

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Acvybra 60 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 60 mg ta' denosumab f' 1 mL ta' soluzzjoni (60 mg/mL).

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni ċara, bla kulur sa kemxejn fl-isfar, b'pH ta' 5.9 sa 6.5 u ożmolalità ta' 270 mOsm/kg sa 300 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament ta' osteoporozzi f' nisa wara l-menopawsa u f' irġiel li għandhom riskju miżjud ta' ksur. F' nisa wara l-menopawsa, Acvybra jnaqqas b' mod sinifikanti r-riskju ta' ksur vertebrali, ksur mhux vertebrali u ksur tal-ġenbejn.

Trattament ta' telf ta' għadam assoċjat ma' asportazzjoni tal-ormoni f' irġiel b' kanċer tal-prostata li għandhom riskju miżjud ta' ksur (ara sezzjoni 5.1). F' irġiel b' kanċer tal-prostata li qed jirċeivu asportazzjoni tal-ormoni, Acvybra jnaqqas b' mod sinifikanti r-riskju ta' ksur vertebrali.

Trattament ta' telf ta' għadam assoċjat ma' terapija sistemika ta' glukokortikoid fit-tul f' pazjenti adulti li għandhom riskju miżjud ta' ksur (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 60 mg denosumab mogħtija bħala injezzjoni waħda taħt il-ġilda fil-koxxa, fl-addome jew fil-parti ta' fuq tad-driegħ, darba kull 6 xhur.

Il-pazjenti għandhom jiġu supplimentati b' mod adegwat b' kalċju u vitamina D (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti ttrattati b' Acvybra għandhom jingħataw il-fuljett ta' tagħrif u għandhom jiġu pprovduti bil-kartuna biex tfakkar lill-pazjent.

L-aħjar tul ta' żmien ta' trattament totali kontra l-assorbiment mill-ġdid għall-osteoporozzi (inklużi

kemm denosumab kif ukoll bisphosphonates) għadu ma ġiex determinat s'issa. Il-ħtieġa ta' trattament kontinwu għandha tiġi evalwata mill-ġdid perġodikament abbażi tal-benefiċċji u r-riskji potenzjali ta' denosumab fuq bażi tal-pazjent individwali, speċjalment wara 5 snin jew aktar ta' użu (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani (età ta' ≥ 65)

Mhux meħtieġ agġustament fid-doża f'pazjenti anzjani.

Indeboliment tal-kliwi

Mhux meħtieġ agġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 4.4 għal rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-monitoraġġ tal-kalċju).

M'hemm l-ebda data disponibbli f'pazjenti b'terapija sistemika ta' glukokortikoid fit-tul u indeboliment renali sever (Rata tal-filtrazzjoni glomerulari, GFR < 30 mL/min).

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' denosumab ma kinux studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Acvybra m'għandux jintuża fi tfal b'età ta' < 18-il sena minħabba tħassib dwar is-sigurtà rigward iperkalċemija serja, u inibizzjoni potenzjali tat-tkabbir tal-għadam u nuqqas ta' ħruġ ta' snien (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3). Id-data disponibbli bħalissa għat-tfal b'età ta' sentejn sa 17-il sena hija deskritta fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu taħt il-ġilda.

L-għoti għandu jsir minn individwu mħarreġ kif jixraq f'tekniki ta' injezzjoni.

L-istruzzjonijiet dwar użu, immaniġġar u rimi huma mogħtija fis-sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Ipokalċimija (ara sezzjoni 4.4).

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

Tehid adegwat ta' kalċju u vitamina D huwa importanti fil-pazjenti kollha.

Prekawzjonijiet għall-użu

Ipokalċimija

Huwa importanti li jiġu identifikati pazjenti b'riskju ta' ipokalċimija. Ipokalċimija għandha tiġi kkoreġuta permezz ta' tehid adegwat ta' kalċju u vitamina D qabel tinbeda t-terapija. Sorveljanza klinika tal-livelli tal-kalċju hija rakkomandata qabel kull doża u, f'pazjenti predisposti għall-

ipokalcimija fi żmien ġimagħtejn, wara d-doża tal-bidu. Jekk xi pazjent ikollu sintomi li jissuġġerixxu ipokalcimija waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.8 għal sintomi) il-livelli tal-kalċju għandhom jitkejlu. Il-pazjenti għandhom ikunu mhegħa jirrappurtaw sintomi li jindikaw ipokalcimija.

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienet irrappurtata ipokalcimija sintomatika severa (li rriżultat fi dhul l-isptar, avvenimenti ta' theddida għall-ħajja, u każijiet fatali). Filwaqt li l-biċċa l-kbira tal-każijiet sehhew fl-ewwel ftit ġimgħat mill-bidu tat-terapija, din sehhet ukoll aktar tard.

Trattament tal-glukokortikoidj konkomitanti huwa fattur ta' riskju addizzjonali għal ipokalcimija.

Indeboliment renali

Pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-krejinina < 30 mL/min) jew li jirċievu d-dijalisi huma f'riskju akbar li jiżviluppaw ipokalcimija. Ir-riskji li jiżviluppaw ipokalcimija flimkien ma' żidiet fl-ormon tal-paratirojde jiżdied b'żieda fil-grad ta' indeboliment renali. Ġew irrappurtati każijiet severi kif ukoll fatali. Tehid adegwat ta' kalċju, vitamina D u l-monitoraġġ regolari tal-kalċju huma speċjalment importanti f'dawn il-pazjenti, ara hawn fuq.

Infezzjonijiet fil-ġilda

Pazjenti li qed jirċievu denosumab jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet fil-ġilda (l-aktar ċellulite) li jwasslu għal dhul l-isptar (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ifittxu attenzjoni medika fil-pront jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' ċellulite.

Osteonekrosi tax-xedaq (ONJ - Osteonecrosis of the jaw)

ONJ kienet irrappurtata b'mod rari f'pazjenti li jirċievu denosumab għall-osteoporozzi (ara sezzjoni 4.8).

Il-bidu tat-trattament/kors ta' trattament gdid għandu jiġi ttardjat f'pazjenti b'leżjonijiet li ma jfiqux u miftuħa tat-tessut l-artab fil-ħalq. F'pazjenti b'fatturi ta' riskju fl-istess waqt huwa rakkomandat eżami tas-snien b'dentistrija preventiva u valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju individwali 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 jinibbixxi assorbiment mill-gdid tal-għadam (riskju oghla għal komposti potenti hafna), ir-rotta tal-ġhoti (riskju oghla għal ġhoti parenterali) u d-doża kumulattiva ta' terapija għall-assorbiment mill-gdid tal-għadam.
- kanċer, kondizzjonijiet ko-morbużi (eż. anemija, tgħaqid tad-demm, infezzjoni), tipjip.
- terapiji konkomitanti: kortikosteroidi, kimoterapija, inibituri tal-aġġoġenesi, radjuterapija għar-ras u l-ghonq.
- iġene orali fqira, mard perijodontali, dentaturi mwahlin ħażin, storja ta' mard tas-snien, proċeduri dentali invażivi (eż. qluġħ ta' sinna).

Il-pazjenti kollha għandhom ikunu mhegħa biex tinżamm iġjene orali tajba, jirċievu eżaminazzjonijiet dentali ta' rutina, u jirrappurtaw immedjatament kwalunkwe sintomi orali bħal snien jiċċaqalqu, uġiġħ jew nefħa jew feriti li ma jfiqux jew tnixxija waqt trattament b'denosumab. Waqt it-trattament, proċeduri dentali invażivi għandhom isiru biss wara konsiderazzjoni bir-reqqa u jiġu evitati viċin l-ġhoti ta' denosumab.

Il-pjan ta' ġestjoni tal-pazjenti li jiżviluppaw ONJ għandu jiġi stabbilit b'kollaborazzjoni mill-qrib bejn it-tabib li qed jitratta u dentist jew kirurgu tal-ħalq b'esperjenza f'ONJ. Interruzzjoni temporanja tat-trattament għandha tiġi kkunsidrata sakemm il-kondizzjoni tgħaddi u fatturi ta' riskju li jikkontribwixxu jittaffew fejn possibbli.

Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġħ

Ġiet irrappurtata osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġħ b'denosumab. Fatturi ta' riskju possibbli għal osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġħ jinkludu l-użu ta' steroidi u kimoterapija u/jew fatturi ta' riskju lokali bħal infezzjoni jew trawma. Il-possibbiltà ta' osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġħ għandha

tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jkunu qed jirċievu denosumab li jkollhom sintomi fil-widnejn inklużi infezzjonijiet kroniċi fil-widna.

Ksur mhux tipiku tal-wirk

F'pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab kien irrappurtat ksur mhux tipiku tal-wirk (ara sezzjoni 4.8). Ksur mhux tipiku tal-wirk jista' jsehh bi trawma żgħira jew bl-ebda trawma fil-partijiet *subtrochanteric* u *diaphyseal* tal-wirk. Sejbiet radjografiċi speċifiċi jikkaratterizzaw dawn l-avvenimenti. Ksur mhux tipiku tal-wirk kien irrappurtat ukoll f'pazjenti b'ċertu kondizzjonijiet ko-morbużi (eż. defiċjenza ta' vitamina D, artrite reumatika, ipofosfatasja) u bl-użu ta' ċertu prodotti mediċinali (eż. bisphosphonates, glukokortikoidi, inibituri tal-pompa tal-protoni). Dawn l-avvenimenti sehhew ukoll mingħajr terapija kontra assorbiment mill-ġdid. Ksur simili rrappurtat f'assoċjazzjoni ma' bisphosphonates hafna drabi jkun fuq iż-żewġ naħat; għalhekk, il-wirk oppost għandu jiġi eżaminat f'pazjenti ttrattati b'denosumab li kellhom ksur fil-parti vertikali u twila tal-wirk. F'pazjenti maħsuba li għandhom ksur mhux tipiku tal-wirk, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif tat-terapija b'denosumab sakemm il-pazjent issirli evalwazzjoni, fuq bażi ta' stima individwali ta' benefiċċju u riskju. Waqt trattament b'denosumab il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jirrappurtaw kwalunkwe uġiġh ġdid jew mhux tas-soltu fil-koxxa, fil-ġenbejn jew fl-irqiq ta' bejn iż-żaq u l-koxxa. Pazjenti li jkollhom sintomi bħal dawn għandha ssirilhom evalwazzjoni għal ksur mhux komplut tal-wirk.

Trattament fit-tul kontra l-assorbiment mill-ġdid

Trattament fit-tul kontra l-assorbiment mill-ġdid (inklużi kemm denosumab kif ukoll bisphosphonates) jista' jikkontribwixxi għal riskju akbar ta' riżultati avversi bħal osteonekrosi tax-xedaq u ksur mhux tipiku tal-wirk minhabba soppressjoni sinifikanti ta' immudellar mill-ġdid tal-ġhadam (ara sezzjoni 4.2).

Twaqqif tat-trattament

Wara t-twaqqif ta' denosumab, huwa mistenni tnaqqis fid-densità minerali tal-ġhadam (BMD, bone mineral density) (ara sezzjoni 5.1), li jwassal għal riskju miżjud ta' ksur. Għalhekk, huwa rakkomandat il-monitoraġġ tal-BMD, u għandu jiġi kkunsidrat trattament alternattiv skont linji gwida kliniċi.

Trattament fl-istess waqt bi prodotti mediċinali ohra li fihom denosumab

Pazjenti li qed jiġu ttrattati b'denosumab m'għandhomx jiġu ttrattati fl-istess waqt bi prodotti mediċinali ohra li fihom denosumab (għall-prevenzjoni ta' avvenimenti skelettriċi relatati f'adulti b'metastasi fl-ġhadam minn tumuri solidi).

Iperkalċemija f'pazjenti pedjatriċi

Acvybra m'għandux jintuża f'pazjenti pedjatriċi (età ta' < 18). Ġiet irrappurtata iperkalċemija serja. Xi każijiet ta' provi kliniċi kienu kkomplikati minn ħsara akuta fil-kliewi.

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

Fi studju ta' interazzjoni, denosumab ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' midazolam, li huwa metabolizzat miċ-ċitokroma P450 3A4 (CYP3A4). Dan jindika li denosumab m'għandux jibdel il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP3A4.

M'hemmx *data* klinika dwar l-ġhoti ta' denosumab flimkien ma' terapija ta' sostituzzjoni tal-ormon (oestrogen), madankollu l-potenzjal għal interazzjoni farmakodinamika huwa meqjus li huwa baxx.

Ibbażat fuq *data* minn studju ta' transizzjoni (alendronate għal denosumab), f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi, il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' denosumab ma nbidlux permezz ta' terapija minn qabel b'alendronate.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

Treddigh

Mhux magħruf jekk denosumab jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Fi grieden mahluqa permezz ta' inginerija ġenetika fejn RANKL intefa permezz ta' tneħħija tal-ġene ("gurdien *knockout*"), studji jissuggerixxu li n-nuqqas ta' RANKL (il-mira ta' denosumab ara sezzjoni 5.1) waqt it-tqala jista' jinterferixxi mal-maturazzjoni tal-glandola tal-halib li jwassal għall-indeboliment fit-treddigh wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Għandha tittiehed deċiżjoni jekk twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-terapija b'denosumab, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija tat-twelid/tarbija u l-benefiċċju tat-terapija ta' denosumab għall-mara.

Fertilità

M'hemmx *dejta* 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-hila biex issuq u thaddem magni

Denosumab m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar effetti sekondarji komuni b'denosumab (jidhru f'aktar minn persuna waħda minn kull għaxra) huma uġiġh muskolu-skeletriku u uġiġh fl-estremitàjiet. Każijiet mhux komuni ta' ċellulite, każijiet rari ta' ipokalcimija, sensittività eċċessiva, osteonekrosi tax-xedaq u ksur mhux tipiku tal-wirk (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8 - deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula) ġew osservati f'pazjenti li jiehdu denosumab.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Id-data f'tabella 1 hawn taht tiddekrivi r-reazzjonijiet avversi rappurtati minn provi kliniċi ta' fażi II u III f'pazjenti b'osteoporozzi u b'kanċer tas-sider jew tal-prostata li kienu qed jirċievu asportazzjoni tal-ormon; u/jew minn rappurtar spontanju.

Il-konvenzjoni li ġejja ntuzat għall-klassifikazzjoni tar-reazzjonijiet avversi (ara tabella 1): komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), rari ħafna ($< 1/10\ 000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza u f'kull klassi tas-sistemi u tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżzlu l-ewwel.

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi rappurtati f' pazjenti b'osteoporozzi u f'pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-prostata li qed jirċievu asportazzjoni tal-ormoni

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA	Kategorija ta' frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u	Komuni	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA	Kategorija ta' frekwenza	Reazzjonijiet avversi
infestazzjonijiet	Komuni Mhux komuni Mhux komuni Mhux komuni	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq Divertikulite ¹ Ċellulite ¹ Infezzjoni fil-widna
Disturbi fis-sistema immuni	Rari Rari	Sensittività eċċessiva għall-medicina ¹ Reazzjoni anafilatika ¹
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Rari	Ipokalcimija ¹
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Xjatika
Disturbi gastro-intestinali	Komuni Komuni	Stitikezza Ugħigh addominali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni Komuni Komuni Mhux komuni Rari hafna	Raxx Ekżema Alopeċja Eruzzjonijiet Lichenoid minhabba l-medicina ¹ Vaskulite minn sensittività eċċessiva
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna Komuni hafna Rari Rari Mhux Magħrufa	Ugħigh fl-estrematijiet Ugħigh muskoluskelettriku ¹ Osteonekrosi tax-xedaq ¹ Ksur mhux tipiku tal-wirk ¹ Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smigh ²

¹ Ara s-sezzjoni Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

² Ara s-sezzjoni 4.4.

F'analizi miġbura ta' *data* mill-istudji kollha kkontrollati bil-plaċebo ta' fażi II u ta' fażi III, mard li jixbah lill-influenza kien irrappurtat b'rata mhux raffinata ta' 1.2% għal denosumab u 0.7% għall-plaċebo. Għalkemm dan l-iżbilanċ kien identifikat permezz tal-analizi miġbura, ma kienx identifikat permezz ta' analizi stratifikata.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ipokalcimija

F'żewġ provi kliniċi ta' fażi III ikkontrollati bil-plaċebo f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi, madwar 0.05% (2 minn 4,050) tal-pazjenti kellhom tnaqqis fil-livelli ta' kalċju fis-serum (inqas minn 1.88 mmol/L) wara l-ġhota ta' denosumab. Tnaqqis fil-livelli ta' kalċju fis-serum (inqas minn 1.88 mmol/L) ma kienx irrappurtat fiż-żewġ provi kliniċi ta' fażi III ikkontrollati bil-plaċebo f'pazjenti li kienu qed jirċievu asportazzjoni tal-ormoni u lanqas fi prova klinika ta' fażi III ikkontrollata bil-plaċebo f'irġiel b'osteoporozzi.

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienu rrappurtati każijiet rari ta' ipokalcimija sintomatika severa li rriżultaw fi dħul l-isptar, avvenimenti ta' theddida għall-ħajja, u każijiet fatali, l-aktar f'pazjenti b'riskju akbar ta' ipokalcimija li kienu qed jirċievu denosumab, bil-biċċa l-kbira tal-każijiet isseħħu fl-ewwel ġimgħat mill-bidu tat-terapija. Eżempji tal-manifestazzjonijiet kliniċi ta' ipokalcimija sintomatika severa inkludew titwil tal-intervall QT, tetanja, aċċessjonijiet u stat mentali mibdul (ara sezzjoni 4.4). Sintomi ta' ipokalcimija fi studji kliniċi b'denosumab inkludew parasteżija jew ebusija fil-muskoli, kontrazzjonijiet, spażmi u bughawwieġ fil-muskoli.

Infezzjonijiet fil-ġilda

Fi provi kliniċi ta' fażi III ikkontrollati bil-plaċebo, l-inċidenza globali ta' infezzjonijiet fil-ġilda kienet

simili fil-gruppi tal-plaċebo u fil-gruppi ta' denosumab: f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozì (plaċebo [1.2%, 50 minn 4,041] kontra denosumab [1.5%, 59 minn 4,050]); f'irġiel b'osteoporozì (plaċebo [0.8%, 1 minn 120] kontra denosumab [0%, 0 minn 120]); f'pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-prostata li kienu qed jirċievu asportazzjoni tal-ormoni (plaċebo [1.7%, 14 minn 845] kontra denosumab [1.4%, 12 minn 860]). Infezzjonijiet fil-ġilda li wasslu għal dħul fl-isptar kienu rrapportati f'0.1% (3 minn 4,041) ta' nisa wara l-menopawsa b'osteoporozì li kienu qed jirċievu plaċebo kontra 0.4% (16 minn 4,050) ta' nisa li kienu qed jirċievu denosumab. Dawn il-każijiet fil-biċċa l-kbira kienu ċellulite. Infezzjonijiet fil-ġilda rrapportati bħala reazzjonijiet avversi serji kienu simili fil-gruppi ta' plaċebo (0.6%, 5 minn 845) u l-gruppi ta' denosumab (0.6%, 5 minn 860) fl-istudji dwar kanċer tas-sider u tal-prostata.

Osteonekrosi tax-xedaq

ONJ kienet irrappurtata b'mod rari, f'16-il pazjent, fi studji kliniċi f'osteoporozì u f'pazjenti b'kanċer tas-sider u tal-prostata li qed jirċievu asportazzjoni tal-ormoni inkluż total ta' 23,148 pazjent (ara sezzjoni 4.4). Tlettax minn dawn il-każijiet ta' ONJ sehhew f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozì matul l-estensjoni tal-prova klinika ta' fażi III, wara trattament b'denosumab sa 10 snin. L-inċidenza ta' ONJ kienet ta' 0.04% wara 3 snin, 0.06% wara 5 snin u 0.44% wara 10 snin ta' trattament b'denosumab. Ir-riskju ta' ONJ żdied mat-tul ta' esponiment għal denosumab.

Ir-riskju ta' ONJ gie vvalutat ukoll fi studju retrospettiv tal-koorti fost 76 192 mara wara l-menopawsa li kienu għadhom qed jibdew it-trattament b'denosumab. L-inċidenza ta' ONJ kienet 0.32% (intervall ta' kunfidenza [CI, *confidence interval*] ta' 95%: 0.26, 0.39) fost pazjenti li kienu qegħdin jużaw denosumab sa 3 snin u 0.51% (CI ta' 95%: 0.39, 0.65) fost pazjenti li kienu qegħdin jużaw denosumab sa 5 snin ta' segwitu.

Ksur mhux tipiku tal-wirk

Fil-programm ta' provi kliniċi dwar l-osteoporozì, ksur mhux tipiku tal-wirk kien irrappurtat b'mod rari f'pazjenti trattati b'denosumab (ara sezzjoni 4.4).

Divertikulite

Fi prova klinika waħda ta' fażi III ikkontrollata bil-plaċebo f'pazjenti b'kanċer tal-prostata li kienu qed jirċievu terapija bi privazzjoni tal-androgen (ADT - *androgen deprivation therapy*), kien osservat żbilanċ fl-avvenimenti avversi ta' divertikulite (1.2% denosumab, 0% plaċebo). L-inċidenza ta' divertikulite kienet komparabbli bejn il-gruppi ta' trattament f'nisa wara l-menopawsa jew irġiel b'osteoporozì u f'nisa li kienu qed jiehdu terapija ta' inibitur ta' aromatase għall-kanċer mhux metastatiku tas-sider.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva relatati mal-mediċina

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, avvenimenti rari ta' sensittività eċċessiva relatata mal-mediċina, inkluż raxx, urtikarja, nefha fil-wiċċ, eritema, u reazzjonijiet anafilatiċi kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab.

Ugħiħ muskoluskeletriku

Ugħiħ muskoluskeletriku, inklużi każijiet gravi, kien irrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fi provi kliniċi, ugħiħ fl-għadam kienet komuni ħafna fiż-żewġ gruppi denosumab u plaċebo. Ugħiħ muskoluskeletriku li wassal għal waqfien tat-trattament tal-istudju ma kienx komuni.

Eruzzjonijiet Lichenoid minhabba l-mediċina

Kienu rrapportati eruzzjonijiet Lichenoid minhabba l-mediċina (eż. reazzjonijiet simili għal lichen planus) fil-pazjenti fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Popolazzjoni pedjatrika

Acvybra m'għandux jintuża f'pazjenti pedjatriċi (età ta' < 18). Ġiet irrappurtata iperkalcemija serja (ara sezzjoni 5.1). Xi każijiet ta' provi kliniċi kienu kkomplikati minn ħsara akuta fil-kliewi.

Indeboliment renali

Fi studji kliniċi, pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (tneħħija tal-krejinina < 30 mL/min) jew li qed jirċievu d-dijalisi kienu f'riskju akbar li jiżviluppaw ipokalcimija fin-nuqqas ta' supplimenti ta' kalċju. Tehid adegwat ta' kalċju u vitamina D huwa importanti f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi jew li qed jirċievu dijalisi (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fi studji kliniċi m'hemmx esperjenza b'doża eċċessiva. Fi studji kliniċi denosumab ingħata bl-użu ta' dozi sa 180 mg kull 4 ġimgħat (dozi kumulattivi sa 1 080 mg fuq perjodu ta' 6 xhur), u ma kinux osservati reazzjonijiet avversi oħra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Denosumab huwa antikorp monoklonali uman (IgG2) li jimmira u jehel b'affinità u bi speċifità għolja ma' RANKL fuq il-wiċċ ta' prekursori ta' osteoklasts u ta' osteoklasts, u jipprevjeni l-attivazzjoni tar-riċettur tiegħu, RANK. Il-prevenzjoni tal-interazzjoni RANKL/RANK tinibixxi l-formazzjoni, il-funzjoni u s-sopravivenza tal-osteoklast, u b'hekk tnaqqas l-assorbiment mill-ġdid tal-għadam f'għadam kortikali kif ukoll trabekulari.

Effetti farmakodinamiċi

Trattament b'denosumab naqqas malajr ir-rata ta' bidla tal-għadam, li laħqet l-aktar punt baxx għall-markatur tal-assorbiment mill-ġdid tal-għadam fis-serum, C-telopeptides tip 1 (CTX) (tnaqqis ta' 85%) fi żmien 3 ijiem, bi tnaqqis li nżamm tul l-intervall ta' dożaġġ. Fl-aħħar ta' kull intervall ta' dożaġġ, tnaqqis f'CTX kien parzjalment attenwat minn tnaqqis massimu ta' $\geq 87\%$ għal madwar $\geq 45\%$ (firxa 45-80%), li jirrifletti r-riversibilità tal-effetti ta' denosumab fuq l-immudellar mill-ġdid tal-għadam ladarba l-livelli fis-serum jonqsu. Dawn l-effetti nżammu hekk kif it-trattament tkompla. Markaturi tal-bidla tal-għadam ġeneralment laħqu livelli ta' qabel it-trattament fi żmien 9 xhur wara l-aħħar doża. Hekk kif jerga' jinbada, it-tnaqqis f'CTX minn denosumab kien simili għal dak osservat f'pazjenti li bdew trattament primarju b'denosumab.

Immunogeniċità

Jistgħu jiżviluppaw antikorpi kontra denosumab matul it-trattament b'denosumab. Ma giet osservata l-ebda korrelazzjoni evidenti ta' żvilupp ta' antikorpi mal-farmakokinetika, mar-rispons kliniku jew ma' avveniment avvers.

Effikaċja klinika u sigurtà f'niswa wara l-menopawsa b'osteoporozzi

L-effikaċja u s-sigurtà ta' denosumab mogħti darba kull 6 xhur għal 3 snin kienu investigati f'niswa wara l-menopawsa (7 808 mara b'età ta' 60-91 sena, li fosthom 23.6% kellhom ksur vertebrali prevalenti) b'punteġġi T tad-densità tal-minerali fl-għadam (BMD - *bone mineral density*) fil-linja bażi fl-ispina lumbari jew ġenbejn totali ta' bejn -2.5 u -4.0 u medja assoluta ta' probabbiltà ta' ksur fuq medda ta' 10 snin ta' 18.60% (*deciles*: 7.9-32.4%) għall-ksur osteoporetiku maġġuri u 7.22% (*deciles*: 1.4-14.9%) għall-ksur tal-ġenbejn. Niswa b'mard ieħor jew fuq terapija li jistgħu jaffettwaw l-għadam kienu esklużi minn dan l-istudju. In-niswa rċevew supplimenti kuljum ta' kalċju (tal-inqas 1 000 mg) u vitamina D (tal-inqas 400 IU).

Effetti fuq ksur vertebrali

Denosumab inaqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' ksur vertebrali ġdid wara sena, sentejn u 3 snin ($p < 0.0001$) (ara tabella 2).

Tabella 2. L-effett ta' denosumab fuq ir-riskju ta' ksur vertebrali ġdid

	Proporzjoni ta' niswa bi ksur (%)		Tnaqqis assolut tar-riskju (%) (CI ta' 95%)	Tnaqqis relattiv tar-riskju (%) (CI ta' 95%)
	Plaċebo n = 3 906	Denosumab n = 3 902		
0-sena	2.2	0.9	1.4 (0.8, 1.9)	61 (42, 74)**
0-sentejn	5.0	1.4	3.5 (2.7, 4.3)	71 (61, 79)**
0-3 snin	7.2	2.3	4.8 (3.9, 5.8)	68 (59, 74)*

* $p < 0.0001$, ** $p < 0.0001$ – analiżi esploratorja

Effett fuq ksur tal-ġenbejn

Denosumab wera tnaqqis relattiv ta' 40% (tnaqqis assolut tar-riskju ta' 0.5%) fir-riskju ta' ksur tal-ġenbejn fuq perjodu ta' 3 snin ($p < 0.05$). L-inċidenza ta' ksur tal-ġenbejn kienet ta' 1.2% fil-grupp tal-plaċebo meta mqabbel ma' 0.7% fil-grupp ta' denosumab wara 3 snin.

F'analizi post-hoc f'niswa ta' > 75 sena, kien osservat tnaqqis relattiv tar-riskju ta' 62% b'denosumab (tnaqqis assolut tar-riskju ta' 1.4%, $p < 0.01$).

Effett fuq kull ksur kliniku

Denosumab naqqas b'mod sinifikanti l-ksur tul it-tipi/gruppi ta' ksur kollha (ara tabella 3).

Tabella 3. L-effett ta' denosumab fuq ir-riskju ta' ksur kliniku fuq perjodu ta' 3 snin

	Proporzjon ta' niswa bi ksur (%) ⁺		Tnaqqis assolut tar-riskju (%) (CI ta' 95%)	Tnaqqis relattiv tar-riskju (%) (CI ta' 95%)
	Plaċebo n = 3 906	Denosumab n = 3 902		
Kull ksur kliniku ¹	10.2	7.2	2.9 (1.6, 4.2)	30 (19, 41)***
Ksur vertebrali kliniku	2.6	0.8	1.8 (1.2, 2.4)	69 (53, 80)***
Ksur mhux vertebrali ²	8.0	6.5	1.5 (0.3, 2.7)	20 (5, 33)**
Ksur mhux vertebrali maġġuri ³	6.4	5.2	1.2 (0.1, 2.2)	20 (3, 34)*
Ksur osteoporotiku maġġuri ⁴	8.0	5.3	2.7 (1.6, 3.9)	35 (22, 45)***

* $p \leq 0.05$, ** $p = 0.0106$ (*punt finali sekondarju inkluz fl-aġġustament ta' multipliċità*), *** $p \leq 0.0001$

⁺ Rati ta' avveniment ibbażati fuq stimi Kaplan-Meier wara 3 snin.

¹ Jinkludi ksur vertebrali kliniku u ksur mhux vertebrali.

² Jeskludi dawk tal-vertebra, qorriegħa, wiċċ, xedaq, metakarpju, u falanġi tas-swaba' tal-idejn u tas-saqajn.

³ Jinkludi tal-pelvi, tarf tal-wirk, tibja prossimali (qasba tas-sieq), kustilji, omeru prossimali, driegħ, u ġenbejn.

⁴ Jinkludi ksur kliniku vertebrali, tal-ġenbejn, driegħ, u tal-omeru, kif definit mid-WHO.

F'nisa b'BMD tal-ghonq tal-wirk fil-linja baži ta' ≤ -2.5 , denosumab naqqas ir-riskju ta' ksur mhux vertebrali (tnaqqis relattiv tar-riskju ta' 35%, tnaqqis assolut tar-riskju ta' 4.1%, $p < 0.001$, analiżi esploratorja).

It-tnaqqis fl-inċidenza ta' ksur vertebrali, ksur tal-ġenbejn u ksur mhux vertebrali ġdid minn denosumab fuq perjodu ta' 3 snin kien konsistenti kien x'kien ir-riskju ta' ksur fil-linja baži ta' 10 snin.

Effett fuq id-densità tal-minerali fl-ghadam

Meta mqabbel mal-placebo denosumab żied il-BMD fis-siti kliniċi mkejla kollha b'mod sinifikanti wara sena, sentejn u 3 snin. Fuq perjodu ta' 3 snin denosumab żied il-BMD fl-ispina lombari b'9.2%, fil-ġenbejn totali b'6.0%, fl-ghonq tal-wirk b'4.8%, fit-trochanter tal-ġenbejn b'7.9%, fid-distal 1/3 radius b'3.5% u fil-ġisem totali b'4.1% (kollha $p < 0.0001$).

Fi studji kliniċi li eżaminaw l-effetti ta' waqfien ta' denosumab, il-BMD irritorna għal madwar il-livelli ta' qabel it-trattament u baqa' oġhla minn dak tal-placebo sa 18-il xahar wara l-aħħar doża. Din id-data tindika li biex jinżamm l-effett tal-prodott mediċinali huwa meħtieġ trattament kontinwu b'denosumab. Bidu mill-ġdid ta' denosumab wassal għal żidiet fil-BMD simili għal dawk ta' meta denosumab ingħata għall-ewwel darba.

Studju ta' estensjoni open-label fit-trattament ta' osteoporozzi ta' wara l-menopawsa

Total ta' 4 550 mara (2 343 denosumab & 2 207 placebo) li qabzu mhux aktar minn doża waħda tal-prodott li kien qed jiġi investigat fl-istudju piviali deskritt fuq u temmew il-vista tal-istudju ta' xahar 36 qablu li jinkitbu fi studju ta' estensjoni ta' 7 snin, multinazzjonali, multicentriku, *open-label*, bi grupp wieħed biex jiġu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' denosumab. In-nisa kollha fl-istudju ta' estensjoni kellhom jirċievu denosumab 60 mg kull 6 xhur, kif ukoll kalċju (mill-inqas 1 g) u vitamina D (mill-inqas 400 IU) kuljum. Total ta' 2 626 individwu (58% tan-nisa inkluzi fl-istudju ta' estensjoni, jiġifieri 34% tan-nisa inkluzi fl-istudju piviali) spiċċaw l-istudju ta' estensjoni.

F'pazjenti ttrattati b'denosumab sa 10 snin, il-BMD żdiedet mill-linja baži tal-istudju piviali b'21.7% fl-ispina lombari, b'9.2% fil-ġenbejn totali, b'9.0% fl-ghonq tal-wirk, bi 13.0% fit-trochanter u bi 2.8% fid-distal 1/3 radius. Il-punteġġ T medju tal-BMD tal-ispina lumbari fit-tmiem tal-istudju kien ta' -1.3 f'pazjenti ttrattati għal 10 snin.

L-inċidenza ta' ksur kienet evalwata bħala punt finali tas-sigurtà iżda l-effikaċja fil-prevenzjoni ta' ksur ma tistax tiġi stmata minhabba numru kbir ta' twaqqif u disinn open-label. L-inċidenza kumulattiva ta' ksur vertebrali u mhux vertebrali ġdid kienet madwar 6.8% u 13.1% rispettivament, f'pazjenti li baqgħu fuq trattament ta' denosumab għal 10 snin ($n = 1,278$). Pazjenti li għal xi raġuni ma temmewx l-istudju kellhom rati oġhla ta' ksur waqt it-trattament.

Sehhew tlettax-il każ aġġudikat ta' osteonekrosi tax-xedaq (ONJ - *osteonecrosis of the jaw*) u żewġ każijiet aġġudikati ta' ksur mhux tipiku tal-wirk waqt l-istudju ta' estensjoni.

Effikaċja klinika u sigurtà f'irġiel b'osteoporozzi

L-effikaċja u s-sigurtà ta' denosumab darba kull 6 xhur għal sena kienu investigati f'242 raġel b'età minn 31 sa 84 sena. Pazjenti b'eGFR < 30 mL/min/1.73 m² kienu esklużi mill-istudju. L-irġiel kollha rċeview supplimenti ta' kalċju (tal-inqas 1 000 mg) u vitamina D (tal-inqas 800 IU) kuljum.

Il-varjabbli primarja tal-effikaċja kienet il-bidla perċentwali fil-BMD tal-ispina lombari, l-effikaċja tal-kisra ma kinitx evalwata. Meta mqabbel ma' trattament bi placebo denosumab żied il-BMD fis-siti kliniċi mkejla kollha b'mod sinifikanti wara 12-il xahar: fl-ispina lombari b'4.8%, fil-ġenbejn totali b'2.0%, fl-ghonq tal-wirk b'2.2%, fit-trochanter tal-ġenbejn b'2.3%, fid-distal 1/3 radius b'0.9% (kollha $p < 0.05$). Denosumab żied BMD fl-ispina lombari mil-linja baži f'94.7% tal-irġiel fi sena. Żidiet sinifikanti fil-BMD fl-ispina lumbari, l-ġenbejn totali, l-ghonq tal-wirk u t-trochanter tal-ġenbejn kienu osservati minn 6 xhur ($p < 0.0001$).

Istoloġija tal-ghadam f'nisa wara l-menopawsa u rġiel bl-osteoporozzi

Istoloġija tal-ghadam kienet evalwata fi 62 mara wara l-menopawsa b'osteoporozzi jew b'massa tal-ghadam baxxa li qatt ma kienu rċevew terapiji għall-osteoporozzi jew li qalbu minn terapija minn qabel b'alendronate wara sena sa 3 snin ta' trattament b'denosumab. Disgħa u hamsin mara pparteċipaw fis-sotto-studju tal-bijopsija tal-ghadam f'xahar 24 (n = 41) u/jew xahar 84 (n = 22) tal-istudju ta' estensjoni f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi. L-istoloġija tal-ghadam giet evalwata wkoll fi 17-il raġel bl-osteoporozzi wara trattament ta' sena b'denosumab. Riżultati tal-bijopsija tal-ghadam miż-żewġ studji wrew għadam ta' arkitettura u kwalità normali bl-ebda evidenza ta' difetti ta' mineralizzazzjoni, għadam minsuġ jew fibrozi tal-mudullun. Sejbiet tal-istomorfometrija fl-istudju ta' estensjoni f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi wrew li l-effetti kontra l-assorbiment mill-ġdid ta' denosumab, kif imkejla mill-frekwenza ta' attivazzjoni u r-rati ta' formazzjoni tal-ghadam, inżammu matul iż-żmien.

Effikaċja klinika u sigurtà f'pazjenti b'telf tal-ghadam assoċjat ma' tneħħija tal-androġeni

L-effikaċja u s-sigurtà ta' denosumab darba kull 6 xhur għal 3 snin kienu investigati f'irġiel b'kanċer mhux metastatiku tal-prostata kkonfermat b'mod istoloġiku li kienu qed jirċievu ADT (1 468 raġel b'età ta' 48-97 sena) li kienu f'riskju akbar ta' ksur (definit b'hala > 70 sena, jew < 70 sena b'punteġġ T ta' BMD fl-ispina lombari, ġenbejn totali, jew għonq tal-wirk ta' < -1.0 jew b'passat ta' ksur osteoporotiku). L-irġiel kollha rċevew supplimenti ta' kalċju (tal-inqas 1 000 mg) u vitamina D (tal-inqas 400 IU) kuljum.

Meta mqabbel ma' trattament bil-placebo denosumab żied il-BMD fis-siti kliniċi mkejla kollha b'mod sinifikanti wara 3 snin: fl-ispina lombari b'7.9%, fil-ġenbejn totali b'5.7%, fl-għonq tal-wirk b'4.9%, fit-trochanter tal-ġenbejn b'6.9%, fid-distal 1/3 radius b'6.9% u fil-ġisem totali b'4.7% (kollha $p < 0.0001$). F'analizi esploratorja ppjanata b'mod prospettiv, xahar wara l-ewwel doża kienu osservati żidiet sinifikanti fil-BMD fl-ispina lombari, ġenbejn totali, għonq tal-wirk u fit-trochanter tal-ġenbejn.

Denosumab wera tnaqqis sinifikanti fir-riskju relattiv ta' ksur vertebrali ġdid: 85% (tnaqqis fir-riskju assolut ta' 1.6%) wara sena, 69% (tnaqqis fir-riskju assolut ta' 2.2%) wara sentejn u 62% (tnaqqis fir-riskju assolut ta' 2.4%) wara 3 snin (kollha $p < 0.01$).

Effikaċja klinika u sigurtà f'pazjenti b'telf tal-ghadam assoċjat ma' terapija b'inibitur ta' aromatase fl-istess waqt

L-effikaċja u s-sigurtà ta' denosumab darba kull 6 xhur għal sentejn kienu investigati f'nisa b'kanċer mhux metastatiku tas-sider (252 mara b'età ta' 35-84 sena) u b'punteġġi T ta' BMD fil-linja bażi fl-ispina lombari, ġenbejn totali jew għonq tal-wirk minn -1.0 sa -2.5. In-nisa kollha rċevew supplimenti ta' kalċju (tal-inqas 1 000 mg) u vitamina D (tal-inqas 400 IU) kuljum.

Il-varjabbli primarja tal-effikaċja kienet il-bidla perċentwali fil-BMD tal-ispina lombari, l-effikaċja tal-ksur ma kinitx evalwata. Meta mqabbel ma' trattament bil-placebo denosumab żied il-BMD fis-siti kliniċi mkejla kollha b'mod sinifikanti wara sentejn: fl-ispina lombari b'7.6%, fil-ġenbejn totali b'4.7%, fl-għonq tal-wirk bi 3.6%, fit-trochanter tal-ġenbejn b'5.9%, fid-distal 1/3 radius b'6.1% u fil-ġisem totali b'4.2% (kollha $p < 0.0001$).

Trattament ta' telf ta' għadam assoċjat ma' terapija sistemika ta' glukokortikoid

L-effikaċja u s-sigurtà ta' denosumab kienu investigati f'795 pazjent (70% nisa u 30% irġiel) b'età ta' 20 sa 94 sena li kienu trattati b' ≥ 7.5 mg ta' prednisolone orali kuljum (jew ekwivalenti).

Ġew studjati żewġ subpopolazzjonijiet: dawk li komplew il-glukokortikoid (≥ 7.5 mg prednisolone kuljum jew l-ekwivalenti tiegħu għal ≥ 3 xhur qabel ir-registrazzjoni għall-istudju; n = 505) u dawk li bdew il-glukokortikoid (≥ 7.5 mg prednisolone kuljum jew l-ekwivalenti tiegħu < 3 xhur qabel ir-registrazzjoni għall-istudju; n = 290). Il-pazjenti ġew randomizzati (1:1) biex jirċievu jew denosumab 60 mg taħt il-ġilda darba kull 6 xhur jew risedronate orali 5 mg darba kuljum (kontroll attiv) għal

sentejn. Il-pazjenti rċevew supplimenti kuljum ta' kalċju (tal-inqas 1 000 mg) u vitamina D (tal-inqas 800 IU).

Effett fuq id-Densità tal-Minerali fl-Għadam (BMD)

Fis-subpopolazzjoni li kompliet il-glukokortikoidj, denosumab wera żieda akbar fil-BMD tal-ispina lombari meta mqabbel ma' risedronate f' sena (denosumab 3.6%, risedronate 2.0%; $p < 0.001$) u f' sentejn (denosumab 4.5%, risedronate 2.2%; $p < 0.001$). Fis-subpopolazzjoni li bdiet il-glukokortikoidj, denosumab wera żieda akbar fil-BMD tal-ispina lombari meta mqabbel ma' risedronate f' sena (denosumab 3.1%, risedronate 0.8%; $p < 0.001$) u f' sentejn (denosumab 4.6%, risedronate 1.5%; $p < 0.001$).

Barra minn hekk, denosumab wera żieda percentwali medja aktar sinifikanti fil-BMD mil-linja bażi meta mqabbel ma' risedronate fil-ġenbejn totali, l-ġhonq tal-wirk u fit-trochanter tal-ġenbejn.

L-istudju ma twettaqx biex juri differenza fil-ksur. F' sena, l-inċidenza tas-suġġett ta' ksur vertebrali radjologiku ġdid kienet ta' 2.7% (denosumab) versus 3.2% (risedronate). L-inċidenza tas-suġġett ta' ksur mhux vertebrali kienet ta' 4.3% (denosumab) versus 2.5% (risedronate). F' sentejn, in-numri korrispondenti kienu 4.1% versus 5.8% għal ksur vertebrali radjologiku ġdid u 5.3% versus 3.8% għal ksur mhux vertebrali ġdid. Il-parti kbira tal-ksur seħħ fis-subpopolazzjoni GC-C.

Popolazzjoni pedjatrika

Studju ta' fażi III ta' grupp wieħed li evalwa l-effikaċja, is-sigurtà, u l-farmakokinetika twettaq fit-tfal b'osteogenesi imperfecta, b'età ta' sentejn sa 17-il sena, 52.3% irġiel, 88.2% Kawkasi. Total ta' 153 individwu inizjalment irċievew denosumab 1 mg/kg taht il-ġilda (SC - *subcutaneous*), sa massimu ta' 60 mg, kull 6 xhur għal 36 xahar. Sittin individwu għaddew għad-dożaġġ kull 3 xhur.

F'xahar 12 tad-dożaġġ kull 3 xhur, il-bidla medja tal-inqas kwadri (LS - *least squares*) (żball standard, SE - *standard error*) mil-linja bażi fil-punteġġ Z ta' BMD tal-ispina lombari kienet ta' 1.01 (0.12).

L-avvenimenti avversi l-aktar komuni li ġew irrappurtati waqt id-dożaġġ kull 6 xhur kienu artralġja (45.8%), uġiġh fl-estremityajiet (37.9%), uġiġh fid-dahar (32.7%), u iperkalċijurja (32.0%). Ġiet irrappurtata iperkalċemija waqt id-dożaġġ kull 6 xhur (19%) u kull 3 xhur (36.7%). Ġew irrappurtati xi avvenimenti avversi serji ta' iperkalċemija (13.3%) waqt id-dożaġġ kull 3 xhur.

Fi studju ta' estensjoni (N = 75), ġew osservati avvenimenti avversi ta' iperkalċemija (18.5%) waqt id-dożaġġ kull 3 xhur.

L-istudji twaqqfu kmieni minhabba li seħhew avvenimenti ta' theddida għall-ħajja u dħul fl-isptar minhabba iperkalċemija (ara sezzjoni 4.2).

Fi studju multicentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, bi gruppi paralleli imwettaq f' 24 pazjent pedjatriku b'osteoporozzi kkawżata mit-tehid ta' glukokortikosterjodi, bl-età ta' bejn 5 u 17-il sena, li evalwa l-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ Z tal-BMD tal-ispina lombari, is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx determinati għalhekk denosumab m'għandux jintuża għal din l-indikazzjoni.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih denosumab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' telf tal-għadam assoċjat ma' terapija ta' asportazzjoni tal-ormoni sesswali u f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika taht l-età ta' sentejn fit-trattament tal-osteoporozzi. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti taht il-ġilda ta' doża ta' 1.0 mg/kg, li tqarreb id-doża approvata ta' 60 mg, l-esponiment

ibbażat fuq l-AUC kien ta' 78% kif imqabbel ma' għoti fil-vini fl-istess livell ta' doża. Għal doża taht il-ġilda ta' 60 mg, il-konċentrazzjonijiet massimi ta' denosumab fis-serum (C_{max}) ta' 6 mcg/mL (firxa 1-17 mcg/mL) sehhew fi żmien għaxart ijiem (firxa 2-28 ġurnata).

Bijotrasformazzjoni

Denosumab huwa magħmul biss minn aċidi amminiċi u karboidrati bħala immunoglobulina naturali u mhux probabbli li jiġi eliminat permezz ta' mekkaniżmi metabolici tal-fwied. Il-metaboliżmu u l-eliminazzjoni tiegħu huma mistennija li jsegwu ir-rotot ta' tneħħija tal-immunoglobulini li jwasslu għal degradazzjoni għal peptidi żgħar u aċidi amminiċi ndividwali.

Eliminazzjoni

Wara C_{max} , il-livelli fis-serum naqsu b'*half-life* ta' 26 ġurnata (firxa 6-52 ġurnata) fuq perjodu ta' 3 xhur (firxa 1.5-4.5 xhur). Sitt xhur wara d-doża, tlieta u hamsin fil-mija (53%) tal-pazjenti ma kellhomx ammonti ta' denosumab li jitkejlu.

Ma kienet osservata l-ebda akkumulazzjoni jew bidla fil-farmakokinetika ta' denosumab maż-żmien wara doži multipli ta' 60 mg mogħtija taht il-ġilda darba kull 6 xhur. Il-farmakokinetika ta' denosumab ma kinitx affettwata mill-formazzjoni ta' antikorpi li jehlu ma' denosumab u kienet simili fl-irġiel u fin-nisa. L-età (28-87 sena), razza u stat tal-marda (massa tal-ġhadam baxxa jew osteoporozī; kanċer tal-prostata jew tas-sider) ma jidhirx li jaffettwaw il-farmakokinetika ta' denosumab b'mod sinifikanti.

Kienet osservata tendenza bejn piż tal-ġisem oghla u esponiment aktar baxx ibbażat fuq l-AUC u C_{max} . Madankollu, it-tendenza mhux ikkunsidrata klinikament importanti, peress li l-effetti farmakodinamici bbażati fuq židiet fil-markaturi tal-bidla tal-ġhadam u fil-BMD kienu konsistenti tul firxa wiesa' ta' piż tal-ġisem.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Fi studji dwar il-firxa tad-doża, denosumab wera farmakokinetika mhux lineari u dipendenti mid-doża, bi tneħħija aktar baxxa b'doži jew konċentrazzjonijiet oghla, iżda b'żidiet fl-esponiment f'tit jew wisq proporzjonali mad-doża għal doži ta' 60 mg jew aktar.

Indeboliment renali

Fi studju fuq 55 pazjent bi gradi varji ta' funzjoni renali, inkluż pazjenti fuq dijalisi, il-grad ta' indeboliment renali ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' denosumab.

Indeboliment tal-fwied

Ma sarux studji speċifiċi fuq pazjenti b'indeboliment tal-fwied. B'mod ġenerali, antikorpi monoklonali mhux eliminati permezz tal-mekkanizmi metabolici tal-fwied. Il-farmakokinetika ta' denosumab mhux mistennija li tiġi affettwata minn indeboliment tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Acvybra m'għandux jintuża fil-popolazzjonijiet pedjatriċi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Fi studju ta' fażi III fil-pazjenti pedjatriċi b'osteogenesi imperfecta (N = 153), il-konċentrazzjonijiet massimi ta' denosumab fis-serum ġew osservati biss f'jum 10 fil-gruppi kollha tal-età. Għad-dożaġġ kull 3 xhur u kull 6 xhur, il-konċentrazzjonijiet minimi medji ta' denosumab fis-serum kienu osservati li kienu oghla għat-tfal b'età ta' 11 sa 17-il sena, filwaqt li t-tfal b'età ta' sentejn sa 6 snin kellhom l-aktar konċentrazzjonijiet minimi medji baxxi.

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

Fi studji dwar l-effett tossiku minn doża waħda u minn doži ripetuti f'xadini cynomolgus, doži ta' denosumab li jwasslu għall-esponiment sistemiku minn 100 darba sa 150 darba oghla mid-doża rakkomandata fil-bniedem ma kellhom l-ebda effett fuq il-fiżjoloġja kardjovaskulari, il-fertilità maskili jew femminili, u ma wasslux għal tossiċità speċifika tal-organi mmirati.

Testijiet standard biex jinvestigaw il-potenzjal ġenotossiku ta' denosumab ma kinux evalwati, peress li testijiet bħal dawn mhux rilevanti għal din il-molekola. Madankollu, minhabba l-karattru tiegħu mhux probabbli li denosumab għandu xi potenzjal ta' effett tossiku fuq il-ġeni.

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

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku li saru fuq ġrieden *knockout* li ma kellhomx RANK jew RANKL, kien osservat indeboliment fil-formazzjoni tal-glandoli tal-limfa fil-fetu. Fi ġrieden *knockout* li ma kellhomx RANK jew RANKL, kien osservat ukoll nuqqas ta' treddiġ minhabba inibizzjoni ta' maturazzjoni tal-glandola mammarja (żvilupp tal-glandola lobulo-alveolari waqt it-tqala).

Fi studju fuq xadini cynomolgus li ngħataw denosumab matul il-perijodu ekwivalenti għall-ewwel trimestru tat-tqala f'esponiment tal-AUC sa 99 darba oghla mid-doża tal-bniedem (60 mg kull 6 xhur), ma kien hemm l-ebda evidenza ta' ħsara lill-omm jew lill-fetu. F'dan l-istudju, il-glandoli tal-limfa tal-fetu ma ġewx eżaminati.

Fi studju ieħor fuq xadini cynomolgus li ngħataw denosumab matul it-tqala kollha f'esponimenti tal-AUC 119-il darba oghla mid-doża tal-bniedem (60 mg kull 6 xhur), kien hemm żieda fil-frieh imwiela mejta u fil-mortalità wara t-twelid; tkabbir mhux normali tal-ghadam li rriżulta f'ghadam aktar debboli, ematopoesi mnaqqsa, u allinjament hażin 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-ghadam 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 hażin tas-snien ippersistew, u f'animal wiehed kienet osservata 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 sehhew b'mod mhux frekwenti waqt il-ħlas. Żvilupp tal-glandola mammarja fl-omm kien normali.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku dwar il-kwalità tal-ghadam f'xadini fuq trattament fit-tul b'denosumab, tnaqqis fil-bidla tal-ghadam kien assoċjata ma' titjib fis-saħħa tal-ghadam u istoloġja normali tal-ghadam. Il-livelli tal-kalċju naqsu b'mod temporanju u l-livelli tal-ormon tal-paratirojde żdiedu b'mod temporanju f'xadini li tnehhewlhom l-ovarji ttrattati b'denosumab.

Fi ġrieden maskili maħluqa permezz ta' inġinerija ġenetika biex ikollhom huRANKL (ġrieden *knock-in*), li saritilhom kisra transkortikali, denosumab ittardja t-tnehhija tal-qarquċa u l-immudellar mill-ġdid tal-kallu tal-kisra meta mqabbel mal-kontroll, iżda s-saħħa bijomekkanika ma kinitx affettwata b'mod avvers.

Ġrieden *knockout* (ara sezzjoni 4.6) li m'għandhomx RANK jew RANKL urew tnaqqis fil-piż tal-ġisem, tnaqqis fit-tkabbir tal-ghadam u nuqqas ta' ħruġ ta' snien. F'firien tat-twelid, l-inibizzjoni ta' RANKL (il-mira ta' terapija b'denosumab) b'doži għolja ta' sustanza magħmula minn osteoprotegerin imwaħħal ma' Fc (OPG-Fc) kienet assoċjata ma' inibizzjoni tat-tkabbir tal-ghadam u ħruġ ta' snien. Dawn il-bidliet kienu parzjalment reversibbli f'dan il-mudell meta d-dosaġġ b'inibituri ta' RANKL kien imwaqqaf. Primati adolexxenti iddożati b'denosumab 27 u 150 darba l-esponiment kliniku (doża ta' 10 u 50 mg/kg) kellhom pjanċi tat-tkabbir (partijiet tal-ghadam li qed jikbru) mhux normali. Għalhekk, trattament b'denosumab jista' jtellf it-tkabbir tal-ghadam fi tfal bi pjanċi tat-tkabbir miftuħa u jista' jtellf il-ħruġ tas-snien.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-histidine
L-histidine monohydrochloride monohydrate
Sucrose
Poloxamer 188
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

2 snin.

Ladarba jitneħħa mill-frigġ, Acvybra jista' jinħażen f'temperatura tal-kamra (sa 25 °C) għal perjodu sa 30 ġurnata fil-kartuna oriġinali. Għandu jintuża fi żmien dan il-perjodu ta' 30 ġurnata.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).
Tagħmlux fil-friża.
Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

Soluzzjoni ta' 1 mL f'siringa mimlija għal-lest għall-użu ta' darba magħmula minn ħġieġ tat-tip I b'labra tal-azzar li ma jissaddadx ta' hxuna 29, bi protezzjoni tal-labra, flangi tas-swaba' estiżi u stopper tal-plaġer (lastku bromobutyl).

Daqs tal-pakkett ta' siringa mimlija għal-lest wahda, ipprezentat f'ippakkjar fil-folja.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

- Qabel l-għoti, is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata. Is-soluzzjoni jista' jkun fiha ammonti żgħira ta' partiċelli trasparenti sa bojod magħmula minn proteina. Tinjetta is-soluzzjoni jekk fiha xi frak, hija mdardra jew bidlet il-kulur.
- Thawwadx.
- Biex jiġi evitat uġieħ fis-sit tal-injezzjoni, halli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq temperatura tal-kamra (sa 25 °C) qabel tinjetta u injetta bil-mod.
- Injetta l-kontenut kollu tas-siringa mimlija għal-lest.

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

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

Reddy Holding GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Il-Germanja

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
102 Reykjavik
L-Islanda

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

Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
102 Reykjavik
L-Islanda

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

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

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

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid 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-tqeghid 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 minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Hemm miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskju fis-seħh għat-thassib dwar is-sigurtà li ġej:

- Osteonekrosi tax-xedaq

Kartuna biex tfakkar lill-pazjent

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Acvybra 60 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
denosumab

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

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 1 mL fiha 60 mg ta' denosumab (60 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, sucrose, poloxamer 188, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Siringa wahda mimlija għal-lest.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.

Importanti: aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel ma' timmaniġġja s-siringa mimlija għal-lest.

Thawwadx.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

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

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

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

Reddy Holding GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Il-Ġermanja

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

EU/1/25/1983/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL BRAILLE

Acvybra

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Acvybra 60 mg injezzjoni
denosumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

1 mL

6. OHRAJN

KITBA FUQ IL-KARTUNA BIEK TFAKKAR (implementata nazzjonalment – ipprovduta mit-tabib jew ippakkjata fil-kartuna)
--

Acvybra 60 mg Injezzjoni
denosumab

SC

Injezzjoni li jmiss f'6 xhur:

Uża Acvybra sakemm it-tabib tiegħek jagħtik riċetta għalih

Reddy Holding GmbH

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Acvybra 60 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest denosumab

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- Inti se tiġi pprovdut b'kartuna biex tfakkar lill-pazjent, li jkun fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li jeħtieġ li tkun konxju tagħha qabel u matul it-trattament tiegħek b'Acvybra.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Acvybra u għalxiex jintuża

X'inhu Acvybra u kif jaħdem

Acvybra fih denosumab, proteina (antikorp monoklonali) li tfixxkel l-azzjoni ta' proteina oħra biex b'hekk tittratta t-telf tal-għadam u osteoporozzi. Trattament b'Acvybra jsaħħaħ l-għadam u jnaqqas ir-riskju ta' ksur.

L-għadam huwa tessut ħaj li jinbidel kontinwament. Oestrogen jgħin biex iżomm l-għadam f'saħħtu. Wara l-menopawsa, il-livell ta' oestrogen jonqos u b'hekk l-għadam jista' jsir irqiq u fragli. Eventwalment, dan jista' jwassal għall-kondizzjoni li tissejjah osteoporozzi. Osteoporozzi tista' sseħħ ukoll fl-irġiel minhabba numru ta' kawżi inklużi x-xjuħija u/jew livell baxx tal-ormon maskili, testosterone. Tista' sseħħ ukoll f'pazjenti li jirċievu glukokortikoidi. Ħafna pazjenti li għandhom l-osteoporozzi m'għandhomx sintomi, madankollu xorta għandhom riskju ta' ksur fl-għadam, speċjalment fis-sinsla tad-dahar, fil-ġenbejn u l-polz.

Kirurġija jew mediċini li jwaqqfu l-produzzjoni ta' oestrogen jew testosterone wżati biex jittrattaw pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-prostata wkoll jistgħu jwasslu għal telf tal-għadam. L-għadam isir aktar fragli u r-riskju ta' ksur jiżdied.

Għalxiex jintuża Acvybra

Acvybra jintuża biex jittratta:

- osteoporozzi f'nisa wara l-menopawsa u irġiel li għandhom riskju miżjud ta' ksur (għadam miksur) biex inaqas ir-riskju ta' ksur fis-sinsla tad-dahar, ksur mhux fis-sinsla tad-dahar u ksur fil-ġenbejn.
- telf ta' għadam ikkawżat minn tnaqqis fil-livell tal-ormoni (testosterone) ikkawżat minn

- kirurġija jew trattament b'mediċini f'pazjenti b'kanċer tal-prostata.
- telf ta' għadam ikkawżat minn trattament fit-tul bi glukokortikoidi f'pazjenti li għandhom riskju miżjud ta' ksur.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Acvybra

Tużax Acvybra

- jekk għandek livelli baxxi ta' kalċju fid-demm (ipokalcimija).
- jekk inti allergiku għal denosumab jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuża Acvybra.

Waq t li qed tiġi ttrattat b'Acvybra inti tista' tiżviluppa infezzjoni fil-ġilda b'sintomi bħal parti minfuħa u ħamra fil-ġilda, l-aktar komuni fil-parti t'isfel tar-riġlejn, li tinħass shuna u tuġġha (ċellulite), u possibilmint b'sintomi ta' deni. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa kwalunkwe minn dawn is-sintomi.

Għandek tiehu wkoll supplimenti tal-kalċju u tal-vitamina D waqt li tkun fuq trattament b'Acvybra. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

Inti jista' jkollok livelli baxxi ta' kalċju fid-demm tiegħek waqt li tirċievi Acvybra. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi sintomu minn dawn li ġejjin: spażmi, kontrazzjonijiet, jew bugħawwieġ fil-muskoli tiegħek, u/jew tneħħim jew tingiż fis-swaba tal-idejn jew tas-saqajn, jew madwar ħalqek, u/jew aċċessjonijiet, konfużjoni, jew telf ta' koxjenza.

Livelli baxxi ħafna ta' kalċju fid-demm li jwasslu għal dħul l-isptar u anke għal reazzjonijiet ta' theddida għall-ħajja ġew irrappurtati f'każijiet rari. Għalhekk, qabel kull doża u f'pazjenti predisposti għall-ipokalcimija fi żmien ġimagħtejn wara d-doża tal-bidu, se jiġu ċċekkjati l-livelli tal-kalċju fid-demm tiegħek (permezz ta' test tad-demm).

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew qatt kellek problemi severi fil-kliewi, insuffiċjenza tal-kliewi jew kellek bżonn dijaliżi jew qed tiehu mediċini li jissejju glukokortikoidi (bħal prednisolone jew dexamethasone), għax dan jista' jżid ir-riskju tiegħek li jkollok livell baxx ta' kalċju fid-demm jekk ma tiehux supplimenti tal-kalċju.

Problemi f'ħalqek, snien jew xedeq

Effett sekondarju imsejjaħ osteonekrosi tax-xedeq (ONJ - *osteonecrosis of the jaw*) (ħsara fl-għadam fix-xedeq) ġie irrappurtat b'mod rari (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 1,000 persuna) f'pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab għall-osteoporozzi. Ir-riskju ta' ONJ jiżdied f'pazjenti ttrattati għal żmien twil (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 200 persuna jekk jiġu ttrattati għal 10 snin). ONJ tista' sseħħ ukoll wara li twaqqaf it-trattament. Huwa importanti li tipprova tipprevjeni ONJ milli tiżviluppa għax tista' tkun kondizzjoni li tuġġha li għandha mnejn tkun diffiċli biex tittratta. Sabiex jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa ONJ, hu dawn il-prekawzjonijiet li ġejjin:

Qabel ma jirċievi t-trattament, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek (professjonist tal-kura tas-saħħa) jekk inti:

- għandek xi problemi f'ħalqek jew snienek bħal saħħa dentali batuta, mard tal-ħanek, jew qed tippjana li taqla' xi sinna.
- ma jirċivix kura dentali ta' rutina jew ma kellekx eżaminazzjoni dentali għal żmien twil.
- tpejjep (għax dan jista' jżid ir-riskju ta' problemi dentali).
- kont ittrattat minn qabel b'bispfosfonate (użat biex jittratta jew jipprevjeni disturbi fl-

- għadam).
- qed tiehu mediċini msejha kortikosteroidi (bħal prednisolone jew dexamethasone).
- għandek kanċer.

It-tabib tiegħek jista' jsaqsik tagħmel eżaminazzjoni dentali qabel tibda t-trattament b'Acvybra.

Waqt li qed tiġi ttrattat għandek iżżomm iġjene orali tajba u tagħmel eżaminazzjonijiet dentali ta' spiss. Jekk tilbes dentaturi għandek tiżgura ruħek li dawn jehlu tajjeb. Jekk qed tirċievi trattament dentali jew se tagħmel kirurġija dentali (eż. qluġh ta' sinna), għarraf lit-tabib tiegħek dwar it-trattament dentali tiegħek u għid lid-dentist tiegħek li qed tiġi ttrattat b'Acvybra.

Ikkuntattja lit-tabib u dentist tiegħek immedjatement jekk ikollok xi problemi b'halqek jew snienek bħal snien laxxi, uġiġh jew nefha, jew feriti li ma jfiqux jew tnixxija għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ONJ.

Ksur mhux tas-soltu tal-għadma tal-koxxa

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

Tfal u adolexxenti

Acvybra m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti b'età inqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u Acvybra

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Huwa speċjalment importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiġi ttrattat b'mediċina oħra li fiha denosumab.

M'għandekx tiehu Acvybra flimkien ma' mediċina oħra li fiha denosumab.

Tqala u treddiġh

Denosumab ma kienx ittestjat f'nisa tqal. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila; taħseb li tista' tkun tqila; jew qed tippjana li jkollok tarbija. Acvybra 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'Acvybra u għal mill-inqas 5 xhur wara li jwaqqfu t-trattament b'Acvybra.

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

Mhux magħruf jekk denosumab jitneħhiex fil-halib tas-sider. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tredđa' jew qed tippjana li tredđa'. Wara konsiderazzjoni tal-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju ta' Acvybra għall-omm, it-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk twaqqafx it-treddiġh, jew jekk tieqafx tiehu Acvybra.

Jekk qed tredđa' waqt trattament b'Acvybra, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Denosumab m'għandu l-ebda influwenza jew influwenza żgħira ħafna fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

3. Kif għandek tuża Acvybra

Id-doża rakkomandata hija siringa wahda mimlija għal-lest ta' 60 mg mogħtija darba kull 6 xhur, bħala injezzjoni wahda taht il-ġilda. L-aħjar postijiet li tinjetta huma n-naħa ta' fuq ta' kuxxtejk u l-addome. Il-persuna li tiegħu ħsiebek tista' tuża wkoll il-parti ta' barra tad-driegħ tiegħek. Jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek dwar id-data għal injezzjoni potenzjali li jmiss. Inti se tiġi pprovdut b'kartuna biex tfakkar, li tista' tintuża biex jinżamm rekord tad-data tal-injezzjoni li jmiss.

Waqт li qed tiġi ttrattat b'Acvybra għandek tiegħu wkoll supplimenti ta' kalċju u vitamina D. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

It-tabib tiegħek għandu mnejn jiddeċiedi li jkun aħjar li inti jew persuna li tiegħu ħsiebek tinjettaw Acvybra. It-tabib jew professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek se juruk jew lill-persuna li tiegħu ħsiebek kif tużaw Acvybra. Għall-istruzzjonijiet dwar kif tinjetta Acvybra, jekk jogħġbok aqra s-sezzjoni fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

Thawwadx.

Jekk tinsa tuża Acvybra

Jekk tintnesa doża ta' Acvybra, l-injezzjoni għandha tingħata malajr kemm jista' jkun. Minn hemm 'il quddiem, l-injezzjonijiet għandhom jiġu skedati kull 6 xhur mid-data tal-aħħar injezzjoni.

Jekk tiegħaf tuża Acvybra

Biex tiegħu l-aħjar benefiċċju mit-trattament tiegħek fit-tnaqqis tar-riskju ta' ksur, huwa importanti li tibqa' tuża Acvybra sakemm jippreskrivihulek it-tabib tiegħek. Twaqqafx it-trattament mingħajr ma tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Pazjenti li qed jirċievu denosumab jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet tal-ġilda (fil-biċċa l-kbira ċellulite), b'mod mhux komuni. **Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk tiżviluppa xi wiehed minn dawn is-sintomi waqt li qed tiġi ttrattat b'Acvybra: parti minfuħa u hamra fil-ġilda, l-aktar komuni fil-parti t'isfel tar-riġlejn, li tinħass shuna u tuġġha, u possibilmint b'sintomi ta' deni.

Rarament, pazjenti li jkunu qed jirċievu denosumab jistgħu jiżviluppaw uġiġħ fil-ħalq u/jew xedaq, nefha jew feriti li ma jfiqux fil-ħalq jew xedaq, tnixxija, tnefnim jew sensazzjoni ta' toqla fix-xedaq, jew sinna laxka. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-għadam tax-xedaq (osteonekrosi). **Għid lit-tabib u dentist tiegħek immedjatament** jekk ikollok dawn is-sintomi waqt li qed tiġi ttrattat b'Acvybra jew wara li twaqqaf it-trattament.

Rarament, pazjenti li jkunu qed jirċievu denosumab jista' jkollhom livelli baxxi ta' kalċju fid-demmm (ipokalcimija); livelli baxxi ħafna ta' kalċju fid-demmm jistgħu jwasslu għal dħul l-isptar u jistgħu jkunu wkoll ta' theddida għall-ħajja. Sintomi jinkludu spażmi, kontrazzjonijiet, jew bugħawwieġ fil-muskoli tiegħek, u/jew tnefnim jew tingiż fis-swaba ta' idejk, swaba ta' riġlejk jew madwar ħalqek u/jew aċċessjonijiet, konfużjoni, jew telf ta' koxjenza. Jekk xi wiehed minn dawn japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**. Kalċju baxx fid-demmm jista' jwassal ukoll għal bidla fir-ritmu tal-qalb imsejja titwil tal-QT li huwa osservat permezz ta' elettrokardjogramma (ECG - *electrocardiogram*).

Ksur mhux tas-soltu tal-għadma tal-koxxa jista' jseħh b'mod rari f'pazjenti li jirċievu denosumab. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek** jekk ikollok uġiġħ għdid jew mhux tas-soltu f'genbejk, fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa, jew fil-koxxa peress li dan jista' jkun indikazzjoni bikrija ta' possibbiltà ta' ksur tal-

għadma tal-koxxa.

Reazzjonijiet allergiċi jistgħu jseħħu b'mod rari f'pazjenti li jirċievu denosumab. Is-sintomi jinkludu nefha fil-wieċ, xufftejn, ilsien, griżmejn jew partijiet oħra tal-ġisem; raxx, ħakk jew ħorriqija fil-ġilda, tħarhir jew diffikultà biex tiehu n-nifs. **Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek** jekk tiżviluppa xi wiehed minn dawn is-sintomi waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'Acvybra.

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

- uġiġh fl-għadam, ġogi u/jew fil-muskoli li kultant huwa sever,
- uġiġh fid-dirgħajn jew fir-riġlejn (uġiġh fl-estrematajiet).

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

- uġiġh waqt li tgħaddi l-awrina, awrina ta' spiss, demm fl-awrina, inabilità li żżomm l-awrina,
- infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq,
- uġiġh, tingiż jew tnefnim li jimxi l-isfel f'sieqek (xjatika),
- stitikezza,
- skonfort addominali,
- raxx,
- kondizzjoni fil-ġilda bil-ħakk, ħmura u/jew ġilda xotta (ekżema),
- telf tax-xagħar (alopecija).

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

- deni, rimettar u uġiġh jew skomdu addominali (divertikulite),
- infezzjoni fil-widnejn,
- raxx li jista' jseħh fuq il-ġilda jew selħiet fil-ħalq (eruzzjonijiet lichenoid minħabba l-medicina).

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 000):

- reazzjoni allergika li tista' tagħmel ħsara lill-vażi tad-demm prinċipalment fil-ġilda (eż. tikek vjola jew ħomor fil-kannella, ħorriqija jew feriti fil-ġilda (vaskulite minn sensitività eċċessiva).

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

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

5. Kif taħzen Acvybra

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

Tużax din il-medicina 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.

Aħzen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

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

Qabel l-injezzjoni, is-siringa mimlija għal-lest tiegħek tista' tithalla barra mill-frigġ biex tilhaq temperatura tal-kamra (sa 25 °C). Dan jagħmel l-injezzjoni aktar komda. La darba s-siringa tithalla tilhaq temperatura tal-kamra (sa 25 °C), għandha tintuża fi żmien 30 gurnata.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Acvybra

- Is-sustanza attiva hi denosumab. Kull siringa mimlija għal-lest ta' 1 mL fiha 60 mg denosumab (60 mg/mL).
- Is-sustanzi l-oħra huma L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, sucrose, poloxamer 188 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Acvybra u l-kontenut tal-pakkett

Acvybra huwa soluzzjoni għall-injezzjoni ċara, mingħajr kulur sa kemmxejn safra, pprovduta f'siringa mimlija għal-lest, lesta għall-użu.

Kull pakkett fih siringa wahda mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labra.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Reddy Holding GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Il-Ġermanja

Manifattur

Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
102 Reykjavik
L-Islanda

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

België/Belgique/Belgien

betapharm Arzneimittel GmbH
Tél/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

България

betapharm Arzneimittel GmbH
Тел.: +49 821 74881 0
info@betapharm.de

Česká republika

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 821 74881 0
info@betapharm.de

Lietuva

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Luxembourg/Luxemburg

betapharm Arzneimittel GmbH
Tél/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Magyarország

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel.: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Danmark

betapharm Arzneimittel GmbH
Tlf: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Deutschland

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Eesti

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Ελλάδα

betapharm Arzneimittel GmbH
Τηλ: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

España

Reddy Pharma Iberia S.A.U.
Avenida Josep Tarradellas nº 38
E-08029 Barcelona
Tel: + 34 93 355 49 16
spain@drreddys.com

France

Reddy Pharma SAS
9 avenue Edouard Belin
F-92500 Rueil-Malmaison
Tél: + 33 1 85 78 17 34
pv-infomedfrance@drreddys.com

Hrvatska

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Ireland

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Ísland

betapharm Arzneimittel GmbH
Sími: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Italia

Dr. Reddy's S.r.l.
Piazza Santa Maria Beltrade, 1
I-20123 Milano
Tel: + 39(0)2 70106808
infoitaly@drreddys.com

Κύπρος

betapharm Arzneimittel GmbH
Τηλ: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Latvija

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Malta

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Nederland

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Norge

betapharm Arzneimittel GmbH
Tlf: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Österreich

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Polska

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel.: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Portugal

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

România

Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL
Tel: + 4021 224 0032
office@drreddys.ro

Slovenija

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Slovenská republika

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Suomi/Finland

betapharm Arzneimittel GmbH
Puh/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

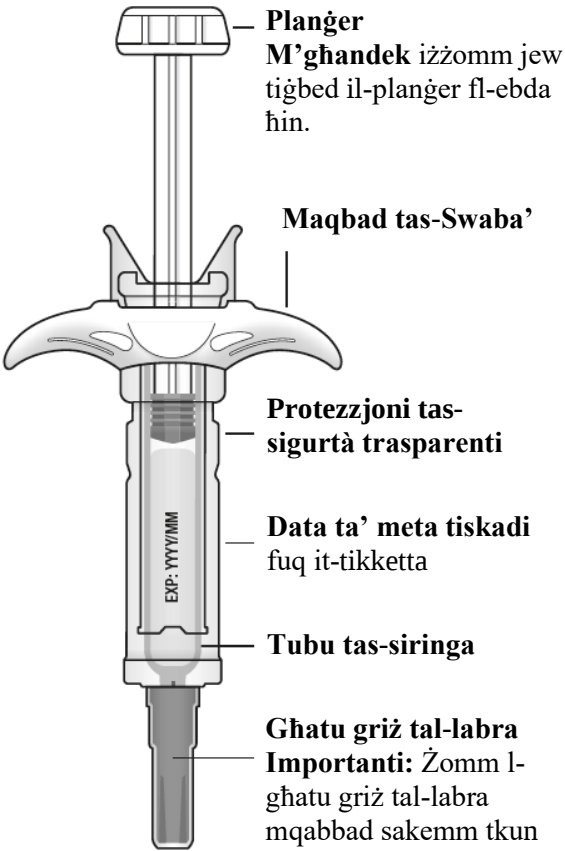
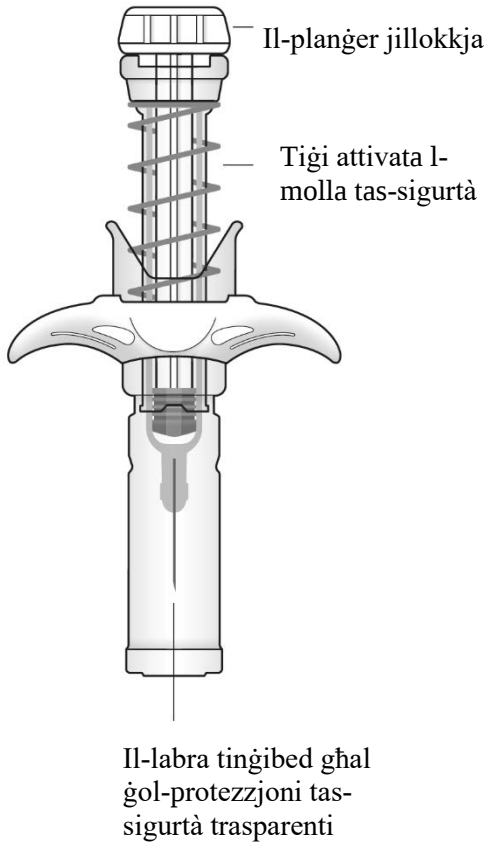
Sverige

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

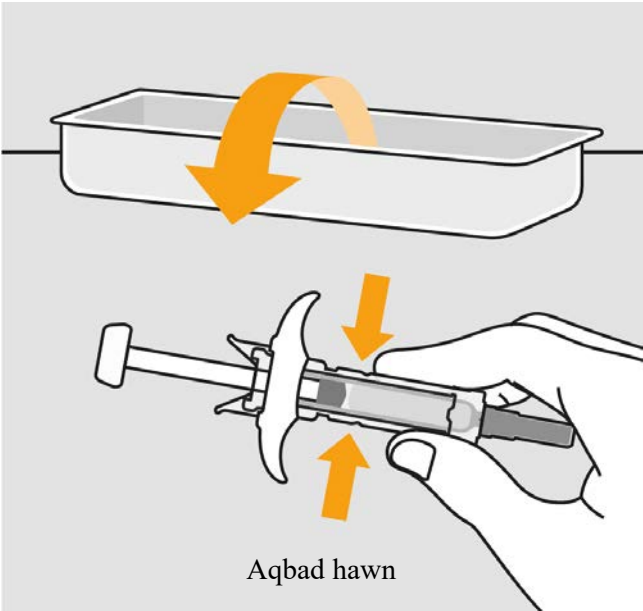
Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Istruzzjonijiet għall-użu:	
Gwida għall-partijiet	
Qabel l-użu	Wara l-użu
 Planġer M'għandek iżżomm jew tiġbed il-planġer fl-ebda ħin. Maqbad tas-Swaba' Protezzjoni tas-sigurtà trasparenti Data ta' meta tiskadi fuq it-tikketta Tubu tas-siringa Għatu griż tal-labra Importanti: Żomm l-għatu griż tal-labra mqabba sakemm tkun lest biex tinjetta	 Il-planġer jillockja Tiġi attivata l-molla tas-sigurtà Il-labra tingħbed għal ġol-protezzjoni tas-sigurtà trasparenti

Importanti
Qabel tuża Acvybra siringa mimlija għal-lest li għandha protezzjoni awtomatika tal-labra, aqra din l-informazzjoni importanti: • Huwa important li ma tippruvax tinjetta lilek innifsek jekk ma rċevejtx taħrig mit-tabib tiegħek jew minn fornitur tal-kura tas-saħħa. • Acvybra jingħata bħala injezzjoni fit-tessut ta' taħt il-ġilda (injezzjoni taħt il-ġilda) ✗ Tnehhix l-għatu griż tal-labra mis-siringa mimlija għal-lest qabel ma tkun lest biex tinjetta. ✗ Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk tkun giet imwaqqa fuq wiċċ iebes. Uża siringa mimlija għal-lest għida u ċempel lit-tabib tiegħek jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa. ✗ Tippruvax tattiva is-siringa mimlija għal-lest qabel l-injezzjoni. ✗ Tippruvax tneħhi l-protezzjoni tas-sigurtà trasparenti tas-siringa mimlija għal-lest mis-siringa mimlija għal-lest. Ċempel lit-tabib tiegħek jew fornitur tal-kura tas-saħħa jekk għandek xi mistoqsijiet.

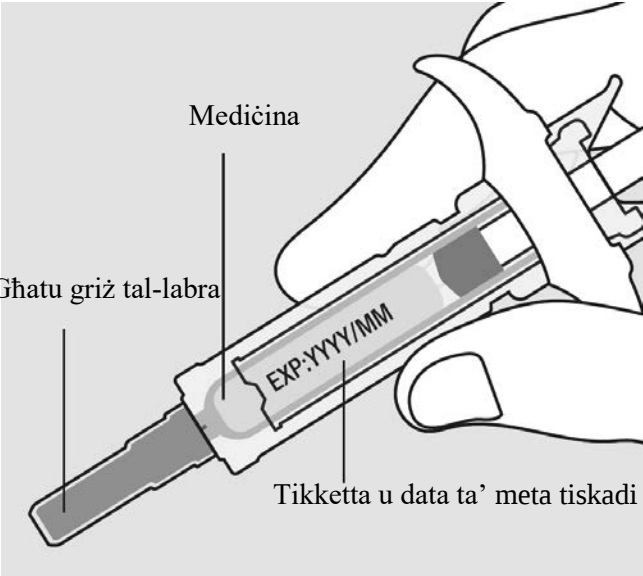
Pass 1: Preparazzjoni	
A	Nehhi it-trej tas-siringa mimlija għal-lest mill-pakkett u iġbor l-affarjiet li għandek bżonn għall-injezzjoni tiegħek: imsielaħ bl-alkohol, biċċiet tat-tajjar jew garża, stikk u kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta (mhux inklużi). Għal injezzjoni aktar komda, halli is-siringa mimlija għal-lest fit-temperatura tal-kamra għal madwar 30 minuta qabel tinjetta. Aħsel idejk sew bis-sappun u l-ilma. Fuq wiċċ nadif, u mdawwal sew, poġġi is-siringa mimlija għal-lest ġdida u l-provvisti l-oħra. ✗ Tippruvax issaħħan is-siringa billi tuża sors ta' shana bħal ilma shun jew <i>microwave</i>. ✗ Thallix is-siringa mimlija għal-lest esposta għal dawl tax-xemx dirett. ✗ Thawwadx is-siringa mimlija għal-lest. • Żomm is-siringa mimlija għal-lest fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.
B	Iftaħ it-trej, billi tqaxxar l-għatu. Aqbad il-protezzjoni tas-sigurtà tas-siringa mimlija għal-lest biex tneħhi s-siringa mimlija għal-lest mit-trej.

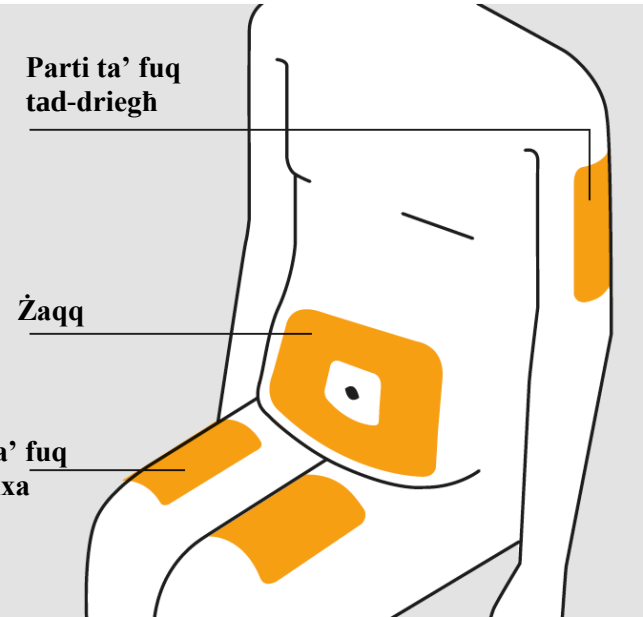


Aqbad hawn

Għal raġunijiet ta' sigurtà:

- ✗ **Taqbadx** il-plaġer.
- ✗ **Taqbadx** l-għatu l-griż tal-labra.

C	Spezzjona il-mediċina u is-siringa mimlija għal-lest.
	
✗ Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk: • Il-mediċina tkun imdardra jew fiha l-frak. Għandha tkun soluzzjoni ċara, bla kulur sa kemxejn safranija. • Hemm xi parti li tidher imxaqqa jew miksura. • It-tapp il-griż tal-labra huwa nieqes jew mhux imwahħal sew. • Id-data ta' meta tiskadi pprintjata fuq it-tikketta għaddiet; l-aħħar ġurnata tax-xahar muri għaddiet. F'kull każ, ċempel lit-tabib tiegħek jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.	

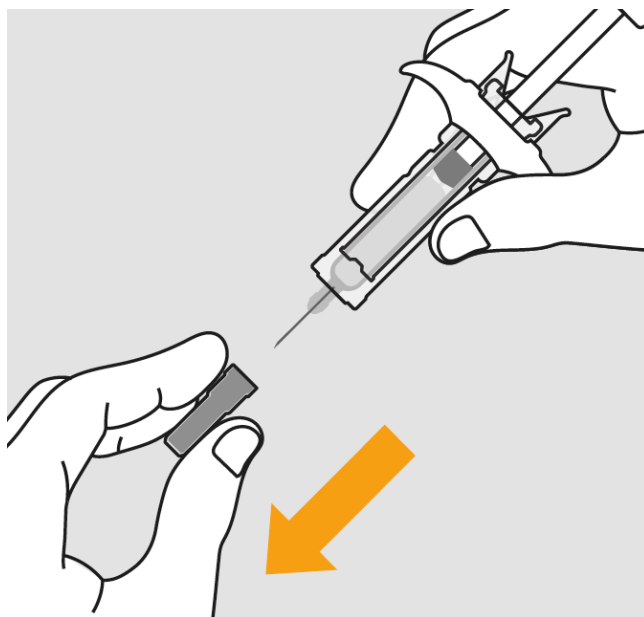
Pass 2: Illesti	
A	Aħsel idejk sew. Ipprepara u naddaf is-sit tal-injezzjoni.
	
Tista' tuża: • Il-parti ta' fuq tal-koxxa. • Iż-żaqq, ħlief il-parti ta' 5 cm (2 pulzieri) mad-dawra taż-żokra. • Il-parti ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (tista' tintuża biss jekk xi hadd ieħor qed jagħtik l-injezzjoni).	

Naddaf is-sit tal-injezzjoni b'imselha bl-alkohol. Halli l-ġilda tinxef.

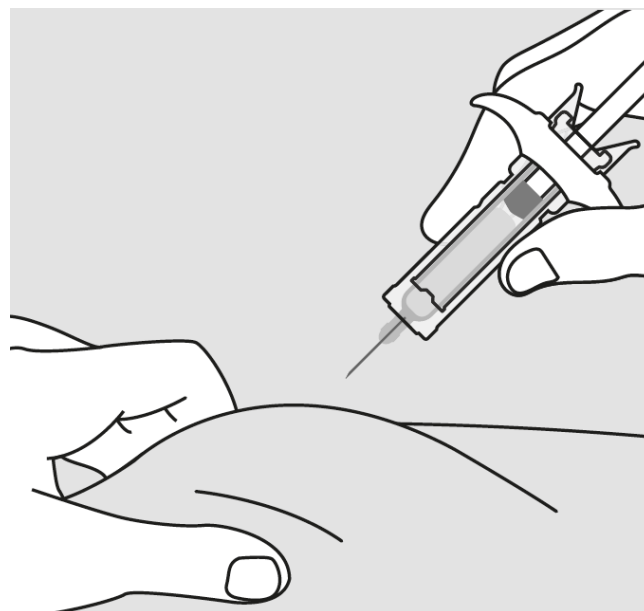
✗ **Tmissx** is-sit tal-injezzjoni qabel ma tinjetta.

❗ **Tinjetta** go positijiet fejn il-ġilda tuggħa, hija mbengla, ħamra, jew iebsa. Evita li tinjetta go positijiet li fihom xi ċikatriċi jew *stretch marks*.

B B'attenzjoni iġbed it-tapp griż tal-labra dritt 'il barra u 'l bogħod minn ġismek.



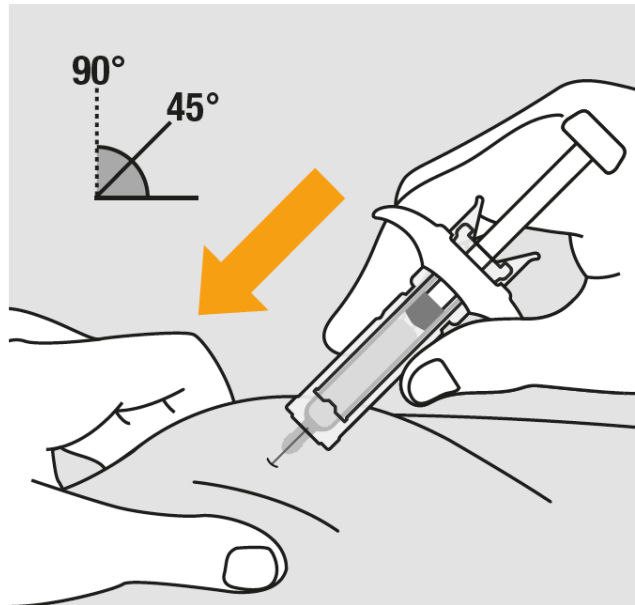
C Oqros is-sit tal-injezzjoni tiegħek biex toħloq wiċċ sod.



❗ Huwa important li żżomm il-ġilda maqrusa waqt l-injezzjoni.

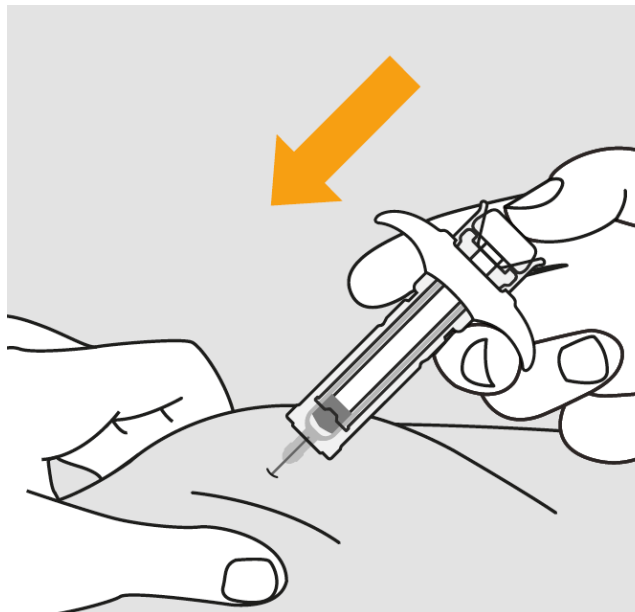
Pass 3: **Injetta**

A Żomm il-qarsa. DAHHAL il-labra ġol-ġilda.



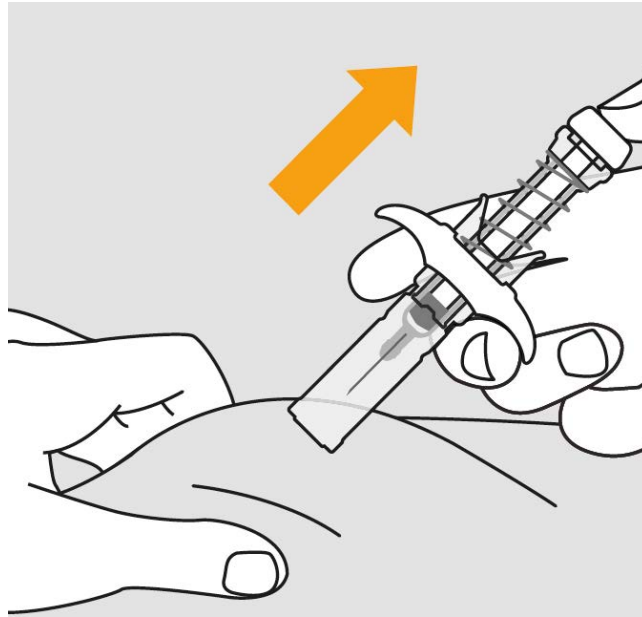
✗ **Tmissx** is-sit imnaddaf tal-ġilda.

B IMBOTTA l-plaġer bil-mod u bi pressjoni konstanti, imbotta l-bastun tal-plaġer sakemm imiss il-qiegh.



C

ERHI subajk il-kbir. Imbagħad NEHHI s-siringa mill-gilda.



Wara li terġi l-planger, il-protezzjoni tas-sigurtà tas-siringa mimlija għal-lest tgħatti b'mod sikur il-labra tal-injezzjoni.

✗ Tpoġġix l-għatu l-griż tal-labra lura fuq is-siringa mimlija għal-lest użata.

Pass 4: **Lesti**

- A Armi is-siringa mimlija għal-lest u l-affarijiet l-oħra fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta.



Il-mediċini għandhom jintremew skont il-htigijiet lokali. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

Żomm is-siringi u l-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal.

- ✗ **Terġax** tuża is-siringa mimlija għal-lest.
- ✗ **Tirriċiklax** is-siringi mimlija għal-lest u tarmihomx mal-iskart domestiku.

- B Eżamina is-sit tal-injezzjoni.

Jekk hemm id-demm, aghfas biċċa tajjar jew biċċa garża fuq is-sit tal-injezzjoni tiegħek. **Toghroxx** is-sit tal-injezzjoni. Applika stikk jekk hemm bzonn.