|  |
| --- |
| Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għall-Xgeva, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwat l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/002173/IB/0086/G) qed jiġu immarkati.  Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva> |

**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

XGEVA 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

XGEVA 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

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

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 120 mg ta’ denosumab f’1.0 mL ta’ soluzzjoni (120 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 78 mg sorbitol (E420).

Kull 1.0 mL ta’ soluzzjoni fih 37 mg sorbitol (E420) u 6.1 mg L-phenylalanine.

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

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

XGEVA 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

XGEVA 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni ċara, bla kulur sa kemmxejn fl-isfar li jista’ jkun fiha traċċi żgħar ta’ partiċelli ta’ proteini trasluċidi sa bojod.

**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

XGEVA 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’XGEVA 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’ XGEVA 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’XGEVA, 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’ XGEVA 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.

XGEVA 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.

L-XGEVA 120 mg/1.7 mL soluzzjoni f’kunjett għall-użu ta’ darba:

L-għoti tal-kunjett 120 mg/1.7 mL għandu jsir biss minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

L-XGEVA 120 mg/1.0 mL soluzzjoni f’siringa mimlija għal-lest:

L-għoti bl-użu tas-siringa mimlija għal-lest ta’ 120 mg/1.0 mL jista’ jsir minn pazjent jew minn persuna li tieħu ħsiebu li tkun ġiet imħarrġa f’tekniki tal-injezzjoni minn professjonist tal-kura tas-saħħa. L-ewwel għoti mill-pazjent stess bis-siringa mimlija għal-lest XGEVA għandu jkun issorveljat minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

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’XGEVA. Ipokalċimija tista’ sseħħ fi kwalunkwe ħin matul it-terapija b’XGEVA. Monitoraġġ tal-livelli tal-kalċju għandu jitwettaq (i) qabel id-doża inizjali ta’ XGEVA, (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 XGEVA, 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 XGEVA (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’ XGEVA.

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’ XGEVA 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’XGEVA 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’XGEVA 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).

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

Pazjenti li qed jiġu ttrattati b’XGEVA 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’XGEVA.

Twissijiet dwar l-eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih sorbitol. 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’.

Pazjenti b’Fenilketonurja (*Phenylketonuria*, PKU)

L-XGEVA 120 mg/1.7 mL soluzzjoni f’kunjett għall-użu ta’ darba ma fihiex phenylalanine. Il-pazjenti b’PKU għandhom jingħataw XGEVA mill-kunjett għall-użu ta’ darba li jkun fih 120 mg f’soluzzjoni ta’ 1.7 mL.

Kull XGEVA 120 mg/1.0 mL soluzzjoni f’siringa mimlija għal-lest b’doża waħda fiha 6.1 mg ta’ phenylalanine. Phenylalanine jista’ jkun ta’ ħsara għal pazjenti b’fenilketonurja (PKU), disturb ġenetiku rari fejn il-phenylalanine jakkumula għaliex il-ġisem ma jistax ineħħih sewwa.

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

Ma twettaq l-ebda studju ta’ interazzjoni.

Fi provi kliniċi, XGEVA ingħata flimkien ma’ trattament standard kontra l-kanċer u f’pazjenti 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).

XGEVA 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’XGEVA. Kwalunkwe effetti ta’ XGEVA 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’XGEVA, 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

XGEVA 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 XGEVA.

Ipokalċimija kienet irrappurtata b’mod komuni ħafna wara l-għoti ta’ XGEVA, 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’XGEVA 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 XGEVA.

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 pazjenti 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’XGEVA 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’XGEVA 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’XGEVA 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’XGEVA 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’XGEVA 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’XGEVA 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’XGEVA 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 pazjenti 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’XGEVA (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’ XGEVA (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’XGEVA (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 il-pazjenti 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-pazjenti 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’XGEVA (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’XGEVA 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 XGEVA 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 XGEVA 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 XGEVA 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).

Studju 7 sar biex ikomplu jiġu segwiti individwi b’GCTB li ġew ittrattati fl-istudju 6 għal 5 snin oħra jew aktar. ONJ kienet irrappurtata f’6 pazjenti (11.8%) mill-51 pazjent esposti b’medjan totali ta’ 42 doża ta’ denosumab. Tlieta minn dawn il-każijiet ta’ ONJ ġew ikkonfermati medikament.

*Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva relatati mal-mediċina*

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

*Ksur mhux tipiku tal-wirk*

Fil-programm tal-provi kliniċi b’mod kumplessiv, ksur mhux tipiku tal-wirk ġie rrappurtat b’mod mhux komuni f’pazjenti ttrattati b’XGEVA 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).

Fil-programm tal-provi kliniċi għal GCTB, ksur mhux tipiku tal-wirk ġie rrappurtat b’mod komuni f’pazjenti ttrattati b’XGEVA. Fl-istudju 6, l-inċidenza ta’ AFF ikkonfermat kienet ta’ 0.95% (5/526) f’pazjenti b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam. Fl-istudju ta’ segwitu 7, l-inċidenza ta’ AFF ikkonfermat kienet ta’ 3.9% (2/51) tal-pazjenti esposti għal denosumab.

*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 XGEVA. 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’54/3 691 (1.5%) tal-pazjenti ttrattati b’XGEVA (esponiment medjan ta’ 13.8-il xahar; firxa: 1.0 ‑ 51.7) u 33/3 688 (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.

F’pazjenti b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam, l-inċidenza ta’ tumuri malinni ġodda, inklużi tumuri malinni li jinvolvu l-għadam u barra l-għadam kienet ta’ 3.8% (20/526) fl-istudju 6. Fl-istudju ta’ segwitu 7, l-inċidenza kienet ta’ 11.8% (6/51) tal-pazjenti esposti għal denosumab.

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

XGEVA 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’XGEVA 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 XGEVA 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 XGEVA 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

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’ XGEVA 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’XGEVA (120 mg kull Q4W).

Immunoġeniċità

Fi studji kliniċi, ma kinux osservati antikorpi newtralizzanti għal denosumab f’pazjenti b’kanċer avvanzat jew pazjenti b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam. Permezz ta’ immunoassay sensittiv < 1% tal-pazjenti ttrattati b’denosumab għal perjodu sa 3 snin ittestjaw pożittivi għall-antikorpi mhux newtralizzanti li jeħlu bl-ebda evidenza ta’ bidla fil-farmakokinetika, fit-tossiċità, jew rispons kliniku.

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta’ 120 mg XGEVA 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’ XGEVA għal zoledronic acid, il-pazjenti kienu offruti XGEVA 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.

XGEVA 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** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | XGEVA | zoledronic acid | XGEVA | zoledronic acid | XGEVA | zoledronic acid | XGEVA | 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’ pazjenti (%) | 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 |
| Dmab ZA |

Proporzjon ta’ individwi mingħajr SRE

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

Dmab (N = 1 026)

ZA (N = 1 020)

Dmab (N = 886)

ZA (N = 890)

Dmab (N = 950)

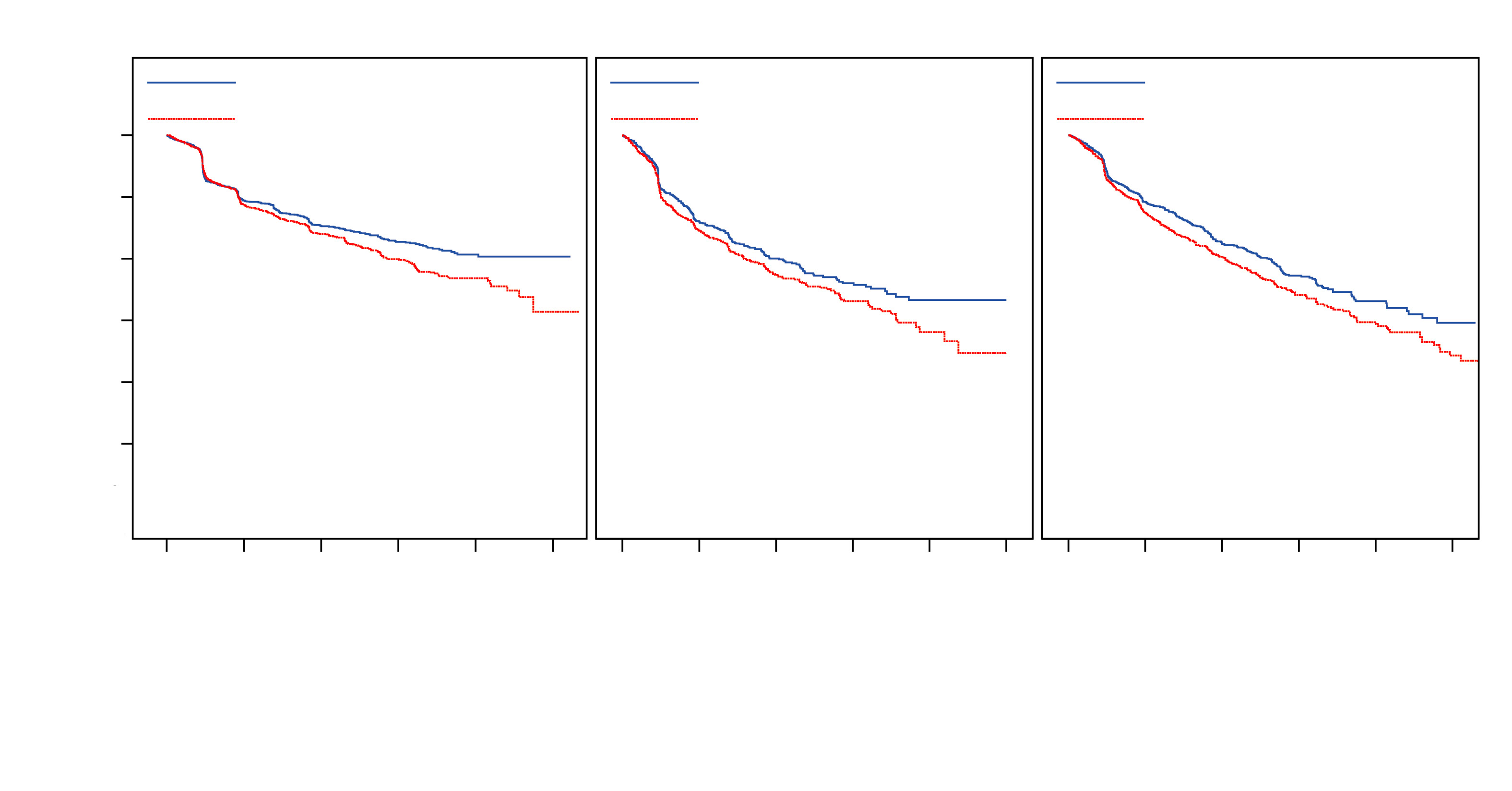
ZA (N = 951)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 026 | 697 | 514 | 306 | 99 | 4 |
| 1 020 | 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 v2



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

Progressjoni tal-marda kienet simili bejn XGEVA 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 XGEVA 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 XGEVA 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 XGEVA 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 XGEVA 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 XGEVA meta mqabbel ma’ zoledronic acid (198 kontra 143 jum) (p = 0.0002).

Effikaċja klinika f’pazjenti b’mijeloma multipla

XGEVA kien evalwat fi studju internazzjonali, randomised (1:1), double‑blind, ikkontrollat bl-attiv li qabbel XGEVA 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 XGEVA 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 XGEVA 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**

GRH0466v3

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

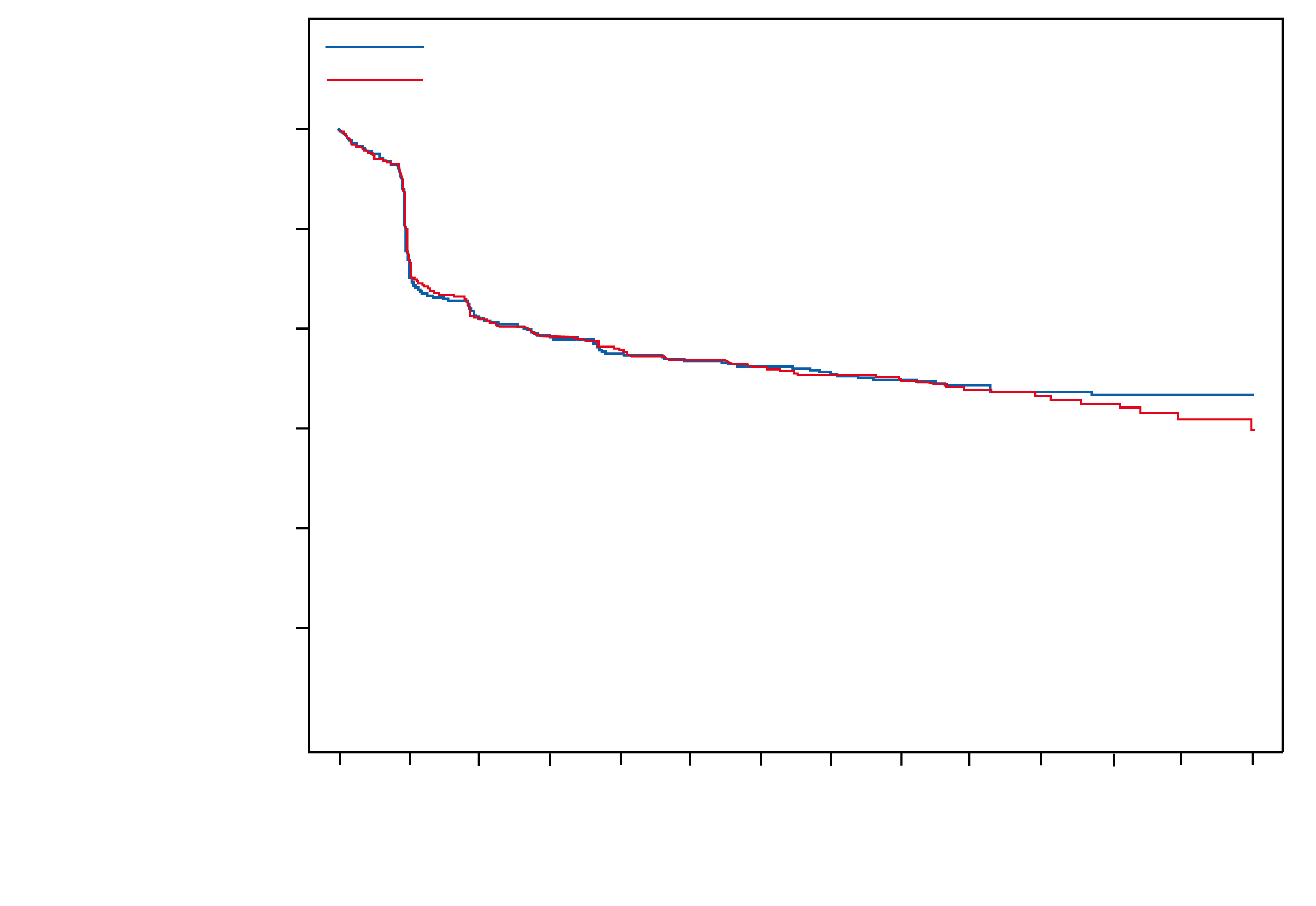
Zoledronic Acid 4 mg Q4W

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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 XGEVA meta mqabbla ma’ zoledronic acid f’pazjenti b’mijeloma multipla ddijanjostikata reċentement**

|  | **XGEVA**  **(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’ XGEVA 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 u studju ta’ fażi IV prospettiv, multiċentriku u open‑label (studju 7) li pprovda segwitu għas-sigurtà fit-tul għall-pazjenti li temmew l-istudju 6. Il-Pazjenti rċevew 120 mg XGEVA taħt il-ġilda kull 4 ġimgħat b’doża għolja tal-bidu (*loading dose*) ta’ 120 mg f’jiem 8 u 15. Pazjenti li waqqfu XGEVA mbagħad daħlu fil-fażi ta’ segwitu għas-sigurtà għal minimu ta’ 60 xahar. Trattament mill-ġdid b’XGEVA waqt is-segwitu għas-sigurtà kien permess għal pazjenti li għall-bidu wrew rispons għal XGEVA (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’ XGEVA. 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 fpazjenti 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’XGEVA 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.

Studju 7 rreġistra 85 pazjent adult li kienu rreġistrati qabel u li temmew l-istudju 6. Il-pazjenti tħallew jirċievu kura b’denosumab għal GCTB, u l-pazjenti kollha ġew segwiti għal 5 snin. L-għan primarju kien li jiġi evalwat il-profil ta’ sigurtà fit-tul ta’ denosumab f’individwi b’tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam.

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’XGEVA 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, XGEVA 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. Pazjent 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 pazjent 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’pazjenti 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’pazjenti b’mijeloma multipla li rċivew 120 mg kull 4 ġimgħat, livelli minimi medjana varjaw b’inqas minn 8% bejn xhur 6 u 12. F’pazjenti 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’pazjenti 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’ XGEVA.

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’ XGEVA 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’pazjenti 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

Kunjett

Acetic acid, glacial\*

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)\*

Sorbitol (E420)

Polysorbate 20

Ilma għall-injezzjonjiet

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

Siringa mimlija għal-lest

Acetic acid, glacial\*

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)\*

Sorbitol (E420)

L-Phenylalanineǂ

Polysorbate 20

Ilma għall-injezzjonjiet

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

ǂ Jinsab biss fis-siringa mimlija għal-lest ta’ doża waħda li fiha 120 mg ta’ denosumab f’1.0 mL ta’ soluzzjoni

**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**

Kunjett

4 snin.

Siringa mimlija għal-lest

3 snin.

Ladarba jitneħħa mill-friġġ, XGEVA 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 jew is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.

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

Kunjett

Soluzzjoni ta’ 1.7 mL f’kunjett għall-użu ta’ darba (ħġieġ tat-tip I) b’tapp (elastomer miksi b’fluoropolymer) u siġill (aluminju) b’għatu ‘flip‑off’.

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

Siringa mimlija għal-lest

Soluzzjoni ta’ 1 mL f’siringa mimlija għal-lest għall-użu ta’ darba magħmula minn ħġieġ tat-tip I b’tapp bi planġer (elastomer tal-bromobutyl) u labra ta’ ħxuna 27 tal-azzar inossidabbli, bi protezzjoni tal-labra awtomatika.

Daqs tal-pakkett ta’ waħda, tlieta jew erba’ siringi mimlija għal-lest bi protezzjonijiet tal-labra.

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

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

* + - * Il-kartuna fiha fuljett ta’ tagħrif bl-istruzzjonijiet kollha għall-użu u l-immaniġġjar.
* Qabel l-għoti, is-soluzzjoni ta’ XGEVA għandha tiġi spezzjonata viżwalment. Is-soluzzjoni jista’ jkun fiha ammonti żgħar ta’ partiċelli trasparenti sa bojod magħmula minn proteina. Tinjettax is-soluzzjoni jekk tkun imdardra, bidlet il-kulur jew jekk ikun fiha ħafna partikuli jew partikuli barranin.
* Tħawwadx.
* Biex jiġi evitat uġigħ fis-sit tal-injezzjoni, ħalli l-kunjett jew is-siringa mimlija għal-lest jilħqu temperatura tal-kamra (sa 25 °C) qabel tinjetta u injetta bil-mod.
* Għandu jiġi injettat il-kontenut kollu tal-kunjett jew tas-siringa mimlija għal-lest.
* Jekk tuża l-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**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

L-Olanda

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

EU/1/11/703/001

EU/1/11/703/002

EU/1/11/703/003

EU/1/11/703/004

EU/1/11/703/005

EU/1/11/703/006

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta’ Lulju 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 4 ta’ April 2016

**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/](http://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-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Amgen Singapore Manufacturing

1 Tuas View Drive

Singapore 637026

Immunex Rhode Island Corporation

40 Technology Way

West Greenwich

Rhode Island, 02817

USA

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ 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-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 TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

XGEVA 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**

Acetic acid, glacial, sodium hydroxide, sorbitol (E420), polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet.

**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

**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**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

L-Olanda

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

EU/1/11/703/001 kunjett wieħed għall-użu ta’ darba

EU/1/11/703/002 4 kunjetti għall-użu ta’ darba

EU/1/11/703/003 3 kunjetti għall-użu ta’ darba

**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 TAL-KUNJETT**

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

XGEVA 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**

1.7 mL

**6. OĦRAJN**

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA

KARTUNA TAS-SIRINGA MIMLIJA GĦAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

XGEVA 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest

denosumab

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

Siringa mimlija għal-lest ta’ 1 mL fiha 120 mg ta’ denosumab (120 mg/mL).

3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI

Acetic acid, glacial, sodium hydroxide, sorbitol (E420), L-phenylalanine, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet. Fiha phenylalanine, ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Siringa mimlija għal-lest waħda għall-użu ta’ darba bi protezzjoni tal-labra awtomatika.

3 siringi mimlija għal-lest għall-użu ta’ darba bi protezzjonijiet tal-labra awtomatiċi.

4 siringi mimlija għal-lest għall-użu ta’ darba bi protezzjonijiet tal-labra awtomatiċi.

5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu għal taħt il-ġilda.

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

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 is-siringa mimlija għal-lest 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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

L-Olanda

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

EU/1/11/703/004 Siringa mimlija għal-lest waħda għall-użu ta’ darba bi protezzjoni tal-labra awtomatika

EU/1/11/703/005 3 siringi mimlija għal-lest għall-użu ta’ darba bi protezzjonijiet tal-labra awtomatiċi.

EU/1/11/703/006 4 siringi mimlija għal-lest għall-użu ta’ darba bi protezzjonijiet tal-labra awtomatiċi.

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

XGEVA

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-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

SIRINGA MIMLIJA GĦAL-LEST ĠO FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

XGEVA 120 mg injezzjoni

denosumab

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.

3. DATA TA’ SKADENZA

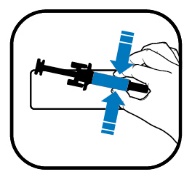
EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

SC



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

TIKKETTA TA’ SIRINGA MIMLIJA GĦAL-LEST BI PROTEZZJONI TAL-LABRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

XGEVA 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

1 mL

6. OĦRAJN

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

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

XGEVA 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

denosumab

**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’XGEVA.

**F’dan il-fuljett**

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

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

XGEVA 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.

XGEVA 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).

XGEVA 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 XGEVA**

**Tużax XGEVA**

* 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 XGEVA jekk għandek livell baxx ħafna ta’ kalċju fid-demm li ma ġiex ittrattat.

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

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

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

Supplimentazzjoni ta’ kalċju u ta’ vitamina D

Għandek tieħu supplimenti ta’ kalċju u ta’ vitamina D waqt li tkun qed tiġi ttrattat b’XGEVA 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’XGEVA.

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’XGEVA. 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’ XGEVA 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’XGEVA.
* 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’XGEVA.
* 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’XGEVA. 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’XGEVA

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 XGEVA.

**Tfal u adolexxenti**

XGEVA 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’ XGEVA ma ġiex studjat fi tfal u adolexxenti b’kanċers oħra li nfirxu fl-għadam.

**Mediċini oħra u XGEVA**

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 XGEVA flimkien ma’ mediċini oħra li fihom denosumab jew bisphosphonates.

**Tqala u treddigħ**

XGEVA 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. XGEVA 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’XGEVA u għal mill-inqas 5 xhur wara li jwaqqfu t-trattament b’XGEVA.

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

Mhux magħruf jekk XGEVA 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’ XGEVA għall-omm, it-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk twaqqafx it-treddigħ, jew jekk tieqafx tieħu XGEVA.

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

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

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

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

**XGEVA fih sorbitol**

Din il-mediċina fiha 78 mg sorbitol f’kull kunjett.

**XGEVA fih sodium**

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

**3. Kif għandek tuża XGEVA**

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

Id-doża rakkomandata ta’ XGEVA hija 120 mg mogħtija darba kull 4 ġimgħat, bħala injezzjoni waħda taħt il-ġilda. XGEVA 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’XGEVA 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’XGEVA (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’XGEVA 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 XGEVA**

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 XGEVA**

* 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, glacial, sodium hydroxide, sorbitol (E420), polysorbate 20 u ilma għall-injezzjonijiet.

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

XGEVA huwa soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

XGEVA huwa soluzzjoni ċara, mingħajr kulur sa kemmxejn fl-isfar. Jista’ jkun fiha traċċi żgħar ta’ frak ta’ proteini transluċidu sa abjad.

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 u l-Manifattur**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

L-Olanda

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  s.a. Amgen n.v.  Tél/Tel: +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  Tél/Tel: +32 (0)2 7752711 |
| **Česká republika**  Amgen s.r.o.  Tel: +420 221 773 500 | **Magyarország**  Amgen Kft.  Tel.: +36 1 35 44 700 |
| **Danmark**  Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  Tlf: +45 39617500 | **Malta**  Amgen S.r.l.  Italy  Tel: +39 02 6241121 |
| **Deutschland**  Amgen GmbH  Tel.: +49 89 1490960 | **Nederland**  Amgen B.V.  Tel: +31 (0)76 5732500 |
| **Eesti**  Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  Tel: +372 586 09553 | **Norge**  Amgen AB  Tlf: +47 23308000 |
| **Ελλάδα**  Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  Τηλ: +30 210 3447000 | **Österreich**  Amgen GmbH  Tel: +43 (0)1 50 217 |
| **España**  Amgen S.A.  Tel: +34 93 600 18 60 | **Polska**  Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 581 3000 |
| **France**  Amgen S.A.S.  Tél: +33 (0)9 69 363 363 | **Portugal**  Amgen Biofarmacêutica, Lda.  Tel: +351 21 4220606 |
| **Hrvatska**  Amgen d.o.o.  Tel: +385 (0)1 562 57 20 | **România**  Amgen România SRL  Tel: +4021 527 3000 |
| **Ireland**  Amgen Ireland Limited  Tel: +353 1 8527400 | **Slovenija**  AMGEN zdravila d.o.o.  Tel: +386 (0)1 585 1767 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Amgen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 321 114 49 |
| **Italia**  Amgen S.r.l.  Tel: +39 02 6241121 | **Suomi/Finland**  Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland  Puh/Tel: +358 (0)9 54900500 |
| **Kύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741 741 | **Sverige**  Amgen AB  Tel: +46 (0)8 6951100 |
| **Latvija**  Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  Tel: +371 257 25888 |  |

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

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

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

* Qabel l-għoti, is-soluzzjoni ta’ XGEVA għandha tiġi spezzjonata viżwalment. Is-soluzzjoni jista’ jkun fiha ammonti żgħar ta’ partiċelli trasparenti sa bojod magħmula minn proteina. Tinjettax is-soluzzjoni jekk tkun imdardra, bidlet il-kulur jew jekk ikun fiha ħafna partikuli jew partikuli barranin.
* 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.

Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

XGEVA 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest

denosumab

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’XGEVA.

F’dan il-fuljett

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

1. X’inhu XGEVA u gћalxiex jintuża

XGEVA 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.

XGEVA 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).

XGEVA 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 XGEVA

Tużax XGEVA

* 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 XGEVA jekk għandek livell baxx ħafna ta’ kalċju fid-demm li ma ġiex ittrattat.

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża XGEVA.

Supplimentazzjoni ta’ kalċju u ta’ vitamina D

Għandek tieħu supplimenti ta’ kalċju u ta’ vitamina D waqt li tkun qed tiġi ttrattat b’XGEVA 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’XGEVA.

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’XGEVA. 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’ XGEVA 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’XGEVA.
* 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’XGEVA.
* 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’XGEVA. 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’XGEVA

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 XGEVA.

Tfal u adolexxenti

XGEVA 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’ XGEVA ma ġiex studjat fi tfal u adolexxenti b’kanċers oħra li nfirxu fl-għadam.

Mediċini oħra u XGEVA

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 XGEVA flimkien ma’ mediċini oħra li fihom denosumab jew bisphosphonates.

Tqala u treddigħ

XGEVA 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. XGEVA mhux rakkomandat għall-użu jekk inti tqila. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodi effettivi ta’ kontraċezzjoni waqt li jkunu qed jiġu ttrattati b’XGEVA u għal mill-inqas 5 xhur wara li jwaqqfu t-trattament b’XGEVA.

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

Mhux magħruf jekk XGEVA jiġix eliminat 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’ XGEVA għall-omm, it-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk twaqqafx it-treddigħ, jew jekk tieqafx tieħu XGEVA.

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

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

Sewqan u tħaddim ta’ magni

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

XGEVA fih sorbitol

Din il-mediċina fiha 37 mg sorbitol f’kull siringa mimlija għal-lest.

XGEVA fih sodium

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

Is-siringa mimlija għal-lest XGEVA fiha phenylalanine

Din il-mediċina fiha 6.1 mg phenylalanine f’kull siringa mimlija għal-lest.

Phenylalanine jista’ jkun ta’ ħsara jekk inti għandek fenilketonurja (*phenylketonuria*, PKU), disturb ġenetiku rari fejn il-phenylalanine jakkumula għaliex il-ġisem ma jistax ineħħih sewwa.

3. Kif għandek tuża XGEVA

Għal istruzzjonijiet dwar kif tinjetta XGEVA, jekk jogħġbok aqra s-sezzjoni fl-aħħar ta’ dan il-fuljett.

Id-doża rakkomandata ta’ XGEVA hija 120 mg mogħtija darba kull 4 ġimgħat, bħala injezzjoni waħda taħt il-ġilda. Inti tista’ tinjetta s-siringa mimlija għal-lest XGEVA f’koxxtok jew f’żaqqek (minbarra 5 cm (2 pulzieri) madwar iż-żokra tiegħek). L-ewwel għoti lilek innifsek bis-siringa mimlija għal-lest XGEVA għandu jkun issorveljat minn professjonist tal-kura tas-saħħa. Jekk xi ħadd ieħor jagħtik l-injezzjoni, XGEVA jista’ jiġi injettat f’koxxtok, f’żaqqek, jew fin-naħa ta’ barra tad-driegħ ta’ fuq. Inti jew il-persuna li tieħu ħsiebek għandkom tkunu mħarrġa fit-tekniki tal-injezzjoni minn professjonist tal-kura tas-saħħa. 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’XGEVA 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’XGEVA (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’XGEVA 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 XGEVA

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 is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.

Is-siringa mimlija għal-lest tista’ titħalla barra mill-friġġ biex tilħaq temperatura tal-kamra (sa 25 °C) qabel l-injezzjoni. Dan jagħmel l-injezzjoni aktar komda. Ladarba s-siringa mimlija għal-lest tiħalla tilħaq temperatura tal-kamra (sa 25 °C), terġax tpoġġiha fil-friġġ u għandha tintuża 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 XGEVA

* Is-sustanza attiva hi denosumab. Kull siringa mimlija għal-lest fiha 120 mg ta’ denosumab f’1 mL ta’ soluzzjoni (jikkorrispondu għal 120 mg/mL).
* Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma acetic acid, glacial, sodium hydroxide, sorbitol (E420), L‑phenylalanine, polysorbate 20 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher XGEVA u l-kontenut tal-pakkett

XGEVA huwa soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

XGEVA huwa soluzzjoni ċara, mingħajr kulur sa kemmxejn fl-isfar. Jista’ jkun fiha traċċi żgħar ta’ frak ta’ proteini transluċidu sa abjad.

Kull pakkett fih siringa waħda jew tliet jew erba’ siringi mimlija għal-lest għall-użu ta’ darba bi protezzjonijiet tal-labra.

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

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

L-Olanda

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

|  |  |
| --- | --- |
| België/Belgique/Belgien  s.a. Amgen n.v.  Tél/Tel: +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  Tél/Tel: +32 (0)2 7752711 |
| Česká republika  Amgen s.r.o.  Tel: +420 221 773 500 | Magyarország  Amgen Kft.  Tel.: +36 1 35 44 700 |
| Danmark  Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  Tlf: +45 39617500 | Malta  Amgen S.r.l.  Italy  Tel: +39 02 6241121 |
| Deutschland  Amgen GmbH  Tel: +49 89 1490960 | Nederland  Amgen B.V.  Tel: +31 (0)76 5732500 |
| Eesti  Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  Tel: +372 586 09553 | Norge  Amgen AB  Tlf: +47 23308000 |
| Ελλάδα  Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  Τηλ: +30 210 3447000 | Österreich  Amgen GmbH  Tel: +43 (0)1 50 217 |
| España  Amgen S.A.  Tel: +34 93 600 18 60 | Polska  Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 581 3000 |
| France  Amgen S.A.S.  Tél: +33 (0)9 69 363 363 | Portugal  Amgen Biofarmacêutica, Lda.  Tel: +351 21 4220606 |
| Hrvatska  Amgen d.o.o.  Tel: +385 (0)1 562 57 20 | România  Amgen România SRL  Tel: +4021 527 3000 |
| Ireland  Amgen Ireland Limited  Tel: +353 1 8527400 | Slovenija  AMGEN zdravila d.o.o.  Tel: +386 (0)1 585 1767 |
| Ísland  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | Slovenská republika  Amgen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 321 114 49 |
| Italia  Amgen S.r.l.  Tel: +39 02 6241121 | Suomi/Finland  Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland  Puh/Tel: +358 (0)9 54900500 |
| Kύπρος  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741 741 | Sverige  Amgen AB  Tel: +46 (0)8 6951100 |
| Latvija  Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  Tel: +371 257 25888 |  |

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’

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

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

|  |
| --- |
| Istruzzjonijiet għall-Użu |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tgħallem dwar is-siringa mimlija għal-lest bi Protezzjoni tal-Labra Awtomatika tiegħek | | |
| |  | | --- | |  | | Ras  tal-planġer | | Klipps  tal-protezzjoni tal-labra | | Maqbad  tas-Swaba’ | | Tubu ċilindriku  tas-siringa | | Għatu tal-labra  (labra ġewwa) | |  | |  | | --- | |  | | Lasta tal-planġer | | Planġer | | Tikketta | | Tieqa tal-wiri | |

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Informazzjoni importanti li għandek tkun taf qabel ma tinjetta XGEVA | |
| Kif tuża s-siringa mimlija għal-lest XGEVA tiegħek: | |
|  | Huwa importanti li ma tippruvax tagħti l-injezzjoni lilek innifsek sakemm ma tkunx irċevejt taħriġ mingħandi it-tabib jew il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek. |
|  | XGEVA jingħata bħala injezzjoni ġot-tessut eżatt taħt il-ġilda (injezzjoni taħt il-ġilda). |
|  | **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk il-kartuna tkun saritilha l-ħsara jew is-siġill ikun miksur. |
|  | **Tħawwadx** is-siringa mimlija għal-lest. |
|  | **Tneħħix** l-għatu tal-labra mis-siringa mimlija għal-lest sakemm tkun lest biex tinjetta. |
|  | **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk tkun twaqqgħet fuq wiċċ iebes. Parti mis-siringa mimlija għal-lest tista’ tinkiser anke jekk inti ma tkunx tista’ tara l-ksur. Jekk disponibbli, uża siringa mimlija għal-lest ġdida u ċempel lit-tabib jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek. |
|  | |
| **Importanti:** Żomm is-siringa mimlija għal-lest u l-kontenitur għar-rimi ta’ oġġetti li jaqtgħu fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal. | |

|  |  |
| --- | --- |
| 2. Kif tipprepara biex tinjetta XGEVA | |
| 2a | Aqbad is-siringa mimlija għal-lest mit-tubu ċilindriku u oħroġha mit-trej. |
|  | |
|  | **Taqbadx** il-lasta tal-planġer, il-maqbad tas-swaba’ jew l-għatu tal-labra. |
|  | **Taqbadx** il-klipps għall-protezzjoni tal-labra. |
|  | Erġa’ poġġi kwalunkwe siringa mimlija għal-lest mhux użata fil-friġġ. |

|  |  |
| --- | --- |
| 2b | Stenna 30 minuta biex is-siringa mimlija għal-lest tilħaq it-temperatura tal-kamra. |
| STENNA 30 minuta | |
|  | Ħalli s-siringa mimlija għal-lest tisħon b’mod naturali. |
|  | **Issaħħanx** bil-misħun, ġo microwave jew fid-dawl tax-xemx dirett. |
|  | **Tħawwadx** is-siringa mimlija għal-lest fl-ebda ħin. |
|  | L-użu tas-siringa mimlija għal-lest fit-temperatura tal-kamra jippermetti injezzjoni aktar komda. |
|  | Ladarba s-siringa mimlija għal-lest tiħalla tilħaq temperatura tal-kamra, terġax tpoġġiha fil-friġġ u għandha tintuża fi żmien 30 ġurnata. |

|  |  |
| --- | --- |
| 2c | Iġbor u poġġi l-oġġetti għall-injezzjoni tiegħek fuq wiċċ nadif u mdawwal sew. |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | |  |  | Imselħa tal-alkoħol | |  | Stikk | | Kontenitur għar-rimi ta’ oġġetti li jaqtgħu | Ballun tat-tajjar jew garża | |  |  | | |
|  | Siringa mimlija għal-lest XGEVA (temperatura tal-kamra) |
|  | Kontenitur għar-rimi ta’ oġġetti li jaqtgħu |
|  | Imselħa tal-alkoħol |
|  | Stikk |
|  | Ballun tat-tajjar jew garża |

|  |  |
| --- | --- |
| 3. Kif tħejji għall-injezzjoni tiegħek | |
| 3a | Spezzjona l-mediċina. |
| |  |  | | --- | --- | |  | Mediċina | |  | | |
|  | Għandha tkun ċara, bla kulur sa kemmxejn fl-isfar. |
|  | Jista’ jkun fiha traċċi żgħar ta’ frak ta’ proteini transluċidu sa abjad. |
|  | Huwa normali li tara bżieżaq tal-arja fis-siringa mimlija għal-lest. |
|  | **Tużax** jekk il-mediċina tkun imdardra jew tkun bidlet il-kulur jew jekk ikun fiha ħafna frak jew frak barrani. |
|  | |
| **Importanti:** Jekk il-mediċina tkun imdardra, bidlet il-kulur, jew ikun fiha ħafna frak jew materjal barrani, ċempel lit-tabib jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek. | |

|  |  |
| --- | --- |
| 3b | Iċċekkja d-data ta’ skadenza (EXP) u spezzjona s-siringa mimlija għal-lest. |
| |  |  | | --- | --- | |  | Data ta’ skadenza | |  | | |
|  | **Tużax** jekk tkun għaddiet id-data ta’ skadenza. |
|  | **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk: |
| * Ma jkunx fiha għatu tal-labra jew jekk l-għatu tal-labra jkun laxk. | |
| * Ikollha xquq jew partijiet miksurin. | |
| * Tkun twaqqgħet fuq wiċċ iebes. | |
|  | |
| **Importanti:** Fil-każijiet kollha, ċempel lit-tabib jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek. | |

|  |  |
| --- | --- |
| 3c | Injetta f’waħda minn dawn il-postijiet. |
|  | |
|  | Injetta f’koxxtok jew f’żaqqek (minbarra 5 cm (2 pulzieri) madwar iż-żokra tiegħek). |
|  | Xi ħadd ieħor jista’ jinjetta f’koxxtok, f’żaqqek, jew fin-naħa ta’ barra tad-driegħ ta’ fuq. |
|  | Aħsel idejk sew bis-sapun u bl-ilma. |
|  | Naddaf il-post tal-injezzjoni b’imselħa tal-alkoħol. |
|  | Ħalli l-ġilda tiegħek tinxef waħedha. |
|  | **Terġax tmiss** din il-parti qabel ma tinjetta. |
|  | |
| **Importanti:** Evita postijiet b’ċikatriċi, stretch marks, jew fejn il-ġilda hija tenera, imbenġla, ħamra jew iebsa. | |

|  |
| --- |
| 4. Kif tinjetta XGEVA |
|  |
| **Importanti:** Neħħi l-għatu tal-labra biss meta tkun tista’ tinjetta mill-ewwel (fi żmien 5 minuti) għax inkella l-mediċina tista’ tinxef. |

|  |  |
| --- | --- |
| 4a | Iġbed l-għatu tal-labra dritt ’il barra waqt li żżomm it-tubu ċilindriku tas-siringa mimlija għal-lest. |
|  | |
|  | **Tilwix** u tgħawwiġx l-għatu tal-labra. |
|  | **Qatt ma għandek** tqiegħed lura l-għatu tal-labra. Dan jista’ jagħmel ħsara lil-labra. |
|  | **Tħalli** xejn imiss mal-labra ladarba jitneħħa l-għatu tal-labra. |
|  | **Tpoġġix** is-siringa mimlija għal-lest mingħajr għatu fuq xi wiċċ ladarba jitneħħa l-għatu tal-labra. |
|  | **Tippruvax** timbotta bżieżaq tal-arja ’l barra mis-siringa mimlija għal-lest. Huwa normali li tara bżieżaq tal-arja. |
|  | Qatra mediċina hija normali. |

|  |  |
| --- | --- |
| 4b | Oqros il-ġilda madwar il-post tal-injezzjoni qabel l-injezzjoni. |
| OQROS | |
|  | |
|  | Oqros il-ġilda bejn is-saba ’l-kbir u l-werrej biex toħloq ħotba għall-injezzjoni. |
|  | Jekk ikun possibbli, il-ħotba għandha tkun ta’ wisa’ ta’ madwar 5 cm (2 pulzieri). |

|  |  |
| --- | --- |
| 4c | Daħħal il-labra ġol-ġilda maqrusa. |
| DAĦĦAL | |
|  | |
|  | Daħħal il-labra ġol-ġilda maqrusa jew dritta jew f’angolu ta’ 45 grad. |
|  | **Tpoġġix** subgħajk fuq il-lasta tal-planġer waqt li tkun qed iddaħħal il-labra, billi dan jista’ jirriżulta f’telf tal-mediċina. |

|  |  |
| --- | --- |
| 4d | Imbotta r-ras tal-planġer ’l isfel sakemm ikun kompletament bejn il-klipps għall-protezzjoni tal-labra. Tista’ tħoss jew tisma’ “snap”. |
| INJETTA | |
|  | |
|  | **Tiġbidx** il-lasta tal-planġer lura fl-ebda ħin. |
|  | **Tneħħix** il-labra sakemm tkun ingħatat il-mediċina kollha. |

|  |  |
| --- | --- |
| 4e | Kompli għamel pressjoni fuq ir-ras tal-planġer u neħħi l-labra mill-ġilda. |
| OĦROĠ | |
|  | |
|  | Kompli għamel pressjoni fuq ir-ras tal-planġer u neħħi l-labra minn ġol-ġilda. |
|  | Itlaq il-ġilda wara li titneħħa l-labra. |
|  | Neħħi s-saba ’l-kbir bil-mod minn mar-ras tal-planġer. Dan se jħalli s-siringa mimlija għal-lest vojta timxi ’l fuq sakemm il-labra kollha tkun mgħottija kompletament mill-protezzjoni tal-labra. |
|  | **Togħrokx** il-post tal-injezzjoni. |
|  | Jekk joħroġ xi demm, agħfas ballun tat-tajjar jew garża fuq il-post tal-injezzjoni tiegħek. Waħħal stikk jekk ikun meħtieġ. |

|  |
| --- |
| 5. Kif tieqaf tagħti u tarmi XGEVA |
|  |
| **Importanti:** Qatt ma għandek tqiegħed lura l-għatu tal-labra. |

|  |  |
| --- | --- |
| 5a | Armi s-siringa mimlija għal-lest użata u l-għatu tal-labra fil-kontenitur għar-rimi ta’ oġġetti li jaqtgħu. |
|  | |
|  | Il-mediċini għandom jintremew kif jitolbu l-liġijiet lokali. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent. |
|  | |
| **Tirriċiklax** is-siringa mimlija għal-lest u tarmihiex mal-iskart domestiku. | |
|  | **Terġax tuża** s-siringa mimlija għal-lest. |