

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett 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

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Bildyos 60 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest u Bildyos 60 mg soluzzjoni għall-injezzjoni (kunnett)

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

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Din il-mediċina fiha 47 mg ta' sorbitol (E420) u 0.1 mg ta' polysorbate 20 (E432) f'kull mL ta' soluzzjoni.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni ċara sa kemxejn opalexxenti, bla kulur sa kemxejn safra u jista' jkun fiha ammonti żgħir ħafna ta' partiċelli ta' proteini trasluċidi sa bojod.

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, denosumab inaqqas 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, denosumab inaqqas 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

Požoloġija

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'Bildyos għandhom jingħataw il-fuljett ta' tagħrif u l-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 perjodikament 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 aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani.

Indeboliment tal-kliewi

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (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 kienux studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Denosumab m'għandux jintuża fi tfal b'età ta' < 18-il sena minhabba tħassib dwar is-sigurtà rigward iperkalċemija serja, u inibizzjoni potenzjali tat-tkabbir tal-għadam u nuqqas ta' hrug 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.

Is-soluzzjoni Bildyos 60 mg/mL f'siringa mimlija għal-lest:

L-ġhoti bl-użu tas-siringa mimlija għal-lest ta' 60 mg/mL jista' jingħata mill-pazjent jew minn persuna li tiegħu hsiebu li jkunu ġew imħarrġa f'tekniki ta' injezzjoni minn professjonist tal-kura tas-saħħa. L-ewwel ġhoti mill-pazjent innifsu bis-siringa mimlija għal-lest ta' Bildyos għandu jkun issorveljat minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

Is-soluzzjoni Bildyos 60 mg/mL f'kunjett għall-użu ta' darba:

L-ġhoti tal-kunjett ta' 60 mg/mL għandu jsir biss minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

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

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienet irrappurtata ipokalċimija sintomatika severa (li rriżultat fi dħul 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 sehhiet ukoll aktar tard.

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

Indeboliment renali

Pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina < 30 mL/min) jew li jirċievu d-dijalisi huma f'riskju akbar li jiżviluppaw ipokalċimija. Ir-riskji li jiżviluppaw ipokalċimija 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 dħul 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-osteoporożi (ara sezzjoni 4.8).

Il-bidu tat-trattament/kors ta' trattament ġdid 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-ġdid tal-għadam (riskju oghla għal komposti potenti hafna), ir-rotta tal-għoti (riskju oghla għal għoti parenterali) u d-doża kumulattiva ta' terapija għall-assorbiment mill-ġdid tal-għadam.
- kanċer, kondizzjonijiet ko-morbużi (eż. anemija, tgħaqid tad-demem, infezzjoni), tipjip.

- terapiji konkomitanti: kortikosteroidi, kimoterapija, inibituri tal-aġġoġenesi, radjoterapija għar-ras u l-għonq.
- iġene orali fqira, mard perijodontali, dentaturi mwahlin hażin, storja ta' mard tas-snien, proċeduri dentali invażivi (eż. qluġh ta' sinna).

Il-pazjenti kollha għandhom ikunu mhegga biex tinżamm iġjene orali tajba, jirċievu eżaminazzjonijiet dentali ta' rutina, u jirrapportaw immedjatement kwalunkwe sintomi orali bħal snien jiċċaqalqu, uġiġh jew nefha 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-għoti ta' denosumab.

Il-pjan ta' ġestjoni tal-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 tat-trattament għandha tiġi kkunsidrata sakemm il-kondizzjoni tgħaddi u fatturi ta' riskju li jikkontribwixxu jittaffew fejn possibbli.

Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġh

Ġiet irrappurtata osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġh b'denosumab. Fatturi ta' riskju possibbli għal osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġh 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-smiġh għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jkun qd jirċievu denosumab li jkollhom sintomi fil-widnejn inklużi infezzjonijiet kroniċi fil-widna.

Ksur mhux tipiku tal-wirk

F'pazjenti li kienu qd 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 komorbużi (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 sehew ukoll mingħajr terapija kontra assorbiment mill-gdid. 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 bi denosumab sakemm il-pazjent issirlu evalwazzjoni, fuq bażi ta' stima individwali ta' benefiċċju u riskju. Waqt trattament b'denosumab il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jirrapportaw kwalunkwe uġiġh gdid jew mhux tas-soltu fil-koxxa, fil-ġenbejn jew fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq 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-gdid

Trattament fit-tul kontra l-assorbiment mill-gdid (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-gdid tal-għadam (ara sezzjoni 4.2).

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

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

Iperkalċemija f'pazjenti pedjatriċi

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

Twissijiet dwar l-eċċipjenti

Din il-medicina fiha 47 mg ta' sorbitol u 0.1 mg ta' polysorbate 20 f'kull mL ta' soluzzjoni. Għandhom jitqiesu l-effett addittiv ta' prodotti amministrati flimkien li fihom is-sorbitol (jew il-fructose) u polysorbate 20, u l-konsum djetetiku ta' sorbitol (jew fructose) u polysorbate 20.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 60 mg, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra 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-ghoti 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).

Bildyos 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' Bildyos 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 maħluqa permezz ta' inginerija ġenetika fejn RANKL intefa permezz ta' tnehhija 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'Bildyos, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija tat-twelid/tarbija u l-benefiċċju tat-terapija ta' Bildyos 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

Bildyos 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 bi denosumab (jidhru f'aktar minn persuna waħda minn kull għaxra) huma uġiġh muskolu-skelettriku u uġiġh fl-estremityajiet. 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 rrapportati 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-ormoni; u/jew minn rrapportar 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 jtniżżlu l-ewwel.

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi rrapportati 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 infestazzjonijiet	Komuni Komuni Mhux komuni Mhux komuni Mhux komuni	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq Divertikulite ¹ Ċellulite ¹ Infezzjoni fil-widna
Disturbi fis-sistema immunitarja	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 Uġiġh addominali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni Komuni Komuni Mhux komuni Rari ħafna	Raxx Ekzema Alopeċja Eruzzjonijiet Lichenoid minħabba l-medicina ¹ Vaskulite minn sensittività eċċessiva
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna Komuni ħafna Rari Rari Mhux magħrufa	Uġiġh fl-estremityajiet Uġiġh 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-placebo 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-

placebo. Għalkemm dan l-iżbilanċ kien identifikat permezz tal-analiżi miġbura, ma kienx identifikat permezz ta' analiżi stratifikata.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ipokalcimija

F'żewġ provi kliniċi ta' fażi III ikkontrollati bil-placebo 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-ġholi 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-placebo f'pazjenti li kienu qed jirċievu asportazzjoni tal-ormoni u lanqas fi prova klinika ta' fażi III ikkontrollata bil-placebo f'irġiel b'osteoporozzi.

Fl-ambjent ta' wara t-tqeghid 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 bugħawwieġ fil-muskoli.

Infezzjonijiet fil-ġilda

Fi provi kliniċi ta' fażi III ikkontrollati bil-placebo, l-inċidenza globali ta' infezzjonijiet fil-ġilda kienet simili fil-gruppi tal-placebo u fil-gruppi ta' denosumab: f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi (placebo [1.2%, 50 minn 4 041] kontra denosumab [1.5%, 59 minn 4 050]); f'irġiel b'osteoporozzi (placebo [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 (placebo [1.7%, 14 minn 845] kontra denosumab [1.4%, 12 minn 860]). Infezzjonijiet fil-ġilda li wasslu għal dħul fl-isptar kienu rrappurtati f'0.1% (3 minn 4 041) ta' nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi li kienu qed jirċievu placebo 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 rrappurtati bħala reazzjonijiet avversi serji kienu simili fil-gruppi ta' placebo (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'osteoporozzi u f'pazjenti b'kanċer tas-sider u tal-prostata li qed jirċievu asportazzjoni tal-ormoni inkluz total ta' 23 148 pazjent (ara sezzjoni 4.4). Tlett minn dawn il-każijiet ta' ONJ seħħew f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi matul l-estensjoni tal-prova klinika ta' fażi III, wara trattament bi 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 bi denosumab. Ir-riskju ta' ONJ żdied mat-tul ta' esponiment għal denosumab.

Ir-riskju ta' ONJ ġie vvalutat ukoll fi studju retrospettiv tal-koorti fost 76 192 mara wara l-menopawsa li kienu għadhom qed jibdew it-trattament bi 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-osteoporozzi, ksur mhux tipiku tal-wirk kien irrappurtat b'mod rari f'pazjenti trattati bi denosumab (ara sezzjoni 4.4).

Divertikulite

Fi prova klinika waħda ta' fażi III ikkontrollata bil-placebo 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% placebo). L-inċidenza ta' divertikulite kienet komparabbli bejn il-gruppi ta' trattament f'nisa wara l-menopawsa jew irġiel

b'osteoporozzi 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 rrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab.

Ugħiġ muskoluskelettriku

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

Eruzzjonijiet Lichenoid minhabba l-mediċina

Kienu rrappurtati 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

Denosumab m'għandux jintuża f'pazjenti pedjatriċi (età ta' < 18). Għet 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-kliewi (tneħħija tal-kreatinina < 30 mL/min) jew li qed jirċievu d-dijalisi kienu f'riskju akbar li jiżviluppaw ipokalcimija fin-nuqqas ta' supplimenti ta' kalċju. Teħid adegwat ta' kalċju u vitamina D huwa importanti f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew li qed jirċievu dijalisi (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 imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fi studji kliniċi m'hemmx esperjenza b'doża eċċessiva. Fi studji kliniċi Denosumab ingħata bl-użu ta' doži sa 180 mg kull 4 ġimgħat (doži kumulattivi sa 1,080 mg fuq perjodu ta' 6 xhur), u ma kienux 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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Denosumab huwa antikorp monoklonali kompletament 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-ghadam f'ghadam kortikali kif ukoll trabekulari.

Effetti farmakodinamiċi

Trattament b'denosumab naqqas malajr ir-rata ta' bidla tal-ghadam, li laħqet l-aktar punt baxx għall-markatur tal-assorbiment mill-ġdid tal-ghadam 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-ghadam ladarba l-livelli fis-serum jonqsu. Dawn l-effetti nżammu hekk kif it-trattament tkompla. Markaturi tal-bidla tal-ghadam generalment laħqu livelli ta' qabel it-trattament fi żmien 9 xhur wara l-aħħar doża. Hekk kif jerga' jinbeda, it-tnaqqis f'CTX minn denosumab kien simili għal dak osservat f'pazjenti li bdew trattament primarju b'denosumab.

Immunogeniċità

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

Effikaċja klinika u sigurtà f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporożi

L-effikaċja u s-sigurtà ta' denosumab mogħti darba kull 6 xhur għal 3 snin kienu nvestigati f'nisa wara l-menopawsa (7,808 mara b'età ta' 60-91 sena, li fosthom 23.6% kellhom ksur vertebrali prevalenti) b'punteggi T tad-densità tal-minerali fl-ghadam (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. Nisa b'mard ieħor jew fuq terapiji li jistgħu jaffettwaw l-ghadam kienu esklużi minn dan l-istudju. In-nisa rċewew 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' nisa 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'analisi post-hoc f'nisa 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' nisa bi ksur (%) ⁺		Tnaqqis assolut tar-riskju (%) (CI ta' 95%)	Tnaqqis relattiv tar-riskju (%) (CI ta' 95%)
	Placebo 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 inkluż fl-aġġustament ta' multiplikità), *** $p \leq 0.0001$

⁺ 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 falangi 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 bażi 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 bażi 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' oghla 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 u 2,207 placebo) li qabzu mhux aktar minn doża waħda tal-prodott li kien qed jiġi nvestigat 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 inklużi fl-istudju ta' estensjoni, jiġifieri 34% tan-nisa inklużi fl-istudju piviali) spiċċaw l-istudju ta' estensjoni.

F'pazjenti ttrattati b'denosumab sa 10 snin, il-BMD żdiedet mill-linja bażi 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 lombari fit-tmiem tal-istudju kien ta' -1.3 f'pazjenti ttrattati għal 10 snin.

L-inċidenza ta' ksur kienet evalwata b'hal 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 għdid 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 oġġla 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 nvestigati f'242 raġel b'età minn 31–84 sena. Pazjenti b'eGFR < 30 mL/min/1.73 m² kienu esklużi mill-istudju. L-irġiel kollha rċevew 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-għonq 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 zied BMD fl-ispina lombari mil-linja bażi f'94.7% tal-irġiel fi sena. Żidiet sinifikanti fil-BMD fl-ispina lombari, l-ġenbejn totali, l-għonq tal-wirk u t-trochanter tal-ġenbejn kienu osservati minn 6 xhur (p < 0.0001).

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

Istoloġija tal-għadam kienet evalwata fi 62 mara wara l-menopawsa b'osteoporozzi jew b'massa tal-għadam baxxa li qatt ma kienu rċevew terapija għall-osteoporozzi jew li qalbu minn terapija minn qabel b'alendronate wara sena sa 3 snin ta' trattament b'denosumab. Disgħa u ħamsin mara pparteċipaw fis-sottostudju tal-bijopsija tal-għadam 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-għadam ġiet evalwata wkoll fi 17-il raġel bl-osteoporozzi wara trattament ta' sena b'denosumab. Riżultati tal-bijopsija tal-għadam 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-għdid ta' denosumab, kif imkejla mill-frekwenza ta' attivazzjoni u r-rati ta' formazzjoni tal-għadam, inżammu matul iż-żmien.

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' denosumab darba kull 6 xhur għal 3 snin kienu nvestigati 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'hal > 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 għdid: 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'punteggi 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 mkejja 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-glukokortikoid, 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-glukokortikoid, 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 perċentwali medja aktar sinifikanti fil-BMD mil-linja bażi meta mqabbel ma' risedronate fil-ġenbejn totali, l-għonq 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 radjoloġiku 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 radjoloġiku 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 taħt 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-punteggi Z ta' BMD tal-ispina lumbari kienet ta' 1.01 (0.12).

L-avvenimenti avversi l-aktar komuni li ġew irrappurtati waqt id-dożaġġ kull 6 xhur kienu arturalġja (45.8%), uġiġh fl-estremitàjiet (37.9%), uġiġh fid-dahar (32.7%), u iperkalċijurja (32.0%). Ġiet

irrappurtata iperkalcemija waqt id-dożaġġ kull 6 xhur (19%) u kull 3 xhur (36.7%). Ġew irrappurtati xi avvenimenti avversi serji ta' iperkalcemija (13.3%) waqt id-dożaġġ kull 3 xhur.

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

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

Fi studju wiehed multiċentriku, randomised, double-blind, ikkontrollat bil-placebo u bi grupp parallel li twettaq f'24 pazjent pedjatriku b'osteoporozzi kkawżata mill-glukokortikoidi, b'età ta' 5 snin sa 17-il sena, li jevalwa l-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ Z ta' BMD tal-ispina lumbari, is-sigurtà u l-effettività ma ġewx determinati u b'hekk denosumab m'għandux jintuża għal din l-indikazzjoni.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'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 taħt 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 taħt 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 taħt 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 jseguw 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 ħamsin 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 taħt 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-għadam baxxa jew osteoporozzi; kanċer tal-prostata jew tas-sider) ma jidhirx li jaffettwaw il-farmakokinetika ta' denosumab b'mod sinifikanti.

Kienet osservata tendenza bejn piż tal-ġisem oġġla 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 żidiet fil-markaturi tal-bidla tal-għadam 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 fit-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-mekkaniżmi metabolici tal-fwied. Il-farmakokinetika ta' denosumab mhux mistennija li tiġi affettwata minn indeboliment tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Bildyos 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-eżatt. 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'eżatt ta' 11 sa 17-il sena, filwaqt li t-tfal b'eżatt 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-frieħ imwiela 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 naqqis 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 perijodu 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 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 seħħew 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-għadam f'xadini fuq trattament fit-tul b'denosumab, tnaqqis fil-bidla tal-għadam kien assoċjata ma' titjib fis-saħħa tal-għadam u istoloġja normali tal-għadam. Il-livelli tal-kalċju naqsu b'mod temporanju u l-livelli tal-ormon tal-paratirojde żdiedu b'mod temporanju f'xadini li tneħħew l-ovarji ttrattati b'denosumab.

Fi ġrieden maskili maħluqa permezz ta' inġinerija ġenetika biex ikollhom huRANKL (ġrieden *knock-in*), li saritilhom kiswa transkortikali, denosumab ittardja t-tneħħija tal-qarquċa u l-immudellar mill-gdid tal-kallu tal-kiswa 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-għadam u nuqqas ta' ħruġ ta' snien. F'firien tat-twelid, l-inibizzjoni ta' RANKL (il-mira ta' terapija b'denosumab) b'dożi għolja ta' sustanza magħmula minn osteoprotegerin imwaħħal ma' Fc (OPG-Fc) kienet assoċjata ma' inibizzjoni tat-tkabbir tal-għadam 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 pjanci tat-tkabbir (partijiet tal-għadam li qed jikbru) mhux normali. Għalhekk, trattament b'denosumab jista' jtellif it-tkabbir tal-għadam fi tfal bi pjanci tat-tkabbir miftuħa u jista' jtellif il-ħruġ tas-snien.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Acetic acid, glacial*

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)*

Sorbitol (E420)

Polysorbate 20 (E432)

Ilma għall-injezzjonijiet

* Baffer tal-acetate jiġi ffurmat billi jithallat acetic acid ma' sodium hydroxide

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

18-il xahar

Ladarba jitneħħa mill-frigġ, Bildyos 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 jum.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

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' ħxuna 29, bi protezzjoni tas-sigurtà tal-labra.

Daqs tal-pakkett ta' siringa mimlija għal-lest waħda, ipprezentata ġo pakkett tal-folja (siringa mimlija għal-lest bi protezzjoni tas-sigurtà tal-labra).

Bildyos 60 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

Soluzzjoni ta' mL wieħed f'kunjett għall-użu ta' darba (ħġieġ tat-tip I) b'tapp tal-lastiku bromobutyl u ghotjen magħmula minn tahlita ta' aluminju u plastik li fih 60 mg ta' denosumab.

Daqsijiet tal-pakketti ta' kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

- Qabel l-ghoti, is-soluzzjoni ta' Bildyos għandha tiġi spezzjonata viżwalment. Is-soluzzjoni jista' jkun fiha ammonti żgħar ħafna ta' particelli ta' proteini trasluċidi sa bojod. Tinjettax is-soluzzjoni jekk hija mdardra jew bidlet il-kulur.
- Thawwadx.
- Biex jiġi evitat uġiġh 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.

Bildyos 60 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

- Qabel l-ghoti, is-soluzzjoni ta' Bildyos għandha tiġi spezzjonata viżwalment. Is-soluzzjoni jista' jkun fiha ammonti żgħar ħafna ta' particelli ta' proteini trasluċidi sa bojod. Tinjettax is-soluzzjoni jekk hija mdardra jew bidlet il-kulur.
- Thawwadx.
- Biex jiġi evitat uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, halli l-kunjett jilhaq it-temperatura tal-kamra (sa 25°C) qabel tinjetta u injetta bil-mod.
- Għandu jiġi injettat il-kontenut kollu tal-kunjett.
- Labra ta' ħxuna 27 hija rakkomandata għall-ghoti ta' denosumab.
- Il-kunjett ma għandux jerga' jittaqqab.

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

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

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67
40479 Düsseldorf,
Il-Ġermanja

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

EU/1/25/1978/001

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Shanghai Henlius Biologics Co., Ltd.
Building 1,
No. 182 Wenjun Road,
Songjiang District, Shanghai,
Iċ-Ċina

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

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House, 28-32 Pembroke Street Upper,
Dublin 2,
D02 EK84,
L-Irlanda

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

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

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

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 ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

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

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**

Bildyos 60 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 60 mg ta' denosumab (60 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Acetic acid, glacial, sodium hydroxide, sorbitol (E420), polysorbate 20 (E432), ilma għall-
injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Siringa wahda mimlija għal-lest bi protezzjoni awtomatika tal-labra.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-Użu Taht il-Ġilda Biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Thawwadx.

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 frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Żomm il-kontenitur 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

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67
40479 Düsseldorf,
Il-Ġermanja

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

EU/1/25/1978/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Bildyos

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bildyos 60 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
denosumab

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

Kull kunjett fih 60 mg ta' denosumab f' 1 mL ta' soluzzjoni (60 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Acetic acid, glacial, sodium hydroxide, sorbitol (E420), polysorbate 20 (E432), ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Kunjett wiehed għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Thawwadx.

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

Aħżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Żomm il-kunjett 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

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67
40479 Düsseldorf,
Il-Ġermanja

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

EU/1/25/1978/002

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Bildyos

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-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
SIRINĠA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bildyos 60 mg injezzjoni
denosumab

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Henlius Europe GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

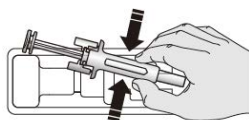
EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

LOT

5. OHRAJN

SC



TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST BI PROTEZZJONI TAL-LABRA (ĠO FOLJA)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Bildyos 60 mg
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 BIEX TFAKKAR (inkluża fil-pakkett)
--

Bildyos 60 mg

denosumab

Għall-Użu Taht il-Ġilda Biss.

Darba kull 6 xhur

Uża Bildyos sakemm it-tabib tiegħek jagħtik riċetta għalih.

Data tal-injezzjoni li jmiss:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Bildyos 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

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Bildyos 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 jew lill-ispizjar 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 jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- It-tabib tiegħek se jagħtik 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'Bildyos.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Bildyos u għalxiex jintuża

X'inhu Bildyos u kif jahdem

Bildyos fih denosumab, proteina (antikorp monoklonali) li tfixxkel l-azzjoni ta' proteina oħra biex b'hekk tittratta t-telf tal-għadam u osteoporozzi. Trattament b'Bildyos isahħaħ 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 tissejjaħ osteoporozzi. Osteoporozzi tista' sseħħ ukoll fl-irġiel minhabba numru ta' kawzi 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.

Kirurgija 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 Bildyos

Bildyos 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 Bilyos

Tużax Bilyos

- 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-ispjazzar tiegħek qabel tuża Bilyos.

Waqt li qed tiġi ttrattat b'Bilyos inti tista' tiżviluppa infezzjoni fil-ġilda b'sintomi bħal parti minfuha 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'Bilyos. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

Inti jista' jkollok livelli baxxi ta' kalċju fid-demm tiegħek waqt li tirċievi Bilyos. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi sintomu minn dawn li ġejjin: spażmi, kontrazzjonijiet, jew bughawwieġ fil-muskoli tiegħek, u/jew tnevmim 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 dijalisi jew qed tiehu mediċini li jissejġu 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 (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' osteonekrosi tax-xedeq jiżdied f'pazjenti ttrattati għal żmien twil (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 200 persuna jekk jiġu ttrattati għal 10 snin). Osteonekrosi tax-xedeq tista' sseħħ ukoll wara li twaqqaf it-trattament. Huwa importanti li tipprova tipprevjeni osteonekrosi tax-xedeq milli tiżviluppa għax tista' tkun kondizzjoni li tuġġha li għandha mnejn tkun diffiċli biex tittratta. Sabiex jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa osteonekrosi tax-xedeq, 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'bisphosphonate (użat biex jittratta jew jipprevjeni disturbji fl-għadam).
- qed tiehu mediċini msejja kortikosteroidi (bħal prednisolone jew dexamethasone).
- għandek kanċer.

It-tabib tiegħek jista' jsaqsi tagħmel eżaminazzjoni dentali qabel tibda t-trattament b'Bildyos.

Waqt li qed tiġi ttrattat għandek iżomm 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 kirurgija dentali (eż. qluġh ta' sinna), għarraf lit-tabib tiegħek dwar it-trattament dentali tiegħek u għid lid-dentist tiegħek li qed tiġi ttrattat b'Bildyos.

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

Ksur mhux tas-soltu tal-għadma tal-koxxa

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Bildyos

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

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

Tqala u treddiġh

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

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

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

Jekk qed tredda' waqt trattament b'Bildyos, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Bildyos m'ghandu l-ebda influwenza jew influwenza żgħira hafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Bildyos fih sorbitol u polysorbate 20

Din il-medicina fiha 47 mg ta' sorbitol u 0.1 mg ta' polysorbate 20 f'kull mL ta' soluzzjoni. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergici. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

Bildyos fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 60 mg, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Bildyos

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 hsiebek tista' tuża wkoll il-parti ta' barra tad-driegħ tiegħek. Jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek dwar id-data għal injezzjoni potenzjali li jmiss. Kull pakkett ta' Bildyos fih kartuna biex tfakkar, li tista' titneħħa mill-kartuna u tintuża biex jinżamm rekord tad-data tal-injezzjoni li jmiss.

Waqt li qed tiġi ttrattat b'Bildyos 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 hsiebek tinjettaw Bildyos. It-tabib jew professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek se juruk jew lill-persuna li tiegħu hsiebek kif tużaw Bildyos. Għall-istruzzjonijiet dwar kif tinjetta Bildyos, jekk jogħġbok aqra s-sezzjoni fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

Thawwadx.

Jekk tinsa tuża Bildyos

Jekk tintnesa doża ta' Bildyos, 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 tieqaf tuża Bildyos

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

Rarament, pazjenti li jkunu qed jirċievu Bildyos jista' jkollhom livelli baxxi ta' kalċju fid-demm (ipokalcimija); livelli baxxi ħafna ta' kalċju fid-demm 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 tneħħim jew tingiż fis-swaba ta' idejk, swaba ta' riġlejk jew madwar ħalqek u/jew aċċessjonijiet, konfużjoni, jew telf ta' koxjenza. Jekk xi wieħed minn dawn japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**. Kalċju baxx fid-demm 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-ghadma tal-koxxa jista' jseħh b'mod rari f'pazjenti li jirċievu Bildyos. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek** jekk ikollok uġiġ ġdid 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' possibiltà ta' ksar tal-ghadma tal-koxxa.

Reazzjonijiet allergiċi jistgħu jseħhu b'mod rari f'pazjenti li jirċievu Bildyos. 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 wieħed minn dawn is-sintomi waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'Bildyos.

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

- uġiġ fl-ghadam, ġogi u/jew fil-muskoli li kultant huwa sever,
- uġiġ fid-dirghajn jew fir-riġlejn (uġiġ fl-estremijiet).

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

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

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

- deni, rimettar u uġiġ 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 maghruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli):

- kellem lit-tabib tieghek 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 jew lill-ispiżjar tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla 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 Bildyos

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 frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Qabel l-injezzjoni, is-siringa mimlija għal-lest tieghek 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 jum.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tieghek 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 Bildyos

- 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 acetic acid, glacial, sodium hydroxide, sorbitol (E420), polysorbate 20 (E432) u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Bildyos u l-kontenut tal-pakkett

Bidyos huwa soluzzjoni għall-injezzjoni ċara sa kemxejn opalexxenti, mingħajr kulur sa kemxejn safra pprovduta f'siringa mimlija għal-lest, lesta għall-użu. Jista' jkun fih ammonti żgħir ħafna ta' particelli trasparenti sa bojod.

Kull pakkett fih siringa waħda mimlija għal-lest bi protezzjoni tas-sigurtà tal-labra.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67
40479 Düsseldorf,
Il-Ġermanja

Manifattur

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House, 28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2,
D02 EK84,
L-Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Lietuva

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

България

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Luxembourg/Luxemburg

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Česká republika

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Magyarország

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Danmark

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Malta

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Nederland

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Eesti

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Norge

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Ελλάδα

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Österreich

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

España

Organon Salud, S.L.

Tel: +34 91 591 12 79

dpoc.spain@organon.com

France

Organon France

Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Henlius Europe GmbH

Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf

Germany

europe_gmbh@henlius.com

Ireland

Henlius Europe GmbH

Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf

Germany

europe_gmbh@henlius.com

Ísland

Henlius Europe GmbH

Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf

Germany

europe_gmbh@henlius.com

Italia

Organon Italia S.r.l.

Tel: +39 06 90259059

dpoc.italy@organon.com

Κύπρος

Henlius Europe GmbH

Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf

Germany

europe_gmbh@henlius.com

Latvija

Henlius Europe GmbH

Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf

Germany

europe_gmbh@henlius.com

Polska

Henlius Europe GmbH

Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf

Germany

europe_gmbh@henlius.com

Portugal

Henlius Europe GmbH

Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf

Germany

europe_gmbh@henlius.com

România

Henlius Europe GmbH

Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf

Germany

europe_gmbh@henlius.com

Slovenija

Henlius Europe GmbH

Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf

Germany

europe_gmbh@henlius.com

Slovenská republika

Henlius Europe GmbH

Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf

Germany

europe_gmbh@henlius.com

Suomi/Finland

Henlius Europe GmbH

Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf

Germany

europe_gmbh@henlius.com

Sverige

Henlius Europe GmbH

Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf

Germany

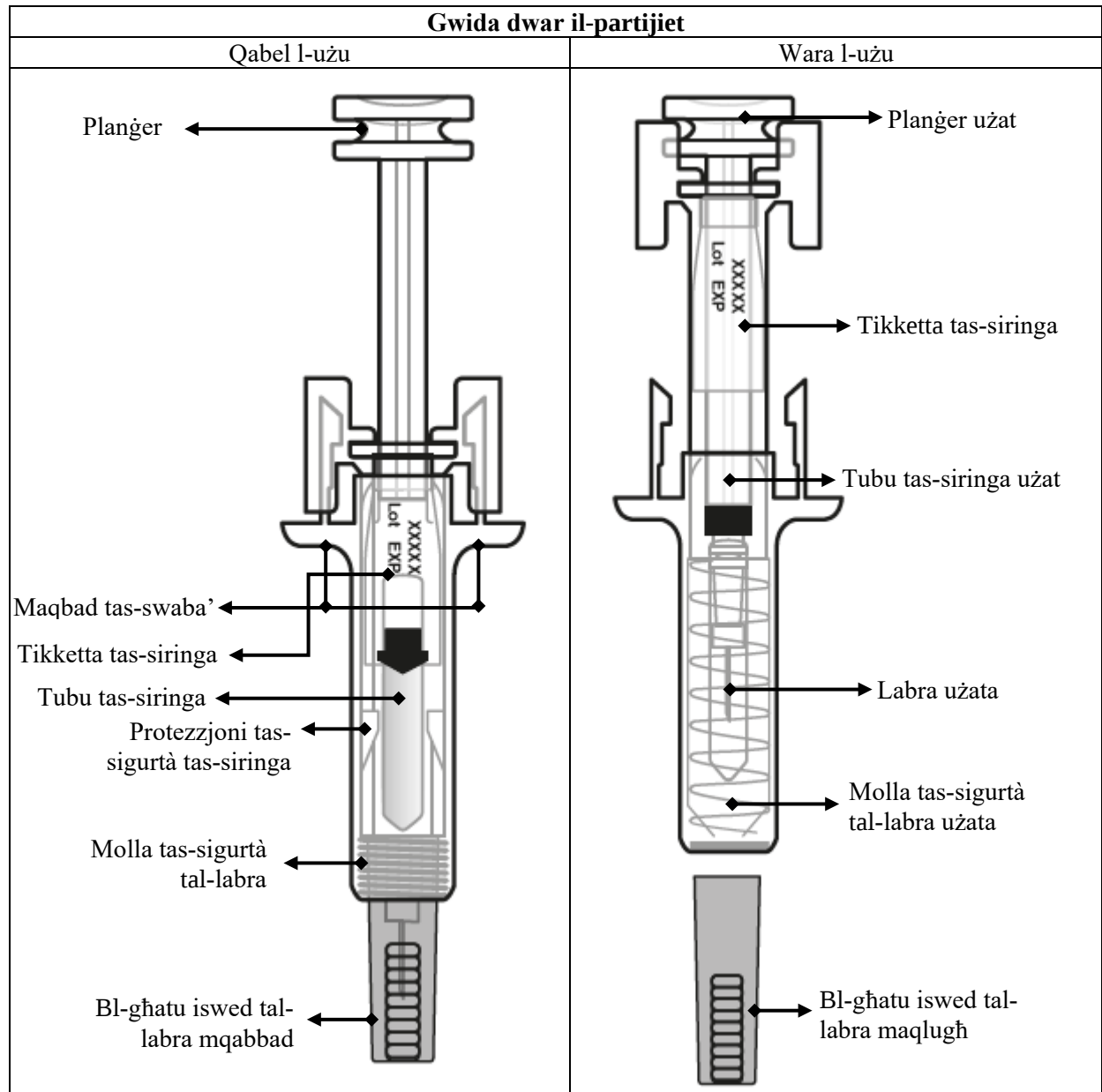
europe_gmbh@henlius.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

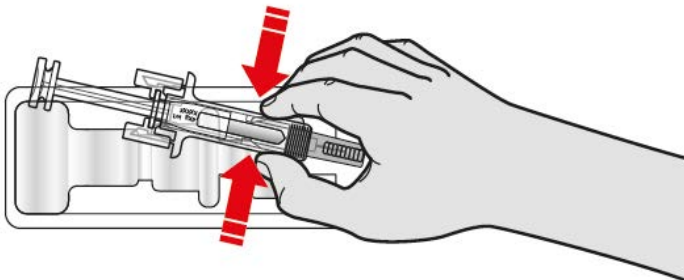
Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>.

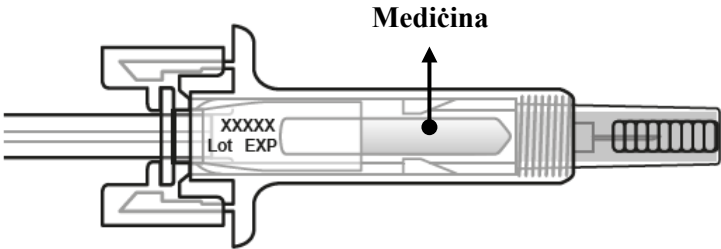
Istruzzjonijiet għall-użu:

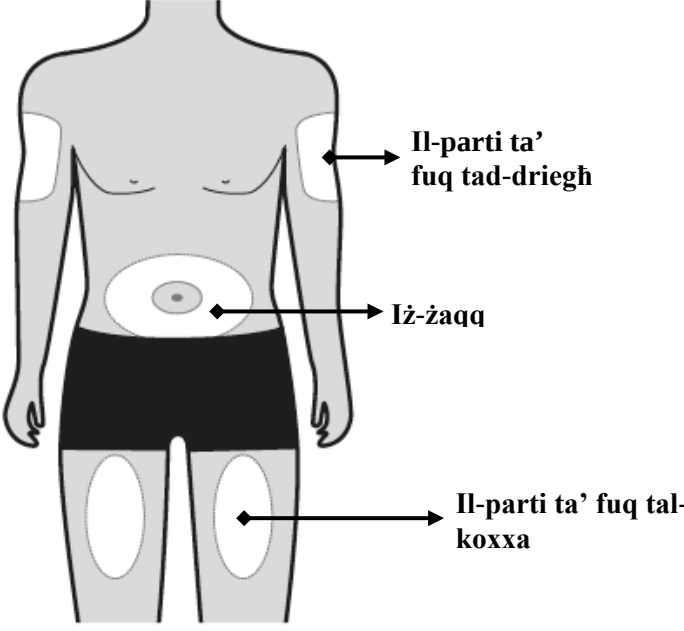


Importanti	
Qabel ma tuża s-siringa mimlija għal-lest ta' Bıldıys bi protezzjoni awtomatika tal-labra, aqra din l-informazzjoni importanti:	
• Huwa importanti li ma tippruvax tagħti l-injezzjoni lilek innifsek sakemm ma tkunx irċevejt taħriġ mingħand it-tabib jew il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek. • Bıldıys jingħata bħala injezzjoni fit-tessut li jinsab eżatt taħt il-ġilda (injezzjoni taħt il-ġilda). ✗ Tnehhix l-għatu iswed tal-labra minn mas-siringa mimlija għal-lest qabel ma tkun lest biex tinjetta. ✗ Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk tkun waqgħet fuq wiċċ iebes. Uża siringa mimlija għal-lest ġdida u ċempel lit-tabib jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek. ✗ Tippruvax tattiva s-siringa mimlija għal-lest qabel l-injezzjoni. ✗ Tippruvax tneħhi l-protezzjoni tas-sigurtà trasparenti tas-siringa mimlija għal-lest minn mas-siringa mimlija għal-lest.	
Ċempel lit-tabib jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet.	

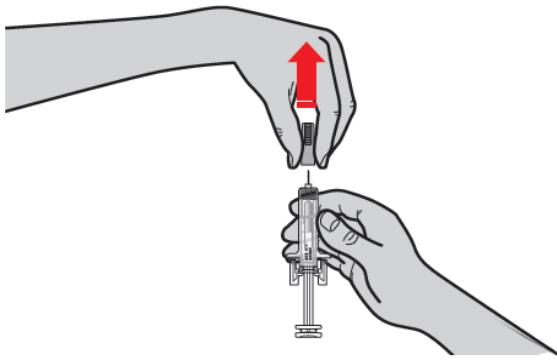
Pass 1: Ipprepara	
A	Ohroġ it-trej tas-siringa mimlija għal-lest mill-pakkett u iġbor il-provvisti meħtieġa għall-injezzjoni tiegħek: imsielaħ bl-alkohol, biċċa tajjara jew garża, stikka u kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta (mhux inkluż). Għal injezzjoni aktar komda, halli s-siringa mimlija għal-lest f' temperatura tal-kamra għal madwar 30 minuta qabel ma tinjetta. Aħsel idejk sewwa bis-sapun u l-ilma. Poġġi s-siringa mimlija għal-lest il-ġdida u l-provvisti l-oħra fuq wiċċ nadif u mdawwal sew fejn se taħdem. ✗ Tippruvax issaħħan is-siringa billi tuża sors ta' shana bħal ilma jaħraq jew microwave. ✗ Thallix is-siringa mimlija għal-lest esposta għad-dawl tax-xemx dirett. ✗ Thawwad is-siringa mimlija għal-lest. • Żomm is-siringa mimlija għal-lest fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

B	Iftaħ it-trej, billi tqaxxar l-għatu. Aqbad il-protezzjoni tas-sigurtà tas-siringa mimlija għal-lest biex toħroġ is-siringa mimlija għal-lest minn got-trej.
 Aqbad hawn Għal raġunijiet ta' sigurtà: ✗ Taqbad il-plaġer. ✗ Taqbad l-għatu iswed tal-labra.	

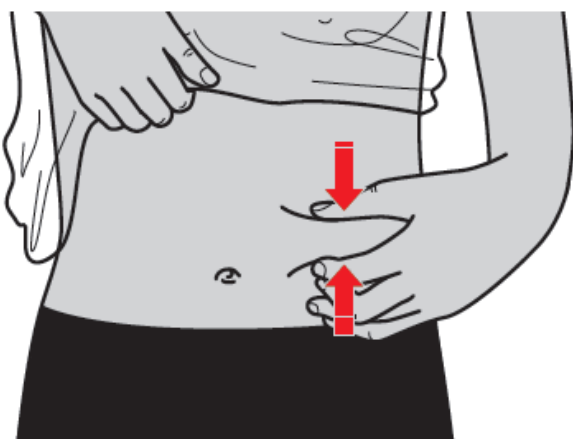
C	Spezzjona l-medicina u s-siringa mimlija għal-lest.
	
✱ Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk: • Il-medicina hija mdardra jew bidlet il-kulur. Trid tkun soluzzjoni ċara sa kemxejn opalexxenti, bla kulur sa kemxejn safra. • Xi parti tidher imxaqqa jew miksura. • L-għatu iswed tal-labra huwa nieqes jew mhux imqabbad sew. • Għadda l-aħħar jum tax-xahar muri tad-data ta' skadenza stampata fuq it-tikketta. Fil-każijiet kollha, ċempel lit-tabib jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.	

Pass 2: Ipprepara ruhek	
A	Aħsel idejk sewwa. Ipprepara u naddaf is-sit tal-injezzjoni tiegħek.
	
Tista' tuża: • Il-parti ta' fuq tal-koxxa tiegħek. • Iż-żaqq, minbarra ż-żona ta' 5 ċm (2 pulzjeri) ta' madwar iż-żokra tiegħek. • Iż-żona ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jekk xi hadd ieħor qed jagħtik l-injezzjoni biss). Naddaf is-sit tal-injezzjoni bi mselha bl-alkohol. Halli l-gilda tiegħek tinxef. ✱ Tmissx is-sit tal-injezzjoni qabel ma tinjetta.  Tinjettax f'żoni fejn il-gilda hija sensitiva, imbengla, hamra jew iebsa. Evita li tinjetta f'żoni fejn hemm ċikatriċi jew stretch marks.	

B	B'attenzjoni nehhi l-għatu iswed tal-labra billi tiġbdu dritt 'il barra u 'l bogħod minn ġismek.
---	--

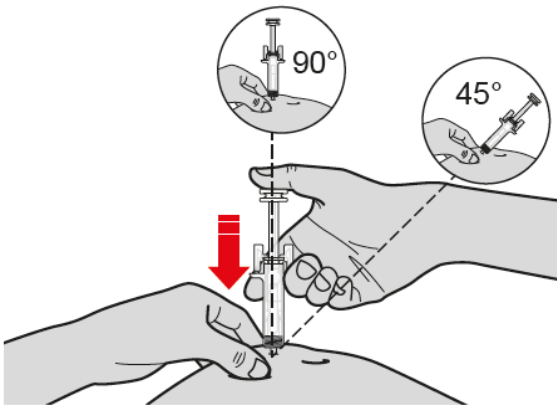


C	Oqros is-sit tal-injezzjoni tiegħek biex tohloq wiċċ sod.
---	---



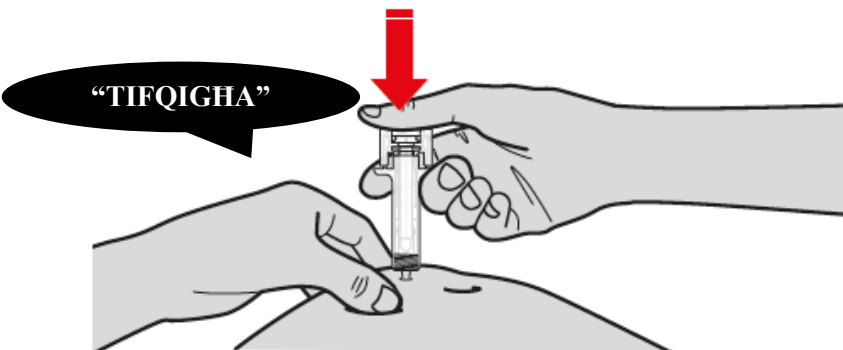
 Huwa importanti li żżomm il-ġilda maqrusa meta tinjetta.

Pass 3: Injetta	
A	Żomm il-qarsa. DAHHAL il-labra fil-ġilda f'angolu ta' 45 sa 90 grad.



✕ Tmisx iż-żona tal-ġilda mnaddfa.

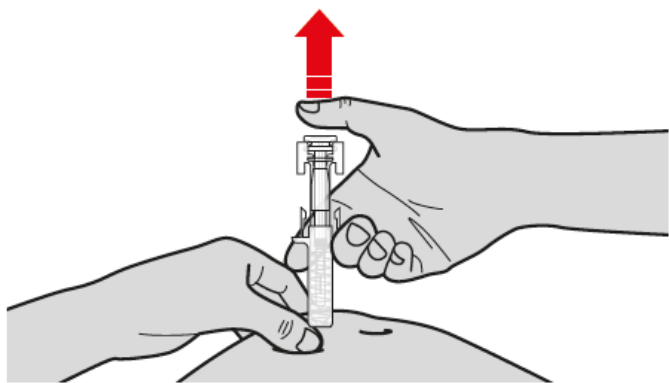
B	IMBOTTA l-plaġer bil-mod u bi pressjoni kostanti sakemm thoss jew tisma' "tifqigha". Imbotta s'isfel nett matul it-tifqigha.
---	--





Huwa importanti li timbotta 'l isfel matul it-"tifqigha" biex tagħti d-doża sħiha tiegħek.

C	ERHI sebgħek il-kbir. Imbagħad NEHHI s-siringa minn mal-ġilda.
---	--



Wara li terhi l-plaġer, il-protezzjoni tas-sigurtà tas-siringa mimlija għal-lest se tgħatti l-labra tal-injezzjoni b'mod sigur.

✱ **Tpoġġix** l-ġhatu iswed tal-labra lura fuq is-siringi mimlija għal-lest użati.

Pass 4: Lesti	
A	Armi s-siringa mimlija għal-lest użata u provvisti ohra f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta.
Il-mediċini għandhom jintremew skont il-ħtiġijiet lokali. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent. Żomm is-siringa u l-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta fejn ma jidhrux u ma jintlahqux mit-tfal. ✖ Tergax tuża s-siringa mimlija għal-lest. ✖ Tirriċiklax is-siringi mimlija għal-lest u tarmihomx mal-iskart domestiku.	
B	Eżamina s-sit tal-injezzjoni. Jekk ikun hemm xi demm, aghfas biċċa tajjara jew garża fuq is-sit tal-injezzjoni tiegħek. Toghroxx is-sit tal-injezzjoni. Jekk meħtieġ applika stikka.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Bildyos 60 mg soluzzjoni għall-injezzjoni denosumab

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Bildyos u għalxiex jintuża

X'inhu Bildyos u kif jahdem

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

L-ghadam huwa tessut ħaj li jinbidel kontinwament. Oestrogen jgħin biex iżomm l-ghadam f'saħħtu. Wara l-menopawsa, il-livell ta' oestrogen jonqos u b'hekk l-ghadam jista' jsir irqiq u fragli. Eventwalment, dan jista' jwassal għall-kondizzjoni li tissejjaħ osteoporozzi. Osteoporozzi tista' sseħħ ukoll fl-irġiel minhabba numru ta' kawzi inklużi x-xjuhiya 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-ghadam, speċjalment fis-sinsla tad-dahar, fil-ġenbejn u l-polz.

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

Għalxiex jintuża Bildyos

Bildyos jintuża biex jittratta:

- osteoporozzi f'nisa wara l-menopawsa u rġiel li għandhom riskju miżjud ta' ksur (ghadam 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 Bildyos

Tużax Bildyos

- 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 Bildyos.

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

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

Inti jista' jkollok livelli baxxi ta' kalċju fid-demm tiegħek waqt li tirċievi Bildyos. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi sintomu minn dawn li ġejjin: spażmi, kontrazzjonijiet, jew bughawwieġ fil-muskoli tiegħek, u/jew tneimim 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 b'żonn dijaliżi jew qed tieħu mediċini li jissejhu glukokortikoidi (bħal prednisolone jew dexamethasone), għax dan jista' jżid ir-riskju tiegħek li jkollok livell baxx ta' kalċju fid-demm jekk ma tihux supplimenti tal-kalċju.

Problemi f'ħalqek, snien jew xedeq

Effett sekondarju msejjaħ osteonekrosi tax-xedeq (ħsara fl-għadam fix-xedeq) ġie rrapportat 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' osteonekrosi tax-xedeq jiżdied f'pazjenti ttrattati għal żmien twil (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 200 persuna jekk jiġu ttrattati għal 10 snin). Osteonekrosi tax-xedeq tista' sseħħ ukoll wara li twaqqaf it-trattament. Huwa importanti li ttipprova tipprevjeni osteonekrosi tax-xedeq milli tiżviluppa għax tista' tkun kondizzjoni li tuġa' li għandha mnejn tkun diffiċli biex tittratta. Sabiex jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa osteonekrosi tax-xedeq, 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'bisphosphonate (użat biex jittratta jew jipprevjeni disturbi fl-għadam).
- qed tiehu mediċini msejja kortikosteroidi (bħal prednisolone jew dexamethasone).
- għandek kancer.

It-tabib tiegħek jista' jsaqsi tagħmel eżaminazzjoni dentali qabel tibda t-trattament b'Bildyos. 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'Bildyos.

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

Ksur mhux tas-soltu tal-għadma tal-koxxa

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Bildyos

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haċċ dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Huwa speċjalment importanti li tghid lit-tabib tiegħek jekk qed tiġi ttrattat b'mediċina oħra li fiha denosumab.

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

Tqala u treddigh

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

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

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

Jekk qed tredda' waqt trattament b'Bildyos, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Bildyos m'għandu l-ebda influwenza jew influwenza żgħira hafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Bildyos fih sorbitol u polysorbate 20

Din il-medicina fiha 47 mg ta' sorbitol u 0.1 mg ta' polysorbate 20 f'kull mL ta' soluzzjoni. Polysorbates jistghu jikkawżaw reazzjonijiet allergici. Ghid lit-tabib tieghek jekk ghandek xi allergiji maghrufa.

Bildyos fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 60 mg, jigifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif ghandek tuza Bildyos

Id-doża rakkomandata hija kunjett wiehed ta' 60 mg moghti darba kull 6 xhur, bhala injezzjoni wahda taht il-gilda. Bildyos se jigi injettat gol-koxxa, l-addome jew il-parti ta' fuq tad-driegh tieghek. Jekk joghgbok ikkonsulta lit-tabib tieghek dwar id-data ghal injezzjoni potenzjali li jmiss.

Wagt li qed tigi ttrattat b'Bildyos ghandek tiehu wkoll supplimenti ta' kalċju u vitamina D. It-tabib tieghek se jiddiskuti dan mieghek.

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

Thawwadx.

Jekk tinsa tuza Bildyos

Jekk tintnesa doża ta' Bildyos, l-injezzjoni ghandha tinghata malajr kemm jista' jkun. Minn hemm 'il quddiem, l-injezzjonijiet ghandhom jigu skedati kull 6 xhur mid-data tal-ahhar injezzjoni.

Jekk tieqaf tuza Bildyos

Biex tiehu l-ahjar beneficiċju mit-trattament tieghek fit-tnaqqis tar-riskju ta' ksur, huwa importanti li tibqa' tuza Bildyos sakemm jippreskrivihulek it-tabib tieghek. Twaqqafx it-trattament minghajr ma tikkuntattja lit-tabib tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Pazjenti li qed jirċievu Bildyos jistghu jizviluppaw infezzjonijiet tal-gilda (fil-biċċa l-kbira cellulite), b'mod mhux komuni. **Jekk joghgbok ghid lit-tabib tieghek minnufih** jekk tiżviluppa xi wiehed minn dawn is-sintomi waqt li qed tigi ttrattat b'Bildyos: parti minfuha u hamra fil-gilda, l-aktar komuni fil-parti t'isfel tar-riglejn, li tinhass shuna u tuga', u possibilmint b'sintomi ta' deni.

Rament, pazjenti li jkunu qed jirċievu Bildyos jistghu jizviluppaw ugigh fil-halq u/jew xedaq, nefha jew feriti li ma jfixux fil-halq jew xedaq, tnixxija, tnemnim jew sensazzjoni ta' toqla fix-xedaq, jew sinna laxka. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' hsara fl-ghadam tax-xedaq (osteonekrosi). **Ghid lit-tabib u dentist tieghek immedjatament** jekk ikollok dawn is-sintomi waqt li qed tigi ttrattat b'Bildyos jew wara li twaqqaf it-trattament.

Rament, pazjenti li jkunu qed jirċievu Bildyos jista' jkollhom livelli baxxi ta' kalċju fid-demmm (ipokalcimija); livelli baxxi hafna ta' kalċju fid-demmm jistghu jwasslu ghal dhlul l-isptar u jistghu jkunu

wkoll ta' theddida għall-ħajja. Sintomi jinkludu spażmi, kontrazzjonijiet, jew bughawwieġ fil-muskoli tiegħek, u/jew tneħħim jew tingiż fis-swaba' ta' jdej, swaba' ta' riġlejk jew madwar halqek u/jew aċċessjonijiet, konfużjoni, jew telf ta' koxjenza. Jekk xi wieħed minn dawn japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**. Kalċju baxx fid-demm jista' jwassal ukoll għal bidla fir-ritmu tal-qalb imsejha titwil tal-QT li huwa osservat permezz ta' elettrokardjogramma (ECG - *electrocardiogram*).

Ksur mhux tas-soltu tal-ġhadma tal-koxxa jista' jseħh b'mod rari f'pazjenti li jirċievu Bildyos.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġh ġdid jew mhux tas-soltu f'ġenbejk, fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa, jew fil-koxxa peress li dan jista' jkun indikazzjoni bikrija ta' possibiltà ta' ksur tal-ġhadma tal-koxxa.

Reazzjonijiet allergiċi jistgħu jseħhu b'mod rari f'pazjenti li jirċievu Bildyos. Is-sintomi jinkludu neħha fil-wieċ, xufftejn, ilsien, griżmejn jew partijiet oħra tal-ġisem; raxx, ħakk jew horriqija fil-ġilda, tharhir jew diffikultà biex tiehu n-nifs. **Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek** jekk tiżviluppa xi wieħed minn dawn is-sintomi waqt li tkun qed tiġi trtrattat b'Bildyos.

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

- uġiġh fl-ġhadam, ġogi u/jew fil-muskoli li kultant huwa sever,
- uġiġh fid-dirġajn jew fir-riġlejn (uġiġh fl-estremitajiet).

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 tneħħim 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 (alopecja).

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

- deni, rimettar u wġiġh 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 hafna (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, horriqija 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-ġhadam tal-widna.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji 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 taħžen Bıldıys

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.

Aħžen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-frیža.

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

Qabel l-injezzjoni, il-kunjett jista' jithalla barra mill-frigġ biex jilhaq temperatura tal-kamra (sa 25°C). Dan jagħmel l-injezzjoni aktar komda. Ladarba l-kunjett jithalla jilhaq temperatura tal-kamra (sa 25°C), għandu jintuża fi żmien 30 jum.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar 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 Bıldıys

- Is-sustanza attiva hi denosumab. Kull kunjett ta' 1 mL fih 60 mg denosumab (60 mg/mL).
- Is-sustanzi l-oħra huma acetic acid, glacial, sodium hydroxide, sorbitol (E420), polysorbate 20 (E432) u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Bıldıys u l-kontenut tal-pakkett

Bıldıys huwa soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Bıldıys huwa soluzzjoni ċara sa kemxejn opalexxenti, mingħajr kulur sa kemxejn safra. Jista' jkun fih ammonti żgħir hafna ta' partiċelli trasparenti sa bojod.

Kull pakkett fih kunjett wieħed għall-użu ta' darba.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Henlius Europe GmbH

Sternstraße 67

40479 Düsseldorf,

Il-Ġermanja

Manifattur

Cilatus Manufacturing Services Limited

Pembroke House, 28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2,

D02 EK84,

L-Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

България

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Česká republika

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Danmark

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Eesti

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Ελλάδα

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79
dpoc.spain@organon.com

France

Organon France
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

Lietuva

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Luxembourg/Luxemburg

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Magyarország

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Malta

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Nederland

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Norge

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Österreich

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Polska

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Portugal

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Hrvatska

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Ireland

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Ísland

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059
dpoc.italy@organon.com

Κύπρος

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Latvija

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

România

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Slovenija

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Slovenská republika

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Suomi/Finland

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Sverige

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar 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>.

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

- Qabel l-ghoti, is-soluzzjoni ta' Bildyos għandha tiġi spezzjonata viżwalment. Is-soluzzjoni jista' jkun fiha ammonti żgħir ħafna ta' partiċelli ta' proteini trasluċidi sa bojod. Tinjettax is-soluzzjoni jekk hija mdardra jew bidlet il-kulur.
- Thawwadx.
- Biex jiġi evitat uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni, halli l-kunjett jilħaq it-temperatura tal-kamra (sa 25°C) qabel tinjetta u injetta bil-mod.
- Għandu jiġi injettat il-kontenut kollu tal-kunjett.
- Labra ta' ħxuna 27 hija rakkomandata għall-ghoti ta' denosumab.
- Il-kunjett ma għandux jerġa' jittaqqab.

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.