≥ 2 punti mil-linja bażi fil-punteġġ tal-agħar uġigħ ta’ BPI‑SF) kien simili għal denosumab u zoledronic acid f’kull studju u fl-analiżi integrata. F’analiżi post‑hoc tad-*dataset* ikkombinata, iż-żmien medjan sakemm jaggrava l-uġigħ (punteġġ tal-agħar uġigħ ta’ > 4 punti) f’pazjenti b’uġigħ ħafif jew bl-ebda uġigħ fil-linja bażi kien ittardjat għal denosumab meta mqabbel ma’ zoledronic acid (198 kontra 143 jum) (p = 0.0002).

Effikaċja klinika f’pazjenti b’mijeloma multipla

Denosumab kien evalwat fi studju internazzjonali, randomised (1:1), double‑blind, ikkontrollat bl-attiv li qabbel denosumab ma’ zoledronic acid f’pazjenti b’mijeloma multipla ddijanjostikata reċentement, studju 4.

F’dan l-istudju, 1,718-il pazjent b’mijeloma multipla b’tal-anqas leżjoni waħda fl-għadam kienu randomised biex jirċievu 120 mg denosumab taħt il-ġilda kull 4 ġimgħat (Q4W) jew 4 mg zoledronic acid fil-vini (IV - *intravenously*) kull 4 ġimgħat (aġġustati għad-doża għal funzjoni renali). Il-kejl tar-riżultat primarju kien dimostrazzjoni ta’ nuqqas ta’ inferjorità taż-żmien għall-ewwel avveniment relatat mal-għadam (SRE - *skeletal related event*) waqt l-istudju meta mqabbel ma’ zoledronic acid. Kejl ta’ riżultati sekondarji kien jinkludi superjorità ta’ żmien għall-ewwel SRE, superjorità ta’ żmien għall-ewwel SRE u dak sussegwenti, u s-sopravivenza totali. SRE kien definit bħala wieħed minn dawn li ġejjin: ksur patoloġiku (vertebrali jew mhux vertebrali), terapija ta’ radjazzjoni għall-għadam (inkluż l-użu ta’ radjuisotopi), kirurġija fl-għadam, jew kompressjoni tan-nerv li jgħaddi mis-sinsla tad-dahar.

Tul iż-żewġ gruppi tal-istudju, 54.5% tal-pazjenti kellhom jagħmlu trapjant awtologu ta’ PBSC, 95.8% tal-pazjenti użaw/kien ippjanat li jużaw sustanza ġdida kontra l-mijeloma (terapiji ġodda jinkludu bortezomib, lenalidomide, jew thalidomide) fit-terapija tal-ewwel għazla, u 60.7% tal-pazjenti kellhom SRE preċedenti. In-numru ta’ pazjenti tul iż-żewġ gruppi tal-istudju b’ISS stadju I, stadju II, u stadju III fid-dijanjosi kien 32.4%, 38.2% u 29.3%, rispettivament.

In-numru medjan ta’ dożi mogħtija kien ta’ 16 għal denosumab u 15 għal zoledronic acid.

Ir-riżultati tal-effikaċja minn studju 4 huma ppreżentati fil-figura 2 u fit-tabella 3.

**Figura 2. *Plot* Kaplan‑Meier għaż-żmien sal-ewwel SRE waqt l-istudju f’pazjenti b’mijeloma multipla ddijanjostikata reċentement**

Denosumab 120 mg Q4W (N = 859)

Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 859)

|  |
| --- |
| 1.0 |
| 0.8 |
| 0.6 |
| 0.4 |
| 0.2 |
| 0.0 |

Proporzjon ta’ individwi mingħajr SRE

Denosumab 120 mg Q4W

Zoledronic Acid 4 mg Q4W

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 859 | 583 | 453 | 370 | 303 | 243 | 197 | 160 | 127 | 99 | 77 | 50 | 35 | 22 |
| 859 | 595 | 450 | 361 | 288 | 239 | 190 | 152 | 125 | 95 | 69 | 48 | 31 | 18 |

Xahar ta’ Studju

N = numru ta’ individwi randomised

**Tabella 3. Riżultati tal-effikaċja għal denosumab meta mqabbla ma’ zoledronic acid f’pazjenti b’mijeloma multipla ddijanjostikata reċentement**

|  | **denosumab****(N = 859)** | **Zoledronic Acid****(N = 859)** |
| --- | --- | --- |
| **L-ewwel SRE** |
| Numru ta’ pazjenti li kellhom SREs (%) | 376 (43.8) | 383 (44.6) |
| Żmien medjan għal SRE (xhur) | 22.8 (14.7, NE) | 23.98 (16.56, 33.31) |
| Proporzjon ta’ periklu (CI ta’ 95%) | 0.98 (0.85, 1.14) |
|  |
| **L-ewwel SRE u SRE sussegwenti** |
| Numru medju ta’ avvenimenti/pazjent | 0.66 | 0.66 |
| Proporzjon tar-rata (CI ta’ 95%) | 1.01 (0.89, 1.15) |
| Rata ta’ morbożità skeletrika kull sena | 0.61 | 0.62 |
|  |
| **L-ewwel SRE jew HCM** |
| Żmien medjan (xhur) | 22.14 (14.26, NE) | 21.32 (13.86, 29.7) |
| Proporzjon ta’ periklu (CI ta’ 95%) | 0.98 (0.85, 1.12) |
|  |
| **L-ewwel radjazzjoni għall-għadam** |
| Proporzjon ta’ periklu (CI ta’ 95%) | 0.78 (0.53, 1.14) |
|  |
| **Sopravivenza globali** |
| Proporzjon ta’ periklu (CI ta’ 95%) | 0.90 (0.70, 1.16) |

NE = ma jistax jiġi stmat

HCM = iperkalċimija ta’ tumur malinn

Effikaċja klinika u sigurtà f’adulti u adolexxenti bi skeletru matur b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ denosumab ġew studjati f’żewġ provi ta’ fażi II open‑label, bi grupp wieħed (studji 5 u 6) li rreġistraw 554 pazjent b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam li ma setax jitneħħa jew li għalihom kirurġija tkun assoċjata ma’ morbidità severa. Il-Pazjenti rċevew 120 mg denosumab taħt il-ġilda kull 4 ġimgħat b’doża għolja tal-bidu (*loading dose*) ta’ 120 mg f’jiem 8 u 15. Pazjenti li waqqfu denosumab mbagħad daħlu fil-fażi ta’ segwitu għas-sigurtà għal minimu ta’ 60 xahar. Trattament mill-ġdid b’denosumab waqt is-segwitu għas-sigurtà kien permess għal individwi li għall-bidu wrew rispons għal denosumab (eż. fil-każ ta’ mard rikorrenti).

Studju 5 irreġistra 37 pazjent adulti b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam ikkonfermat istoloġikament li ma jistax jitneħħa jew rikorrenti. Il-kejl tar-riżultat ewlieni tal-prova kien rata ta’ rispons, definita jew bħala mill-inqas eliminazzjoni ta’ 90% ta’ ċelluli ġganti relattiva għal-linja bażi (jew eliminazzjoni kompleta ta’ ċelluli ġganti f’każijiet fejn iċ-ċelluli ġganti jirrappreżentaw < 5% taċ-ċelluli tat-tumur), jew nuqqas ta’ progressjoni tal-leżjoni mmirata permezz ta’ kejl radjugrafiku f’każijiet fejn l-istopatoloġija ma kinitx disponibbli. Mill-35 pazjent inklużi fl-analiżi tal-effikaċja, 85.7% (CI ta’ 95%: 69.7, 95.2) kellhom rispons għal trattament ta’ denosumab. L-20 pazjent kollha (100%) b’valutazzjonijiet istoloġiċi ssodisfaw kriterji ta’ rispons. Mill-15-il -pazjent li fadal, 10 (67%) kejl radjugrafiku ma wera l-ebda progressjoni tal-leżjoni mmirata.

Studju 6 irreġistra 535 adult jew adolexxenti bi skeletru matur b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam. Minn dawn il-pazjenti, 28 kienu ta’ età ta’ 12‑17-il sena. Il-pazjenti ġew assenjati għal wieħed minn tliet ko-orti: ko-ort 1 inkluda pazjenti b’marda li ma tistax titneħħa permezz ta’ kirurġija (eż. leżjonijiet sakrali, spinali jew multipli, inkluża metastażi pulmonari); ko-ort 2 inkluda pazjenti b’marda li tista’ titneħħa permezz ta’ kirurġija li l-kirurġija ppjanata tagħhom kienet assoċjata ma’ morbidità severa (eż. resezzjoni tal-ġogi, amputazzjoni tar-riġlejn, jew emipelvektomija); ko-ort 3 inkluda pazjenti li qabel kienu pparteċipaw fi studju 5 u komplew f’dan l-istudju. L-għan primarju kien li jiġi evalwat il-profil ta’ sigurtà ta’ denosumab f’individwi b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam. Il-kejl tar-riżultat sekondarju tal-istudju inkluda żmien għall-progressjoni tal-marda (abbażi ta’ valutazzjoni tal-investigatur) għal ko-ort 1 u proporzjon ta’ pazjenti mingħajr kwalunkwe kirurġija f’xahar 6 għal ko-ort 2.

F’ko-ort 1 fl-analiżi finali, 28 mill-260 pazjent ittrattat (10.8%) kellhom progressjoni tal-marda. F’ko-ort 2, 219 mill-238 (92.0%; CI ta’ 95%: 87.8%, 95.1%) pazjent li setgħu jiġu evalwati trattati b’denosumab m’għaddewx minn kirurġija sa 6 xhur wara. Mill-239 pazjent f’ko-ort 2 bil-post tal-leżjoni mmirat tal-linja bażi jew il-post waqt l-istudju mhux fil-pulmun jew fit-tessut artab, total ta’ 82 individwu (34.3%) setgħu jevitaw kirurġija waqt l-istudju. B’mod ġenerali, ir-riżultati tal-effikaċja f’adolexxenti bi skeletru matur kienu simili għal dawk osservati f’adulti.

Effett fuq l-uġigħ

Fl-analiżi finali, f’ko-orti 1 u 2 ikkombinati, tnaqqis klinikament sinifikanti fl-agħar uġigħ (jiġifieri tnaqqis ta’ ≥ 2 punti mil-linja bażi) kien irrappurtat għal 30.8% tal-pazjenti f’riskju (jiġifieri dawk li kellhom punteġġ tal-agħar uġigħ ta’ ≥ 2 fil-linja bażi) fi żmien ġimgħa ta’ trattament, u għal ≥ 50% f’ġimgħa 5. Dan it-titjib fl-uġigħ inżamm fl-evalwazzjonijiet sussegwenti kollha.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b’denosumab f’kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta’ avvenimenti relatati mal-għadam f’pazjenti b’metastasi fl-għadam u sottogruppi tal-popolazzjoni pedjatrika taħt l-età ta’ 12-il sena fit-trattament ta’ tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Fi studju 6, denosumab ġie evalwat f’sottosett ta’ 28 pazjent adolexxenti (età ta’ 13‑17-il sena) b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam li kienu laħqu maturità skeletrika definita b’mill-inqas għadma twila matura waħda (eż. saff tat-tkabbir tal-epifisi tal-omeru magħluq) u piż tal-ġisem ta’ ≥ 45 kg. Individwu adolexxenti wieħed b’marda li ma tistax titneħħa permezz ta’ kirurġija (N = 14) kellu rikorrenza tal-marda matul it-trattament tal-bidu. Tlettax mill-14-il individwu b’marda li tista’ titneħħa permezz ta’ kirurġija li l-kirurġija ppjanata tagħhom kienet assoċjata ma’ morbidità severa m’għaddewx minn kirurġija sa 6 xhur wara.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti taħt il-ġilda, il-bijodisponibilità kienet ta’ 62%.

Bijotrasformazzjoni

Denosumab huwa magħmul biss minn aċidi amminiċi u karboidrati bħala immunoglobulina indiġena u mhux probabbli li jiġi eliminat permezz ta’ mekkaniżmi metaboliċi tal-fwied. Il-metaboliżmu u l-eliminazzjoni tiegħu huma mistennija li jsegwu r-rotot ta’ tneħħija tal-immunoglobulini, li jwasslu għal degradazzjoni f’peptidi żgħar u aċidi amminiċi individwali.

Eliminazzjoni

F’individwi b’kanċer avvanzat, li rċevew dożi multipli ta’ 120 mg kull 4 ġimgħat kienet osservata akkumulazzjoni ta’ madwar id-doppju fil-konċentrazzjonijiet fis-serum ta’ denosumab u stat fiss intlaħaq wara 6 xhur, konsistenti ma’ farmakokinetika indipendenti mill-ħin. F’individwi b’mijeloma multipla li rċivew 120 mg kull 4 ġimgħat, livelli minimi medjana varjaw b’inqas minn 8% bejn xhur 6 u 12. F’individwi b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam li rċevew 120 mg kull 4 ġimgħat b’doża għolja tal-bidu (loading dose) f’jiem 8 u 15, il-livelli ta’ stat fiss intlaħqu fi żmien l-ewwel xahar ta’ trattament. Bejn ġimgħat 9 u 49, l-inqas livelli medjana varjaw b’inqas minn 9%. F’individwi li waqqfu 120 mg kull 4 ġimgħat, il-half‑life medja kienet ta’ 28 jum (firxa 14 sa 55 jum).

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma indikatx bidliet klinikament sinifikanti fl-esponiment sistemiku ta’ denosumab fi stat fiss rigward l-età (18 sa 87 sena), razza/etniċità (esplorati Suwed, Ispaniċi, Asjatiċi u Kawkasi), sess jew tipi ta’ tumuri solidi jew pazjenti b’mijeloma multipla. Żieda fil-piż tal-ġisem kienet assoċjata ma’ tnaqqis fl-esponiment sistemiku, u viċi versa. L-alterazzjonijiet ma kienux ikkunsidrati klinikament rilevanti, peress li l-effetti farmakodinamiċi bbażati fuq markaturi tal-bidla tal-għadam kienu konsistenti tul firxa wiesgħa ta’ piż tal-ġisem.

Linearità/nuqqas ta’ linearità

Denosumab wera farmakokinetika mhux lineari mad-doża fuq firxa wiesgħa ta’ dożi, iżda żidiet ftit jew wisq proporzjonali mad-doża f’esponiment għal dożi ta’ 60 mg (jew 1 mg/kg) u ogħla. In-nuqqas ta’ linearità x’aktarx huwa minħabba rotta ta’ eliminazzjoni medjata minn mira saturabbli ta’ importanza f’konċentrazzjonijiet baxxi.

Indeboliment renali

Fi studji ta’denosumab (60 mg, n = 55 u 120 mg, n = 32) f’pazjenti mingħajr kanċer avvanzat iżda bi gradi differenti ta’ funzjoni renali, inkluż pazjenti fuq dijalisi, il-grad ta’ indeboliment renali ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta’ denosumab; għalhekk aġġustament tad-doża għal indeboliment renali ma jkunx meħtieġ. Mhux meħtieġa sorvejlanza renali bid-dożaġġ ta’ denosumab.

Indeboliment epatiku

Ma sar l-ebda studju speċifiku fuq pazjenti b’indeboliment epatiku. B’mod ġenerali, antikorpi monoklonali mhux eliminati permezz ta’ mekkaniżmi metaboliċi epatiċi. Il-farmakokinetika ta’ denosumab mhux mistennija li tiġi affettwata minn indeboliment epatiku.

Anzjani

Ma kinux osservati differenzi globali fis-sigurtà jew fl-effikaċja bejn pazjenti anzjani u pazjenti iżgħar. Studji kliniċi kkontrollati ta’ denosumab f’pazjenti b’tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam, b’età ’l fuq minn 65 sena wrew effikaċja u sigurtà simili f’pazjenti anzjani u f’dawk iżgħar. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f’pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

F’adolexxenti bi skeletru matur (età ta’ 12‑17-il sena) b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam li rċevew 120 mg kull 4 ġimgħat b’doża għolja tal-bidu (*loading dose*) f’jiem 8 u 15, il-farmakokinetika ta’ denosumab kienet simili għal dik osservata f’individwi adulti b’GCTB.

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

Peress li l-attività bijoloġika ta’ denosumab fl-annimali hija speċifika għall-primati mhux umani, intużaw evalwazzjoni ta’ ġrieden maħluqa permezz ta’ inġinerija ġenetika (*knockout*) jew l-użu ta’ inibituri bijoloġiċi oħra tar-rotta RANK/RANKL, bħal OPG‑Fc u RANK‑Fc, biex jiġu evalwati l-kwalitajiet farmakodinamiċi ta’ denosumab f’mudelli gerriema.

F’mudelli ta’ metastasi fl-għadam fil-ġrieden ta’ kanċer tas-sider uman pożittiv u negattivi għar-riċettur tal-estroġenu, kanċer tal-prostata u kanċer tal-pulmun taċ-ċellula mhux żgħira, OPG‑Fc naqqas il-leżjonijiet osteolitiċi, osteoblastiċi, u osteolitiċi/osteoblastiċi, ittardja l-formazzjoni ta’ metastasi *de novo* fl-għadam, u naqqas it-tkabbir tat-tumur fl-għadam. Meta OPG‑Fc kien ikkombinat ma’ terapija ta’ ormoni (tamoxifen) jew kimoterapija (docetaxel) f’dawn il-mudelli, kien hemm inibizzjoni addizzjonali tat-tkabbir tat-tumur skeletriku f’kanċer tas-sider, u tal-prostata jew tal-pulmun rispettivament. F’mudell tal-ġurdien ta’ induzzjoni ta’ tumur mammarju, RANK‑Fc naqqas il-proliferazzjoni indotta mill-ormon fl-epitelju mammarju u ttardjata l-formazzjoni tat-tumur.

Testijiet standard biex jiġi investigat il-potenzjal ta’ ġenotossiċità ta’ denosumab ma kinux evalwati, peress li dawn it-testijiet mhumiex rilevanti għal din il-molekula. Madankollu, minħabba l-karattru tiegħu mhux probabbli li denosumab għandu xi potenzjal għall-ġenotossiċità.

Il-potenzjal karċinoġeniku ta’ denosumab ma kienx evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji dwar l-effett tossiku minn doża waħda u minn dożi ripetuti f’xadini cynomolgus, dożi ta’ denosumab li jwasslu għall-esponiment sistemiku minn 2.7 drabi sa 15-il darba ogħla mid-doża rakkomandata fil-bniedem ma kellhom l-ebda effett fuq il-fiżjoloġija kardjovaskulari, fertilità maskili jew femminili, u ma wasslux għal tossiċità speċifika tal-organi mmirati.

Fi studju fuq xadini cynomolgus li ngħataw denosumab matul il-perjodu ekwivalenti għall-ewwel trimestru tat-tqala, dożi ta’ denosumab li jwasslu għall-esponiment sistemiku ta’ 9 darbiet ogħla mid-doża rakkomandata fil-bniedem ma kkaġunawx tossiċità lill-omm jew ħsara lill-fetu matul perjodu ekwivalenti għall-ewwel trimestru, għalkemm il-glandoli tal-limfa fil-fetu ma ġewx eżaminati.

Fi studju ieħor fuq xadini cynomolgus li ngħataw denosumab matul it-tqala kollha f’esponimenti sistemiċi 12-il darba ogħla mid-doża fil-bniedem, kien hemm żieda fil-frieħ imwielda mejta u fil-mortalità wara t-twelid; tkabbir mhux normali tal-għadam li rriżulta f’għadam aktar debboli, ematopoesi mnaqqsa, u allinjament ħażin tas-snien; nuqqas ta’ glandoli tal-limfa periferali, u tnaqqis fit-tkabbir ta’ wara t-twelid. Ma kienx stabbilit livell fejn ma kien osservat l-ebda effett avvers għall-effetti fuq is-sistema riproduttiva. Wara perjodu ta’ 6 xhur wara t-twelid, bidliet relatati mal-għadam urew irkupru u ma kien hemm l-ebda effett fuq il-ħruġ tas-snien. Madankollu, l-effetti fuq il-glandoli tal-limfa u l-allinjament ħażin tas-snien ippersistew, u f’annimal wieħed kienu osservati mineralizzazzjoni minima sa moderata f’tessuti multipli (relazzjoni mat-trattament mhux ċerta). Ma kien hemm l-ebda evidenza ta’ ħsara għall-omm qabel il-ħlas; effetti avversi fuq l-omm seħħew b’mod mhux frekwenti waqt il-ħlas. Żvilupp tal-glandola mammarja fl-omm kien normali.

Fi studji prekliniċi dwar il-kwalità tal-għadam fix-xadini fuq trattament fit-tul b’denosumab, tnaqqis fil-bidla tal-għadam kien assoċjat ma’ titjib fis-saħħa tal-għadam u istoloġija tal-għadam normali.

Fi ġrieden irġiel magħmula permezz ta’ inġinerija ġenetika biex jesprimu huRANKL (ġrieden *knock‑in*), li kienu suġġetti għal ksur transkortikali, denosumab ittardja t-tneħħija tal-qarquċa u l-immodellar mill-ġdid tal-kallu tal-ksur meta mqabbel mal-kontroll, iżda s-saħħa bijomekkanika ma kinitx affettwata b’mod negattiv.

Fi studji prekliniċi ġrieden *knockout* li m’għandhomx RANK jew RANKL kellhom nuqqas ta’ treddigħ minħabba inibizzjoni ta’ maturazzjoni tal-glandola mammarja (żvilupp tal-glandola lobulo-alveolari waqt it-tqala) u wrew indeboliment fil-formazzjoni tal-glandola tal-limfa. Ġrieden RANK/RANKL *knockout* tat-twelid kellhom tnaqqis fil-piż tal-ġisem, tnaqqis fit-tkabbir tal-għadam, pjanċi tat-tkabbir mibdula u nuqqas ta’ ħruġ ta’ snien. Tnaqqis fit-tkabbir tal-għadam, pjanċi tat-tkabbir mibdula u nuqqas ta’ ħruġ ta’ snien kienu osservati wkoll fi studji fuq firien tat-twelid li ngħataw inibituri ta’ RANKL, u dawn il-bidliet kienu parzjalment riversibbli meta d-dożaġġ tal-inibitur ta’ RANKL twaqqaf. Primati adolexxenti ddożati b’denosumab b’2.7 u 15-il darba (doża ta’ 10 u 50 mg/kg) l-esponiment kliniku kellhom pjanċi tat-tkabbir mhux normali. Għalhekk, it-trattament b’denosumab jista’ jtellef it-tkabbir tal-għadam fit-tfal bi pjanċi tat-tkabbir miftuħa u jista’ jtellef il-ħruġ tas-snien.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

6.1 Lista ta’ eċċipjenti

Acetic acid\*

Sodium acetate trihydrate (għall-aġġustament tal-pH)\*

Sorbitol (E420)

Polysorbate 20 (E432)

Ilma għall-injezzjonjiet

\* Baffer tal-acetate huwa ffurmat billi jitħallat acetic acid ma’ sodium acetate trihydrate

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

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

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

42 xahar.

Ladarba jitneħħa mill-friġġ, Osenvelt jista’ jinħażen f’temperatura tal-kamra (sa 25 °C) għal perjodu sa 30 ġurnata fil-kontenitur oriġinali, terġax tpoġġih fil-friġġ. Għandu jintuża fi żmien dan il-perjodu ta’ 30 ġurnata.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Soluzzjoni ta’ 1.7 mL f’kunjett tal-ħġieġ tat-tip 1 għall-użu ta’ darba b’tapp tal-lastku (butyl) u siġill tal-aluminju b’buttuna li titneħħa b’daqqa ta’ saba’.

Daqsijiet tal-pakkett ta’ wieħed, tlieta jew erba’ kunjetti.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

* Qabel l-għoti, is-soluzzjoni ta’ Osenvelt għandha tiġi spezzjonata viżwalment. Tinjettax is-soluzzjoni jekk ikun fiha partiċelli viżibbli jew tkun imdardra jew bidlet il-kulur.
* Tħawwadx.
* Biex jiġi evitat uġigħ fis-sit tal-injezzjoni, ħalli l-kunjett jilħaq temperatura tal-kamra (sa 25 °C) qabel tinjetta u injetta bil-mod.
* Għandu jiġi injettat il-kontenut kollu tal-kunjett.
* Huwa rakkomandat li tintuża labra ta’ ħxuna 27 għall-għoti ta’ denosumab.
* Terġax titfa’ s-soluzzjoni lura fil-kunjett.

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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1904/001

EU/1/24/1904/002

EU/1/24/1904/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 Frar 2025

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

**ANNESS II**

**A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

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

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

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

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

CELLTRION, Inc.

20, Academy-ro 51 beon-gil,

Yeonsu-gu, Incheon, 22014

Ir-Repubblika tal-Korea

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

Nuvisan France S.A.R.L

2400 Route des Colles,

Biot, 06410

Franza

Midas Pharma GmbH

Rheinstrasse 49, West,

Ingelheim Am Rhein,

Rhineland-Palatinate, 55218

Il-Ġermanja

Kymos S.L.

Ronda de Can Fatjó, 7B

Parc Tecnològic del Vallès,

Cerdanyola del Vallès,

Barcelona, 08290

Spanja

Fuq il-fuljett ta’ tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ 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).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV 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 ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

L-MAH għandu jiżgura li tiġi implimentata kartuna biex tfakkar lill-pazjent dwar l-osteonekrosi tax-xedaq.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA GĦALL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Osenvelt 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

denosumab

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

Kull kunjett fih 120 mg ta’ denosumab f’1.7 mL ta’ soluzzjoni (70 mg/mL).

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: Acetic acid, sodium acetate trihydrate, sorbitol (E420), polysorbate 20 (E432), ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett ta’ tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Kunjett wieħed għall-użu ta’ darba

3 kunjetti għall-użu ta’ darba

4 kunjetti għall-użu ta’ darba

120 mg/1.7 mL

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu għal taħt il-ġilda.

Tħawwadx.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

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

EU/1/24/1904/001 kunjett wieħed

EU/1/24/1904/002 3 kunjetti

EU/1/24/1904/003 4 kunjetti

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**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

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**TIKKETTA GĦALL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Osenvelt 120 mg injezzjoni

denosumab

SC

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

120 mg/1.7 mL

**6. OĦRAJN**

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

Osenvelt 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

denosumab

Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta’ malajr ta’ informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista’ tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista’ jkollok. Ara t-tmiem ta’ sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

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

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
3. Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
4. Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
5. It-tabib tiegħek ser jagħtik kartuna biex tfakkar lill-pazjent, li jkun fiha informazzjoni importanti dwar sigurtà li jeħtieġ li tkun taf qabel u matul it-trattament tiegħek b’Osenvelt.

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Osenvelt u għalxiex jintuża
2. X’għandek tkun taf qabel ma tuża Osenvelt
3. Kif għandek tuża Osenvelt
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Osenvelt
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Osenvelt u gћalxiex jintuża**

Osenvelt fih denosumab, proteina (antikorp monoklonali) li taħdem biex tittardja t-tifrik tal-għadam ikkawżat minn kanċer li jinfirex għall-għadam (metastasi fl-għadam) jew minn tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam.

Osenvelt jintuża f’adulti b’kanċer avvanzat biex jiġu evitati kumplikazzjonijiet serji kkawżati minn metastasi fl-għadam (eż. ksur, pressjoni fuq ix-xewka tad-dahar jew il-ħtieġa li tirċievi terapija ta’ radjazzjoni jew kirurġija).

Osenvelt jintuża wkoll biex jittratta tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam, li ma jistax jiġi ttrattat permezz ta’ kirurġija jew meta kirurġija ma tkunx l-aħjar għażla, f’adulti u adolexxenti li l-għadam tagħhom waqaf jikber.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tuża Osenvelt**

**Tużax Osenvelt**

* jekk inti allerġiku għal denosumab jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Il-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek mhux se jagħtik Osenvelt jekk għandek livell baxx ħafna ta’ kalċju fid-demm li ma ġiex ittrattat.

Il-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek mhux se jagħtik Osenvelt jekk għandek feriti li għadhom ma fiequx wara kirurġija dentali jew orali.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

**Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Osenvelt.**

Supplimentazzjoni ta’ kalċju u ta’ vitamina D

Għandek tieħu supplimenti ta’ kalċju u ta’ vitamina D waqt li tkun qed tiġi ttrattat b’Osenvelt sakemm il-kalċju fid-demm tiegħek ma jkunx għoli. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek. Jekk il-livell ta’ kalċju fid-demm tiegħek ikun baxx, it-tabib tiegħek għandu mnejn jiddeċiedi li jagħtik supplimenti ta’ kalċju qabel tibda t-trattament b’Osenvelt.

Livelli baxxi ta’ kalċju fid-demm

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok spażmi, kontrazzjonijiet, jew bugħawwieġ fil-muskoli tiegħek, u/jew tnemnim jew tingiż fis-swaba tal-idejn jew tas-saqajn, jew madwar il-ħalq u/jew aċċessjonijiet, konfużjoni jew telf ta’ koxjenza waqt li tkun qed tiġi ttrattat b’Osenvelt. Jista’ jkun li għandek livelli baxxi ta’ kalċju fid-demm tiegħek.

Indeboliment renali

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew kellek problemi severi fil-kliewi, insuffiċjenza tal-kliewi jew kellek bżonn dijalisi, għax dawn jistgħu jżidu r-riskju tiegħek li jkollok kalċju fid-demm baxx, speċjalment jekk inti ma tieħux supplimenti tal-kalċju.

Problemi f’ħalqek, snien jew xedaq

Effett sekondarju imsejjaħ osteonekrosi tax-xedaq (ħsara fl-għadam fix-xedaq) kien irrappurtat b’mod komuni (jista’ jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10 persuni) f’pazjenti li rċevew injezzjonijiet ta’ denosumab għall-kondizzjonijiet relatati mal-kanċer. Osteonekrosi tax-xedaq jista’ jseħħ ukoll wara li jitwaqqaf it-trattament.

Huwa importanti li tipprova tipprevjeni l-iżvilupp ta’ osteonekrosi tax-xedaq għax tista’ tkun kondizzjoni li tuġgħa li għandha mnejn tkun diffiċli biex tittratta. Sabiex jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa osteonekrosi tax-xedaq, hemm xi prekawzjonijiet li għandek tieħu:

* Qabel ma tirċievi it-trattament, għid lit-tabib/infermier (professjonist tal-kura tas-saħħa) tiegħek jekk għandek xi problemi f’ħalqek jew snienek. It-tabib tiegħek għandu jittardja l-bidu tat-trattament tiegħek jekk għandek feriti li għadhom ma fiequx f’ħalqek wara proċeduri dentali jew kirurġija orali. It-tabib tiegħek jista’ jirrakkomanda eżami tas-snien qabel tibda it-trattament b’Osenvelt.
* Waqt it-trattament, għandek iżżomm iġjene orali tajba u tirċievi check‑ups dentali b’mod regolari. Jekk tilbes dentaturi għandek tiżgura ruħek li dawn jeħlu sew u ma jkunux laxki jew issikkati żżejjed.
* Jekk qed tirċievi trattament dentali jew se tagħmel kirurġija dentali (eż. qlugħ ta’ snien), għarraf lit-tabib tiegħek dwar it-trattament dentali tiegħek u għid lid-dentist tiegħek li qed tiġi ttrattat b’Osenvelt.
* Ikkuntattja lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih jekk ikollok xi problemi fil-ħalq jew snien tiegħek bħal snien laxki, uġigħ jew nefħa, feriti li ma jfiqux jew tnixxija, peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ osteonekrosi tax-xedaq.

Pazjenti li qed jirċievu kimoterapija u/jew radjuterapija, li qed jieħdu sterojdi jew mediċini anti-anġjoġeniċi (użati għat-trattament tal-kanċer), li qed jagħmlu kirurġija dentali, li ma jirċievux kura dentali b’mod regolari, li għandhom mard tal-ħanek, jew li jpejpu, jista’ jkollhom riskju ogħla li jiżviluppaw osteonekrosi tax- xedaq.

Ksur mhux tas-soltu tal-għadma tal-koxxa

Xi persuni kellhom ksur mhux tas-soltu fl-għadma tal-koxxa waqt li kienu qed jiġu ttrattati b’denosumab. Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġigħ ġdid jew mhux tas-soltu f’ġenbejk, fl-irqiq ta’ bejn iż-żaqq u l-koxxa, jew fil-koxxa.

Livelli għoljin ta’ kalċju fid-demm wara t-twaqqif tat-trattament b’denosumab

Xi pazjenti b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam żviluppaw livelli għoljin ta’ kalċju fid-demm ġimgħat sa xhur wara li waqqfu t-trattament. It-tabib tiegħek se jimmonitorjak għal sinjali u sintomi ta’ livelli għoljin ta’ kalċju wara li tieqaf tirċievi Osenvelt.

**Tfal u adolexxenti**

Osenvelt mhux rakkomandat għal tfal u adolexxenti taħt 18-il sena ħlief għall-adolexxenti b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam li l-għadam tagħhom waqaf jikber. L-użu ta’ Osenvelt ma ġiex studjat fi tfal u adolexxenti b’kanċers oħra li nfirxu fl-għadam.

**Mediċini oħra u Osenvelt**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li tista’ tikseb mingħajr riċetta. Huwa speċjalment importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiġi ttrattat b’

* mediċina oħra li fiha denosumab
* bisphosphonate

M’għandekx tieħu Osenvelt flimkien ma’ mediċini oħra li fihom denosumab jew bisphosphonates.

**Tqala u treddigħ**

Osenvelt ma kienx ittestjat f’nisa tqal. Huwa mportanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila; taħseb li tista’ tkun tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija. Osenvelt mhux rakkomandat għall-użu jekk inti tqila. Nisa li jista’ jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodi effettivi ta’ kontraċezzjoni waqt li jkunu qed jiġu ttrattati b’Osenvelt u għal mill-inqas 5 xhur wara li jwaqqfu t-trattament b’Osenvelt.

Jekk toħroġ tqila waqt trattament b’Osenvelt jew wara inqas minn 5 xhur wara li twaqqaf it-trattament b’Osenvelt, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek.

Mhux magħruf jekk Osenvelt jitneħħiex fil-ħalib tas-sider. Huwa mportanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda’ jew qed tippjana li tredda’. Wara konsiderazzjoni tal-benefiċċju tat-treddigħ għat-tarbija u l-benefiċċju ta’ Osenvelt għall-omm, it-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk twaqqafx it-treddigħ, jew jekk tieqafx tieħu Osenvelt.

Jekk qed tredda’ waqt trattament b’Osenvelt, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Osenvelt m’għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

**Osenvelt fih sorbitol (E420)**

Din il-mediċina fiha 79.9 mg sorbitol f’kull kunjett.

**Osenvelt fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull doża ta’ 120 mg, jiġifieri essenzjalment ‘ħielsa mis-sodium’.

**Osenvelt fih polysorbate 20 (E432)**

Din il-mediċina fiha 0.17 mg ta’ polysorbate 20 f’kull kunjett li hija ekwivalenti għal 0.1 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allerġiji magħrufa.

**3. Kif għandek tuża Osenvelt**

Osenvelt għandu jingħata b’responsabbiltà ta’ professjonist tal-kura tas-saħħa.

Id-doża rakkomandata ta’ Osenvelt hija 120 mg mogħtija darba kull 4 ġimgħat, bħala injezzjoni waħda taħt il-ġilda. Osenvelt se jiġi injettat fil-koxxa, addome jew fil-parti ta’ fuq tad-driegħ tiegħek. Jekk qed tiġi ttrattat għal tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam, inti se tirċievi doża addizzjonali ġimgħa u ġimagħtejn wara l-ewwel doża.

Tħawwadx.

Għandek tieħu wkoll supplimenti ta’ kalċju u ta’ vitamina D waqt li tkun qed tiġi ttrattat b’Osenvelt sakemm m’għandekx kalċju żejjed fid-demm. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

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

**4. Effetti sekondarji possibbli**

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

**Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk tiżviluppa xi sintomi minn dawn waqt li tkun qed tiġi ttrattat b’Osenvelt (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

* spażmi, kontrazzjonijiet, bugħawwieġ fil-muskoli tiegħek, tnemnim jew tingiż fis-swaba ta’ idejk jew ta’ saqajk jew madwar ħalqek u/jew aċċessjonijiet, konfużjoni jew telf ta’ koxjenza. Dawn jistgħu jkunu sinjali li għandek livelli baxxi ta’ kalċju fid-demm. Kalċju baxx fid-demm jista’ jwassal ukoll għal bidla fil-ritmu tal-qalb imsejħa titwil tal-QT, li huwa osservat permezz ta’ elettrokardjogramm (ECG).

**Jekk jogħġbok għid lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih** jekk ikollok xi sintomi minn dawn waqt li tkun qed tiġi ttrattat b’Osenvelt jew wara li twaqqaf it-trattament (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

* uġigħ persistenti fil-ħalq u/jew xedaq, u/jew nefħa jew feriti li ma jfiqux fil-ħalq jew xedaq, tnixxija, tnemnim jew sensazzjoni ta’ toqla fix-xedaq, jew sinna laxka jistgħu jkunu sinjali ta’ ħsara fl-għadam tax-xedaq (osteonekrosi).

**Effetti sekondarji komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

* uġigħ fl-għadam, ġogi u/jew fil-muskoli li kultant ikun sever,
* qtugħ ta’ nifs,
* dijarea.

**Effetti sekondarji komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

* livelli baxxi ta’ fosfat fid-demm (ipofosfatimija),
* qlugħ ta’ sinna,
* għaraq eċċessiv,
* f’pazjenti b’kanċer avvanzat: l-iżvilupp ta’ forma oħra ta’ kanċer.

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

* livelli għoljin ta’ kalċju fid-demm (iperkalċimija) wara t-twaqqif tat-trattament f’pazjenti b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam,
* uġigħ ġdid jew mhux tas-soltu f’ġenbejk, fl-irqiq ta’ bejn iż-żaqq u l-koxxa, jew fil-koxxa (dan jista’ jkun indikazzjoni bikrija ta’ possibbiltà ta’ ksur tal-għadma tal-koxxa),
* raxx li jista’ jseħħ fuq il-ġilda jew feriti fil-ħalq (eruzzjonijiet Lichenoid minħabba l-mediċina).

**Effetti sekondarjiet rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000):

* reazzjonijiet allerġiċi (eż. tħarħir jew diffikultà biex tieħu n-nifs; nefħa fil-wiċċ, xufftejn, ilsien, griżmejn jew partijiet oħra tal-ġisem; raxx, ħakk jew ħorriqija fil-ġilda). F’każijiet rari r-reazzjonijiet allerġiċi jistgħu jkunu severi.

**Mhux magħruf** (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

* Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek uġigħ fil-widnejn, tnixxija mill-widnejn u/jew infezzjoni fil-widnejn. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ ħsara fl-għadam tal-widna.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar 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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Osenvelt**

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara EXP. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.

Il-kunjett jista’ jitħalla barra mill-friġġ biex jilħaq temperatura tal-kamra (sa 25 °C) qabel l-injezzjoni. Dan jagħmel l-injezzjoni aktar komda. Ladarba l-kunjett jitħalla jilħaq temperatura tal-kamra (sa 25 °C), terġax tpoġġih fil-friġġ u għandu jintuża fi żmien 30 ġurnata.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Osenvelt**

* Is-sustanza attiva hi denosumab. Kull kunjett fih 120 mg ta’ denosumab f’1.7 mL ta’ soluzzjoni (jikkorrispondu għal 70 mg/mL).
* Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma acetic acid, sodium acetate trihydrate, sorbitol (E420), polysorbate 20 (E432) u ilma għall-injezzjonijiet.

**Kif jidher Osenvelt u l-kontenut tal-pakkett**

Osenvelt huwa soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Osenvelt huwa soluzzjoni trasparenti, mingħajr kulur sa safra ċara.

Kull pakkett fih wieħed, tlieta jew erba’ kunjetti għall-użu ta’ darba.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

**Manifattur**

Nuvisan France S.A.R.L

2400 Route des Colles,

Biot, 06410

Franza

**Manifattur**

Midas Pharma GmbH

Rheinstrasse 49, West,

Ingelheim Am Rhein,

Rhineland-Palatinate, 55218

Il-Ġermanja

**Manifattur**

Kymos S.L.

Ronda de Can Fatjó, 7B

Parc Tecnològic del Vallès,

Cerdanyola del Vallès,

Barcelona, 08290

Spanja

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Celltrion Healthcare Belgium BVBA Tél/Tel: +32 1528 7418BEinfo@celltrionhc.com | **Lietuva**Celltrion Healthcare Hungary Kft.Tel: + 36 1 231 0493 |
| **България**Celltrion Healthcare Hungary Kft.Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**Celltrion Healthcare Belgium BVBA Tél/Tel: +32 1528 7418BEinfo@celltrionhc.com |
| **Česká republika**Celltrion Healthcare Hungary Kft.Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**Celltrion Healthcare Hungary Kft.Tel.: +36 1 231 0493 |
| **Danmark**Celltrion Healthcare Denmark ApS Tlf.: +45 3535 2989contact\_dk@celltrionhc.com | **Malta**Mint Health LtdTel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**Celltrion Healthcare Deutschland GmbHTel: +49 303 464 941 50infoDE@celltrionhc.com | **Nederland**Celltrion Healthcare Netherlands B.V. Tel: +31 20 888 7300NLinfo@celltrionhc.com |
| **Eesti**Celltrion Healthcare Hungary Kft. Tel: +36 1 231 0493contact\_fi@celltrionhc.com | **Norge**Celltrion Healthcare Norway AScontact\_no@celltrionhc.com |
| **Ελλάδα**ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.Τηλ: +30 210 8009111 | **Österreich**Astro-Pharma GmbHTel: +43 1 97 99 860 |
| **España**CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L.Tel: +34 910498478contact\_es@celltrion.com | **Polska**Celltrion Healthcare Hungary Kft.Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**Celltrion Healthcare France SASTél: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA Tel: +351 21 936 8542contact\_pt@celltrion.com |
| **Hrvatska**Oktal Pharma d.o.o.Tel: +385 1 6595 777 | **România**Celltrion Healthcare Hungary Kft.Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**Celltrion Healthcare Ireland Limited Tel: +353 1 223 4026enquiry\_ie@celltrionhc.com | **Slovenija**OPH Oktal Pharma d.o.o.Tel: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**Celltrion Healthcare Hungary Kft. Sími: +36 1 231 0493contact\_fi@celltrionhc.com | **Slovenská republika**Celltrion Healthcare Hungary Kft.Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**Celltrion Healthcare Italy S.R.L. Tel: +39 0247927040celltrionhealthcare\_italy@legalmail.it | **Suomi/Finland**Celltrion Healthcare Finland Oy.Puh/Tel: +358 29 170 7755contact\_fi@celltrionhc.com |
| **Κύπρος**C.A. Papaellinas LtdΤηλ: +357 22741741 | **Sverige**Celltrion Sweden AB contact\_se@celltrionhc.com |
| **Latvija**Celltrion Healthcare Hungary Kft.Tel: +36 1 231 0493 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

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

**---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------**

**It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:**

* Qabel l-għoti, is-soluzzjoni ta’ Osenvelt għandha tiġi spezzjonata viżwalment. Tinjettax is-soluzzjoni jekk ikun fiha partiċelli viżibbli jew tkun imdardra jew bidlet il-kulur.
* Tħawwadx.
* Biex jiġi evitat uġigħ fis-sit tal-injezzjoni, ħalli l-kunjett jilħaq temperatura tal-kamra (sa 25°C) qabel tinjetta u injetta bil-mod.
* Għandu jiġi injettat il-kontenut kollu tal-kunjett.
* Huwa rakkomandat li tintuża labra ta’ ħxuna 27 għall-għoti ta’ denosumab.
* Terġax titfa’ s-soluzzjoni lura fil-kunjett.

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