

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

Bomyntra 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett
Bomyntra 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Bomyntra 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett

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

Bomyntra 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 120 mg ta' denosumab f' 1.7 mL ta' soluzzjoni (70 mg/mL).

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

Eċċipjent b'effetti magħruf

Kull 1.7 mL ta' soluzzjoni fihom 79.9 mg sorbitol (E420).

Kull 1.7 mL ta' soluzzjoni fihom 0.17 mg polysorbate 20 (E432).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett (injezzjoni).

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett f'siringa mimlija għal-lest (injezzjoni).

Soluzzjoni ċara, bla kulur għal kemxejn fl-isfar b'pH 5.2 mingħajr frak viżibbli.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Bomyntra għandu jingħata b'responsabbiltà ta' professjonist tal-kura tas-saħħa.

Požoloġija

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

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

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

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

Tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam

Id-doża rakkomandata ta' denosumab hija 120 mg mogħtija bħala injezzjoni waħda taħt il-ġilda darba kull 4 ġimgħat fil-koxxa, fl-addome jew fil-parti ta' fuq tad-driegħ b'dożi addizzjonali ta' 120 mg f'jiem 8 u 15 tat-trattament tal-ewwel xahar ta' terapija. Pazjenti fl-istudju ta' fażi II li kellhom tneħħija kompluta ta' tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam irċevew 6 xhur ta' trattament addizzjonali wara l-kirurġija skont il-protokoll tal-istudju.

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Pazjenti anzjani (età ta' ≥ 65)

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal taħt il-ġilda.

Bomyntra 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett: L-ghoti tal-kunjett 120 mg għandu jsir biss minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

Bomyntra 120 mg soluzzjoni f'siringa mimlija għal-lest: L-ghoti bl-użu tas-siringa mimlija għal-lest ta' 120 mg jista' jsir minn pazjent jew minn persuna li tiegħu hsiebu li tkun għet imħarrġa f'tekniki tal-injezzjoni minn professjonist tal-kura tas-saħħa. L-ewwel għoti mill-pazjent stess bis-siringa mimlija għal-lest Bomyntra għandu jkun issorveljat minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Ipokalcimija severa u mhux ittrattata (ara sezzjoni 4.4).

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Trasmissibilità

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

Supplimentazzjoni ta' kalċju u vitamina D

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

Ipokalcimija

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

Il-pazjenti għandhom jiġu mhegġa biex jirrappurtaw sintomi li jindikaw ipokalcimija. Jekk isseħħ ipokalcimija waqt li qed jirċievu denosumab, għandhom mnejn jeħtieġu supplimentazzjoni addizzjonali ta' kalċju u monitoraġġ addizzjonali.

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

Indeboliment renali

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

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

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

Il-bidu ta' trattament/kors ta' trattament ġdid għandu jiġi ttardjat f'pazjenti b'leżjonijiet miftuħin fit-tessut artab fil-ħalq li għadhom ma' fiqqux. Eżami dentali b'dentistrija preventiva u valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju individwali huma rakkomandati qabel trattament b'denosumab.

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

- qawwa tal-prodott mediċinali li jinibixxi assorbiment mill-ġdid tal-għadam (riskju oghla għal komposti potenti hafna), mnejn jingħata (riskju oghla għall-ġhoti parenterali) u d-doża kumulattiva ta' terapija għall-assorbiment mill-ġdid tal-għadam.
- kanċer, kondizzjonijiet komorbużi (eż., anemija, disturbi fit-tagħqid tad-demm, infezzjoni), tipjip.
- terapiji mogħtija fl-istess waqt: kortikosteroidi, kimoterapija, inibituri tal-aŋġjoġenesi, radjuterapija għar-ras u l-għonq.
- iġene orali fqira, mard paradentali, dentaturi li ma jehlux sew, mard dentali eżistenti minn qabel, proċeduri dentali invażivi (eż., qluġh ta' sinna).

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

Il-pjan ta' immaniġġjar ta' pazjenti li jiżviluppaw ONJ għandu jiġi stabbilit b'kollaborazzjoni mill-qrib bejn it-tabib li qed jittratta u dentist jew kirurgu tal-ħalq b'esperjenza f'ONJ. Interruzzjoni temporanja ta' trattament b'denosumab 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. Il-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 jkunu qegħdin jirċievu denosumab li jkollhom sintomi fil-widnejn inklużi infezzjonijiet kroniċi tal-widna.

Ksur mhux tipiku tal-wirk

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

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

Iperkalċimija klinikament sinifikanti li tirrikjedi li l-pazjent jiġi rikoverat l-isptar u li hi kkumplikata minhabba korrimient renali akut kienet irrappurtata f'pazjenti trattati b'denosumab b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam ġimghat sa xhur wara t-twaqqif tat-trattament.

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

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

Ohrajn

Pazjenti li qed jiġu trattati b'denosumab m'għandhomx jiġu trattati fl-istess waqt bi prodotti mediċinali ohra li fihom denosumab (għall-indikazzjonijiet ta' osteoporozzi).

Pazjenti li qed jiġu trattati b'denosumab m'għandhomx jiġu trattati fl-istess waqt b'bisphosphonates.

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

Twissijiet dwar l-eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih sorbitol. Għandu jittiehed kont tal-effett addittiv ta' prodotti li fihom sorbitol (jew fructose) mogħtija fl-istess hin kif ukoll it-tehid ta' sorbitol (jew fructose) mad-dieta.

Din il-mediċina fiha 0.17 mg ta' polysorbate 20 f'kull kunjett u siringa mimlija għal-lest li hija ekwivalenti għal 0.10 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

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

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

Treddiġh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-konvenzjoni li ġejja ntuzat għall-klassifikazzjoni tar-reazzjonijiet avversi ibbażata fuq rati ta' inċidenza f'erba' studji kliniċi ta' fażi III, f'żewġ studji kliniċi ta' fażi II u waqt esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara Tabella 1): komuni ħafna ($\geq 1/10$), 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 l-ewwel.

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-ghadam, mijeloma multipla, jew b'tumur tač-čelluli ġganti tal-ghadam

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA	Kategorija tal-frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Neoplażmi beninni, malinni u daww mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Komuni	Tumuri malinn primarju ġdid ¹
Disturbi fis-sistema immunitarja	Rari	Sensittività eċċessiva għall-medicina ¹
	Rari	Reazzjoni anafilattika ¹
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna	Ipokalcimija ^{1, 2}
	Komuni	Ipfosfatimija
	Mhux komuni	Iperkalcimija wara twaqqif tat-trattament f'pazjenti b'tumuri tač-čelluli ġganti tal-ghadam ³
Disturbi respiratorji, toračiči u medjastinali	Komuni hafna	Qtugħ ta' nifs
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	Dijarea
	Komuni	Qlugħ ta' snien
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Għaraq eċċessiv
	Mhux komuni	Eruzzjonijiet Lichenoid minhabba l-medicina ¹
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	Uġiġ muskuluskelettriku ¹
	Komuni	Osteonekrosi tax-xedaq ¹
	Mhux komuni	Ksur mhux tipiku tal-wirk ¹
	Mhux magħrufa	Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġ ^{3,4}

¹ Ara s-sezzjoni Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

² Ara s-sezzjoni Popolazzjonijiet speċjali oħra

³ Ara s-sezzjoni 4.4

⁴ Effett tal-klassi

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ipokalcimija

Fi provi kliniċi dwar prevenzjoni ta' SRE ġiet osservata inċidenza oghla ta' ipokalcimija fost l-individwi ttrattati b'denosumab meta mqabbla ma' zoledronic acid.

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

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

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

F'żewg provi kliniċi ta' fażi II bi grupp wiehed f'pazjenti b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam, ipokalcimija kienet irrappurtata f'5.7% tal-pazjenti. L-ebda wiehed mill-avvenimenti avversi ma kien meqjus b'hal wiehed serju.

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

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

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

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

Fil-fażijiet primarji tat-trattament ta' tliet provi kliniċi ta' fażi III ikkontrollati bl-attiv f'pazjenti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolve l-ghadam, ONJ giet ikkonfermata f'1.8% tal-pazjenti ttrattati b'denosumab (esponiment medjan ta' 12.0-il xhur; firxa: 0.1 - 40.5) u f'1.3% tal-pazjenti ttrattati b'zoledronic acid. Karatteristiċi kliniċi ta' dawn il-każijiet kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament. Fost l-individwi b'ONJ ikkonfermata, il-biċċa l-kbira (81% fiż-żewg gruppi ta' trattament) kellhom passat ta' qluġh ta' snien, iġjene orali hażina, u/jew l-użu ta' apparat dentali. Il-biċċa l-kbira tal-individwi kienu qed jirċievu jew kienu rċeview kimoterapija.

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

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

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

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

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

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva relatati mal-mediċina

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

Ksur mhux tipiku tal-wirk

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

Uġiġħ muskoluskeletriku

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

Tumur malinn primarju ġdid

Fil-fażijiet primarji tat-trattament double-blind ta' erba' provi kliniċi ta' fażi III ikkontrollati bl-attiv f'pazjenti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-ġhadam, tumur malinn primarju ġdid ġie rrapportat f'54/3 691 (1.5%) tal-pazjenti ttrattati b'denosumab (esponiment medjan ta' 13.8-il xahar; firxa: 1.0 - 51.7) u 33/3 688 (0.9%) ta' pazjenti ttrattati b'zoledronic acid (esponiment medjan ta' 12.9-il xahar; firxa: 1.0-50.8).

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

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

Eruzzjonijiet Lichenoid minħabba l-mediċina

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Indeboliment renali

Fi prova klinika ta' pazjenti mingħajr kanċer avvanzat b'indeboliment sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 mL/min) jew li jirċievu d-dijalisi, kien hemm riskju akbar li tiżviluppa ipokalċimija fin-nuqqas ta' supplimentazzjoni tal-kalċju. Ir-riskju li tiżviluppa ipokalċimija waqt it-trattament b'denosumab huwa akbar b'żieda fil-grad ta' indeboliment renali. Fi prova klinika f'pazjenti mingħajr kanċer avvanzat, 19% tal-pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (tneħħija

tal-kreatinina ta' < 30 mL/min) u 63% tal-pazjenti li jirċievu dijalisi żviluppaw ipokalcimija minkejja supplimentazzjoni tal-kalcju.

L-inċidenza globali ta' ipokalcimija klinikament sinifikanti kienet 9%.

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

Effetti farmakodinamiċi

Fi studji kliniċi ta' fażi II f'pazjenti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam, dożaġġ taħt il-gilda (SC - subcutaneous) ta' denosumab mogħti kull 4 ġimgħat (Q4W) jew kull 12-il ġimgħa wassal għal tnaqqis rapidu fil-markaturi tal-assorbiment mill-ġdid tal-għadam (uNTx/Cr, CTx tas-serum), bi tnaqqis medjan ta' madwar 80% għal uNTx/Cr li jseħh fi żmien ġimgħa irrISPettivament mit-terapija ta' bisphosphonate li ngħatat qabel jew mil-livell ta' uNTx/Cr fil-linja bażi. Fi provi

kliniċi ta' fażi III ta' pazjenti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-ghadam, kien miżmum tnaqqis uNTx/Cr medjan ta' madwar 80% matul 49 ġimgha ta' trattament b'denosumab (120 mg kull Q4W).

Immunogeniċità

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

Effikaċja klinika u sigurtà f'pazjenti b'metastasi fl-ghadam minn tumuri solidi

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

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

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

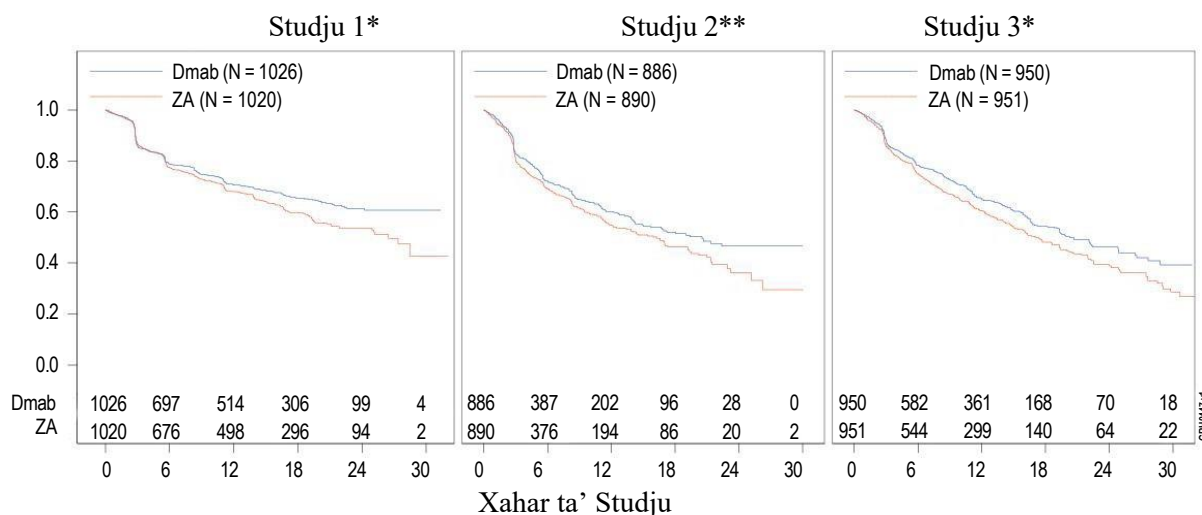
	Studju 1 kanċer tas-sider		Studju 2 tumuri solidi ohra** jew mjeloma multipla		Studju 3 kanċer tal- prostata		Kanċer avvanzat ikkombinat	
	denosum ab	zoledro nic acid	denosum ab	zoledro nic acid	denosum ab	zoledro nic acid	denosum ab	zoledro nic acid
N	1,026	1,020	886	890	950	951	2,862	2,861
L-ewwel SRE								
Żmien medjan (xhur)	NR	26.4	20.6	16.3	20.7	17.1	27.6	19.4
Differenza bħala żmien medjan (xhur)	NA		4.2		3.5		8.2	
HR (CI ta' 95%) / RRR (%)	0.82 (0.71, 0.95) / 18		0.84 (0.71, 0.98) / 16		0.82 (0.71, 0.95) / 18		0.83 (0.76, 0.90) / 17	
Valuri p Mhux ta' inferjorità / Superjorità	< 0.0001 [†] / 0.0101 [†]		0.0007 [†] / 0.0619 [†]		0.0002 [†] / 0.0085 [†]		< 0.0001 / < 0.0001	

	Studju 1 kanċer tas-sider		Studju 2 tumuri solidi ohra** jew mjeloma multipla		Studju 3 kanċer tal- prostata		Kanċer avvanzat ikkombinat	
	denosum ab	zoledro nic acid	denosum ab	zoledro nic acid	denosum ab	zoledro nic acid	denosum ab	zoledro nic acid
N	1,026	1,020	886	890	950	951	2,862	2,861
Proporzjon ta’ individwi (%)	30.7	36.5	31.4	36.3	35.9	40.6	32.6	37.8
L-ewwel SRE u dawk sussegwenti*								
Numru medju/pazj ent	0.46	0.60	0.44	0.49	0.52	0.61	0.48	0.57
Proporzjon tar-rata (CI ta’ 95%) / RRR (%)	0.77 (0.66, 0.89) / 23		0.90 (0.77, 1.04) / 10		0.82 (0.71, 0.94) / 18		0.82 (0.75, 0.89) / 18	
Valur p ta’ superjorità	0.0012 [†]		0.1447 [†]		0.0085 [†]		< 0.0001	
SMR kull Sena	0.45	0.58	0.86	1.04	0.79	0.83	0.69	0.81
N	1,026	1,020	886	890	950	951	2,862	2,861
L-ewwel SRE jew HCM								
Żmien medjan (xhur)	NR	25.2	19.0	14.4	20.3	17.1	26.6	19.4
HR (CI ta’ 95%) / RRR (%)	0.82 (0.70, 0.95) / 18		0.83 (0.71, 0.97) / 17		0.83 (0.72, 0.96) / 17		0.83 (0.76, 0.90) / 17	
Valur p ta’ superjorità	0.0074		0.0215		0.0134		< 0.0001	
L-ewwel radjazzjoni lill-ghadam								
Żmien medjan (xhur)	NR	NR	NR	NR	NR	28.6	NR	33.2
HR (CI ta’ 95%) / RRR (%)	0.74 (0.59, 0.94) / 26		0.78 (0.63, 0.97) / 22		0.78 (0.66, 0.94) / 22		0.77 (0.69, 0.87) / 23	
Valur p ta’ superiorità	0.0121		0.0256		0.0071		< 0.0001	

NR = ma ntlahaqx; NA = mhux disponibbli; HCM = iperkalċimija tat-tumur malinn; SMR = rata ta' morbidità skeletrika; HR = Proporzjon ta' Periklu; RRR = Tnaqqis Relattiv tar-Riskju [†]Valuri p agġustati huma pprezentati għall-istudji 1, 2 u 3 (l-ewwel SRE u punti finali tal-ewwel SRE u ta' dawk sussegwenti); *Jigħbor l-avvenimenti skelettriċi kollha maż-żmien; magħdud in biss avvenimenti li seħħew ≥ 21 ġurnata wara l-avveniment ta' qabel.

** Inkluz NSCLC, kanċer taċ-ċellula renali, kanċer tal-kolorektum, kanċer taċ-ċellula żgħira tal-pulmun, kanċer tal-bużżieqa tal-awrina, kanċer tar-ras u tal-ghonq, kanċer tal-GI/apparat ġenitali u tal-awrina u ohrajn, esklużi kanċer tas-sider u tal-prostata.

Figura 1. Kaplan-Meier plots ta' żmien sal-ewwel SRE waqt l-istudju



Dmab = Denosumab 120 mg Q4W ZA = Zoledronic Acid 4 mg Q4W

N = Numru ta' individwi randomised

* = Statistika sinifikanti għal superjorità; ** = Statistika sinifikanti għal nuqqas ta' inferjorità

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

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

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

Effett fuq l-uġiġh

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

Effikaċja klinika f'pazjenti b'mjeloma multipla

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

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

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

In-numru medjan ta' dozi mogħtija kien ta' 16 għal denosumab u 15 għal zoledronic acid. Ir-riżultati tal-effikaċja minn studju 4 huma ppreżentati fil-figura 2 u fit-tabella 3.

Figura 2. Plot Kaplan-Meier għaż-żmien sal-ewwel SRE waqt l-istudju f'pazjenti b'mijeloma multipla ddijanjożikata reċentement

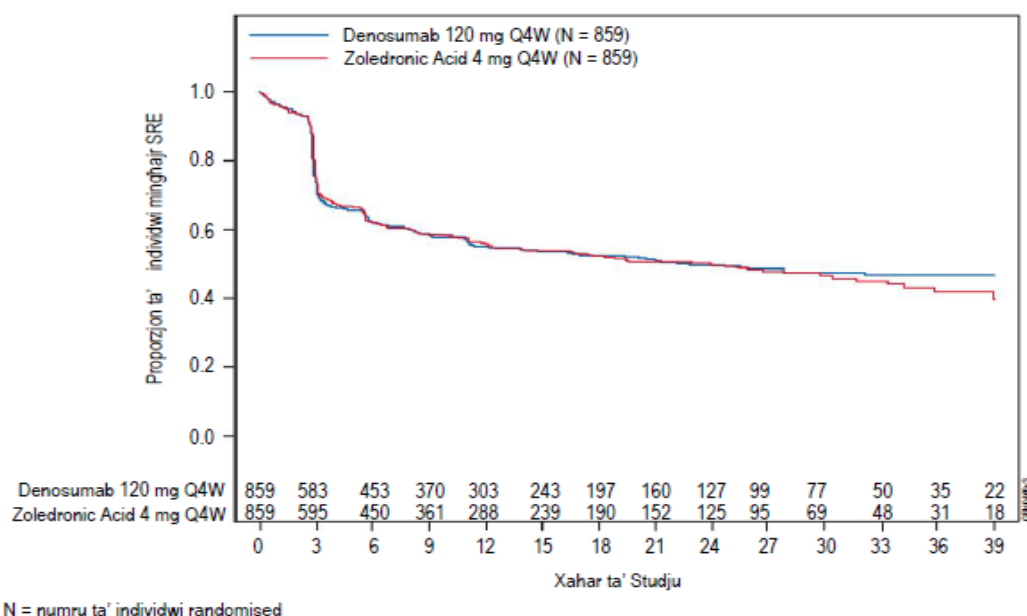


Tabella 3. Riżultati tal-effikaċja għal denosumab meta mqabbel ma' zoledronic acid f'pazjenti b'mijeloma multipla ddijanjożikata reċentement

	denosumab (N = 859)	Zoledronic Acid (N = 859)
L-ewwel SRE		
Numru ta' pazjenti li kellhom SREs (%)	376 (43.8)	383 (44.6)
Żmien medjan għal SRE (xhur)	22.8 (14.7, NE)	23.98 (16.56, 33.31)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.98 (0.85, 1.14)	
L-ewwel SRE u SRE sussegwenti		
Numru medju ta' avvenimenti/pazjent	0.66	0.66
Proporzjon tar-rata (CI ta' 95%)	1.01 (0.89, 1.15)	

	denosumab (N = 859)	Zoledronic Acid (N = 859)
Rata ta' morbożità skeletrika kull sena	0.61	0.62
L-ewwel SRE jew HCM		
Žmien medjan (xhur)	22.14 (14.26, NE)	21.32 (13.86, 29.7)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.98 (0.85, 1.12)	
L-ewwel radjazzjoni għall-ghadam		
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.78 (0.53, 1.14)	
Sopravivenza globali		
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.90 (0.70, 1.16)	

NE = ma jistax jiġi stmat

HCM = iperkalċimija ta' tumur malinn

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

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

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

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

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

Effett fuq l-uġigh

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

Denosumab wera farmakokinetika mhux lineari mad-doża fuq firxa wiesgħa ta' doži, iżda židiet ftit jew wisq proporzjonali mad-doża f'esponiment għal doži ta' 60 mg (jew 1 mg/kg) u oghla. In-nuqqas ta' linearità x'aktarx huwa minhabba rotta ta' eliminazzjoni medjata minn mira saturabbli ta' importanza f'koncentrazzjonijiet baxxi.

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

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

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

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

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 2.7 drabi sa 15-il darba oghla mid-doża

rakkomandata fil-bniedem ma kellhom l-ebda effett fuq il-fiżjoloġija kardjovaskulari, fertilità maskili jew femminili, u ma wasslux għal tossiċità speċifika tal-organi mmirati.

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

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Acetic acid
Sodium acetate trihydrate
Sorbitol (E420)
Polysorbate 20 (E432)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Ladarba jitnehhew mill-frigġ, siringa waħda mimlija għal-lest jew kunjett wiehed jistgħu jinħażnu f'temperaturi ta' mhux aktar minn 25 °C għal perjodu wiehed ta' 30 ġurnata. Is-siringa mimlija għal-lest jew il-kunjett iridu jkunu protetti mid-dawl u jridu jintremew jekk ma jintużawx fi żmien il-perjodu ta' 30 ġurnata.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

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

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

Bomyntra 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett

Soluzzjoni ta' 1.7 mL f'kunjett għall-użu ta' darba (hġieġ tat-tip I) b'tapp (elastomer miksi b'fluoropolymer) u sigill (aluminju) b'għatu flip-off.

Daqsijiet tal-pakkett ta' 1, 3 u 4 kunjetti.

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

Bomyntra 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Soluzzjoni ta' 1.7 mL f'siringa mimlija għal-lest għall-użu ta' darba magħmula minn hġieġ tat-tip I b'labra tal-azzar li ma jissaddadx ta' hxuna 27 magħluqa b'tapp tal-plaġer (elastomer miksi bil-fluoropolymer) u lqugħ rigidu tal-labra. Is-siringa mimlija għal-lest hija mgħammra bi protezzjoni passiva tas-sigurtà tal-labra.

Daqsijiet tal-pakkett ta' 1, 3 u 4 siringi mimlija għal-lest.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immanigġar iehor

- Qabel l-ġhoti, is-soluzzjoni ta' Bomyntra għandha tiġi spezzjonata viżwalment. Is-soluzzjoni ma jridx ikollha frak viżibbli. Tinjettax is-soluzzjoni jekk tkun imdardra jew tkun bidlet il-kulur.
- Thawwadhiex.
- Biex jiġi evitat uġieġ fis-sit tal-injezzjoni, halli l-kunjett jew is-siringa mimlija għal-lest jilhqqu temperatura tal-kamra (sa 25 °C) qabel tinjetta u injetta bil-mod.
- Għandu jiġi injettat il-kontenut kollu tal-kunjett jew tas-siringa mimlija għal-lest.
- Huwa rakkomandat li tintuża labra ta' hxuna 27 għall-ġhoti ta' denosumab f'kunjett.
- Terġax titfa' s-soluzzjoni lura fil-kunjett.

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg von der Hoehe
Il-Ġermanja

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

EU/1/25/1953/01
EU/1/25/1953/02
EU/1/25/1953/03
EU/1/25/1953/04
EU/1/25/1953/05
EU/1/25/1953/06

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI ATTIVAI U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

WuXi Biologics Co., Ltd
108 Meiliang Road, Mashan, Binhu District
Wuxi, Jiangsu 214092
Iċ-Ċina

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

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
L-Awstrija
Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

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

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-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 EFFETTIV 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 għda 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).
- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskju**

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA - KUNJETT****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

BOMYNTRA 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett
denosumab

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

Kunjett wiehed fih 120 mg denosumab f' 1.7 mL ta' soluzzjoni (70 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Acetic acid, sodium acetate trihydrate, sorbitol (E420), polysorbate 20 (E432), ilma
għall-injezzjonijiet.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Kunjett wiehed għall-użu ta' darba
3 kunjetti għall-użu ta' darba
4 kunjetti għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.
Thawdux.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-frیža.

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

10. PREKAWZJONIJIET 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d. Hoehe
Il-Ġermanja

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

EU/1/25/1953/01 1 Kunjett

EU/1/25/1953/02 3 kunjetti

EU/1/25/1953/03 4 kunjetti

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

BOMYNTRA 120 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

120 mg/1.7 mL (70 mg/ml)

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

BOMYNTRA 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
denosumab

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

Siringa waħda mimlija għal-lest fiha 120 mg ta' denosumab f' soluzzjoni ta' 1.7 mL (70 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Acetic acid, sodium acetate trihydrate, sorbitol (E420), polysorbate 20 (E432), ilma
għall-injezzjonijiet.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

Siringa waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba.

3 siringi mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

4 siringi mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu għal taht il-ġilda.

Thawdux.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigg (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

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

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d. Hoehe
Il-Ġermanja

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

EU/1/25/1953/04 **siringa wahda mimlija għal-lest**

EU/1/25/1953/05 3 siringi mimlija għal-lest

EU/1/25/1953/06 4 siringi mimlija għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Bomynta

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

BOMYNTRA 120 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

120 mg/1.7 mL (70 mg/ml)

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Bomyntra 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett denosumab

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Bomyntra u għalxiex jintuża

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Bomyntra

Tużax Bomyntra

- jekk inti allergiku għal denosumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek livell baxx ħafna ta' kalċju fid-demm li ma ġiex ittrattat.
- jekk għandek feriti li għadhom ma fiqwx wara kirurġija dentali jew orali.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tuża Bomynta.

Supplimentazzjoni ta' kalċju u ta' vitamina D

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

Livelli baxxi ta' kalċju fid-demm

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

Problemi fil-Kliwi

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew kellek problemi severi fil-kliwi, insuffiċjenza tal-kliwi jew kellek b'żonn dijaliżi, għax dawn jistgħu jżidu r-riskju tiegħek li jkollok kalċju fid-demm baxx, speċjalment jekk inti ma tiġi supplimenti tal-kalċju.

Problemi f'ħalqek, snien jew xedaq

Effett sekondarju msejjaħ osteonekrosi tax-xedaq (ħsara fl-ghadam fix-xedaq) kien irrappurtat f'pazjenti li rċevew injezzjonijiet ta' Bomynta għall-kondizzjonijiet relatati mal-kanċer. Osteonekrosi tax-xedaq jista' jseħh ukoll wara li jitwaqqaf it-trattament.

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

- Qabel ma tirċievi t-trattament, għid lit-tabib/infermier (professjonist tal-kura tas-saħħa) tiegħek jekk għandek xi problemi f'ħalqek jew snienek. It-tabib tiegħek għandu jittardja l-bidu tat-trattament tiegħek jekk għandek feriti li għadhom ma fiqqu f'ħalqek wara proċeduri dentali jew kirurgija orali. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda eżami tas-snien qabel tibda it-trattament b'Bomynta.
- Waqt it-trattament, għandek iżżomm iġjene orali tajba u tirċievi check-ups dentali b'mod regolari. Jekk tilbes dentaturi għandek tiżgura ruħek li dawn jehlu sew u ma jkunux laxki jew issikkati żżejjed.
- Jekk qed tirċievi trattament dentali jew se tagħmel kirurgija dentali (bħal qluġ ta' snien), għarraff lit-tabib tiegħek dwar it-trattament dentali tiegħek u għid lid-dentist tiegħek li qed tiġi ttrattat b'Bomynta.
- Ikkuntattja lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih jekk ikollok xi problemi fil-ħalq jew snien tiegħek bħal snien laxki, uġiġh jew nefha, feriti li ma jfiqqu jew tnixxija, peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' osteonekrosi tax-xedaq.

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

Ksur mhux tas-soltu tal-ghadma tal-koxxa

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

Livelli għoljin ta' kalċju fid-demm wara t-twaqqif tat-trattament b'Bomyntra

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Bomyntra

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li tista' tikseb mingħajr ricetta. Huwa speċjalment importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiġi ttrattat b':

- mediċina oħra li fiha denosumab
- bisphosphonate

M'għandekx tiehu Bomyntra flimkien ma' mediċini oħra li fihom denosumab jew bisphosphonates.

Tqala u treddigh

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

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

Mhux magħruf jekk Bomyntra jitneħħiex fil-halib tas-sider. Huwa mportanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda'. Wara konsiderazzjoni tal-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju ta' Bomyntra għall-omm, it-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk twaqqafx it-treddigh, jew jekk tiqafx tuża Bomyntra.

Jekk qed tredda' waqt trattament b'Bomyntra, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek. Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Bomyntra m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Bomyntra fih sorbitol

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

Bomyntra fih sodium

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

Bomyntra fih polysorbate 20

Din il-mediċina fiha 0.17 mg ta' polysorbate 20 f'kull kunjett li hija ekwivalenti għal 0.10 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif ghandek tuża Bomynta

Bomynta ghandu jinghata b'responsabbiltà ta' professjonist tal-kura tas-saħħa.

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

Thawdux.

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa xi sintomi minn dawn waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'Bomynta:

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

Jekk jogħġbok għid lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih jekk ikollok xi sintomi minn dawn waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'Bomynta jew wara li twaqqaf it-trattament:

- uġiġħ persistenti fil-ħalq u/jew xedaq, u/jew nefha jew feriti li ma jfiqux fil-ħalq jew xedaq, tnixxija, tnemnim jew sensazzjoni ta' toqila fix-xedaq, jew sinna laxka jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-ghadam tax-xedaq (osteonekrosi).

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

- uġiġħ fl-ghadam, ġogi u/jew fil-muskoli li kultant ikun sever,
- qtugħ ta' nifs,
- dijarea.

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

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

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

- livelli għoljin ta' kalċju fid-demm (iperkalċimija) wara t-twaqqif tat-trattament f'pazjenti b'tumor taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam,
- uġiġħ ġdid jew mhux tas-soltu f'ġenbejk, **fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq** u l-koxxa (groin), jew fil-koxxa (dan jista' jkun indikazzjoni bikrija ta' possibbiltà ta' ksur tal-ghadma tal-koxxa),
- raxx li jista' jseħh fuq il-ġilda jew feriti fil-ħalq (eruzzjonijiet Lichenoid minħabba l-medicina).

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

- reazzjonijiet allergiċi (bħal tharhir jew diffikultà biex tiehu n-nifs; nefha fil-wieċ, fix-xufftejn, fl-ilsien, fil-griżmejn jew f'partijiet oħra tal-ġisem; raxx, ħakk jew horriqija fil-ġilda). F'każijiet rari r-reazzjonijiet allergiċi jistgħu jkunu severi.

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

- kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek uġiġħ fil-widnejn, tnixxija mill-widnejn u/jew infezzjoni fil-widnejn. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-għadam tal-widna.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Bomynta

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.

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-frیża.

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

Il-kunjett jista' jithalla barra mill-friġġ biex jilhaq temperatura tal-kamra (sa 25 °C) qabel l-injezzjoni. Dan jagħmel l-injezzjoni aktar komda. Ladarba l-kunjett jithalla jilhaq it-temperatura tal-kamra (sa 25 °C), irid jintuża fi żmien 30 ġurnata.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Bomynta

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

Kif jidher Bomynta u l-kontenut tal-pakkett

Bomynta huwa soluzzjoni għall-injezzjoni.

Bomynta huwa soluzzjoni ċara, bla kulur sa kemxejn fl-isfar mingħajr frak vizibbli.

Kull pakkett fih kontenitur wieħed, tlieta jew erbgħa għall-użu ta' darba.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg von der Hoehe
Il-Ġermanja

Manifattur

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
L-Awstrija

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

It-taghrif li jmiss qed jinghata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

- Qabel l-ghoti, is-soluzzjoni ta' Bomynta għandha tiġi spezzjonata viżwalment. Is-soluzzjoni ma jridx ikollha fraq viżibbli. Tinjettax is-soluzzjoni jekk tkun imdardra jew tkun bidlet il-kulur.
- **Thawwadhiex.**
- Biex jiġi evitat uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, ħalli l-kunjett jilħaq it-temperatura tal-kamra (sa 25 °C) qabel tinjetta u injetta bil-mod.
- Għandu jiġi injettat il-kontenut kollu tal-kunjett.
- Huwa rakkomandat li tintuża labra ta' ħxuna 27 għall-ghoti ta' denosumab.
- Tergax titfa' s-soluzzjoni lura fil-kunjett.

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Bomyntra 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest denosumab

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Bomyntra u għalxiex jintuża

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Bomyntra

Tużax Bomyntra

- jekk inti allergiku għal denosumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek livell baxx ħafna ta' kalċju fid-demm li ma ġiex ittrattat.
- jekk għandek feriti li għadhom ma fiqwx wara kirurġija dentali jew orali.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tuża Bomynta.

Supplimentazzjoni ta' kalċju u ta' vitamina D

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

Livelli baxxi ta' kalċju fid-demm

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

Problemi fil-Kliwi

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

Problemi f'ħalqek, snien jew xedaq

Effett sekondarju msejjaħ osteonekrosi tax-xedaq (ħsara fl-ghadam fix-xedaq) kien irrappurtat f'pazjenti li rċevew injezzjonijiet ta' Bomynta għall-kondizzjonijiet relatati mal-kanċer. Osteonekrosi tax-xedaq jista' jseħh ukoll wara li jitwaqqaf it-trattament.

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

- Qabel ma tirċievi t-trattament, għid lit-tabib/infermier (professjonist tal-kura tas-saħħa) tiegħek jekk għandek xi problemi f'ħalqek jew snienek. It-tabib tiegħek għandu jittardja l-bidu tat-trattament tiegħek jekk għandek feriti li għadhom ma fiqqu f'ħalqek wara proċeduri dentali jew kirurgija orali. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda eżami tas-snien qabel tibda it-trattament b'Bomynta.
- Waqt it-trattament, għandek iżżomm iġjene orali tajba u tirċievi check-ups dentali b'mod regolari. Jekk tilbes dentaturi għandek tiżgura ruħek li dawn jehlu sew u ma jkunux laxki jew issikkati żżejjed.
- Jekk qed tirċievi trattament dentali jew se tagħmel kirurgija dentali (bħal qluġ ta' snien), għarraf lit-tabib tiegħek dwar it-trattament dentali tiegħek u għid lid-dentist tiegħek li qed tiġi ttrattat b'Bomynta.
- Ikkuntattja lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih jekk ikollok xi problemi fil-ħalq jew snien tiegħek bħal snien laxki, uġiġh jew nefha, feriti li ma jfiqqu jew tnixxija, peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' osteonekrosi tax-xedaq.

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

Ksur mhux tas-soltu tal-ghadma tal-koxxa

Xi persuni kellhom ksur mhux tas-soltu fl-ghadma tal-koxxa waqt li kienu qed jiġu ttrattati b'Bomynta. 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.

Livelli għoljin ta' kalċju fid-demm wara t-twaqqif tat-trattament b'Bomyntra

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Bomyntra

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li tista' tikseb mingħajr riċetta. Huwa speċjalment importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiġi ttrattat b':

- mediċina oħra li fiha denosumab
- bisphosphonate

M'għandekx tiehu Bomyntra flimkien ma' mediċini oħra li fihom denosumab jew bisphosphonates.

Tqala u treddigh

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

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

Mhux magħruf jekk Bomyntra jiġix eliminat fil-halib tas-sider. Huwa mportanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tredde' jew qed tippjana li tredde'. Wara konsiderazzjoni tal-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju ta' Bomyntra għall-omm, it-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk twaqqafx it-treddigh, jew jekk tiqafx tuża Bomyntra.

Jekk qed tredde' waqt trattament b'Bomyntra, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek. Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Bomyntra fih sorbitol

Din il-mediċina fiha 78 mg sorbitol f'kull siringa mimlija għal-lest.

Bomyntra fih sodium

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

Bomyntra fih polysorbate 20

Din il-mediċina fiha 0.17 mg ta' polysorbate 20 f'kull siringa mimlija għal-lest li hija ekwivalenti għal 0.1 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif ghandek tuża Bomynta

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

Id-doża rakkomandata ta' Bomynta hija 120 mg mogħtija darba kull 4 ġimgħat, bħala injezzjoni waħda taħt il-ġilda. Inti tista' tinjetta s-siringa mimlija għal-lest Bomynta f'koxxtok jew f'żaqkek (minbarra 5 cm (2 pulzieri) madwar iż-żokra tiegħek). L-ewwel għoti lilek innifsek bis-siringa mimlija għal-lest Bomynta għandu jkun issorveljat minn professjonist tal-kura tas-saħħa. Jekk xi hadd iehor jagħtik l-injezzjoni, Bomynta jista' jiġi injettat f'koxxtok, f'żaqkek, jew fin-naħa ta' barra tad-driegħ ta' fuq. Inti jew il-persuna li tiegħu hsiebek għandkom tkunu mharrġa fit-tekniki tal-injezzjoni minn professjonist tal-kura tas-saħħa. Jekk qed tiġi ttrattat għal tumor taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam, inti se tirċievi doża addizzjonali ġimgħa u ġimagħtejn wara l-ewwel doża.

Thawdux.

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa xi sintomi minn dawn waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'Bomynta:

- spażmi, kontrazzjonijiet, bughawwieġ fil-muskoli tiegħek, tnefnim jew tingiż fis-swaba' ta' idejk jew ta' saqajk jew madwar haqkek u/jew aċċessjonijiet, konfużjoni jew telf ta' koxjenza. Dawn jistgħu jkunu sinjali li għandek livelli baxxi ta' kalċju fid-demm. Kalċju baxx fid-demm jista' jwassal ukoll għal bidla fil-ritmu tal-qalb imsejha titwil tal-QT, li huwa osservat permezz ta' elettrokardjogramma (ECG).

Jekk jogħġbok għid lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih jekk ikollok xi sintomi minn dawn waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'Bomynta jew wara li twaqqaf it-trattament:

- uġiġħ persistenti fil-halq u/jew xedaq, u/jew nefha jew feriti li ma jfiqux fil-halq jew xedaq, tnixxija, tnefnim jew sensazzjoni ta' toqfa fix-xedaq, jew sinna laxka jistgħu jkunu sinjali ta' hsara fl-ghadam tax-xedaq (osteonekrosi).

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

- uġiġħ fl-ghadam, ġogi u/jew fil-muskoli li kultant ikun sever,
- qtugħ ta' nifs,
- dijarea.

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

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

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

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

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

- reazzjonijiet allergiċi (bħal tharhir jew diffikultà biex tiehu n-nifs; nefha fil-wieċ, fix-xufftejn, fl-ilsien, fil-griżmejn jew f'partijiet oħra tal-ġisem; raxx, ħakk jew horriqija fil-ġilda). F'każijiet rari r-reazzjonijiet allergiċi jistghu jkunu severi.

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 jistghu jkunu sinjali ta' ħsara fl-għadam tal-widna.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Bomynta

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.

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

Tagħmlux fil-frیža.

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

Is-siringa mimlija għal-lest tista' tithalla barra mill-frigġ biex tilhaq temperatura tal-kamra (sa 25°C) qabel l-injezzjoni. Dan jagħmel l-injezzjoni aktar komda. Ladarba s-siringa mimlija għal-lest tiegħek tithalla tilhaq it-temperatura tal-kamra (sa 25°C), trid tintuża fi żmien 30 ġurnata.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Bomynta

- Is-sustanza attiva hi denosumab. Kull siringa mimlija għal-lest fiha 120 mg ta' denosumab f'1.7 ml ta' soluzzjoni (jikkorrispondu għal 70 mg/ml).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma acetic acid, sodium acetate trihydrate, sorbitol (E420), polysorbate 20 (E432), u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Bomynta u l-kontenut tal-pakkett

Bomynta huwa soluzzjoni għall-injezzjoni.

Bomynta huwa soluzzjoni ċara, bla kulur sa kemxejn fl-isfar mingħajr frak vizibbli.

Kull pakkett fih kontenitur wiehed, tlieta jew erbgħa għall-użu ta' darba.
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d. Hoehe
Il-Ġermanja

Manifattur

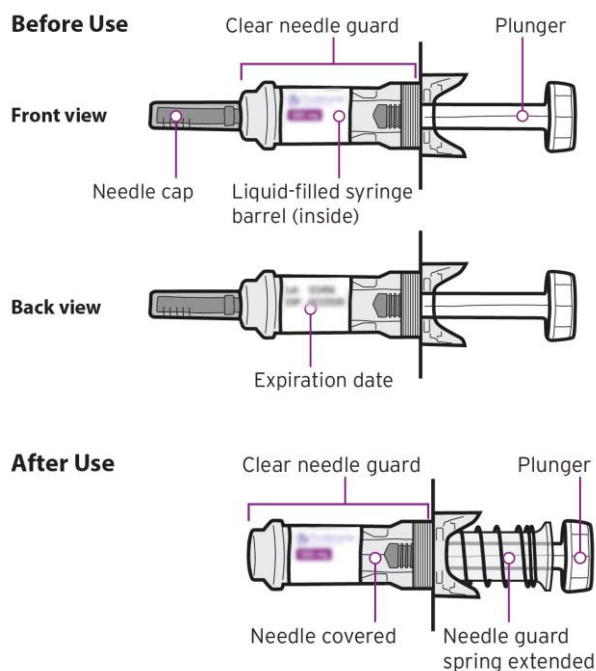
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
L-Awstrija

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

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

7. Istruzzjonijiet għall-użu

Gwida għall-partijiet:



Qabel ma tuża Bomynta siringa mimlija għal-lest li għandha protezzjoni awtomatika tal-labura, aqra din l-informazzjoni importanti:

- Huwa importanti li ma tippruvax tinjetta lilek innifsek jekk ma rċevejtx taħrig mit-tabib jew mill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.
- Bomynta jingħata bħala injezzjoni fit-tessut ta' taħt il-ġilda (injezzjoni taħt il-ġilda).
- **Tnehhix** l-għatu griż tal-labura mis-siringa mimlija għal-lest qabel ma tkun lest biex tinjetta.
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk il-kartuna jkollha l-ħsara jew is-sigill ikun miksur.
- **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** timbotta l-bastun tal-plaġer tas-siringa mimlija għal-lest qabel l-injezzjoni.
- **Thawwad** is-siringa mimlija għal-lest.
- **Importanti:** Żomm is-siringa mimlija għal-lest fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Kif taħzen Bomynta siringa mimlija għal-lest

- Aħżen Bomynta fi friġġ f'temperatura ta' bejn 2 °C u 8 °C fil-kartuna oriġinali. **Tagħmlux** fil-friza.
- Qabel ma tagħti l-injezzjoni, Bomynta jista' jithalla jilhaq it-temperatura tal-kamra sa 25 °C fil-kontenitur oriġinali. Dan jiehu 15 sa 30 minuta. **Issaħħanx** Bomynta b'xi mod ieħor.
- Wara li Bomynta jinhareġ mill-friġġ, dan irid jintuża fi żmien **30 ġurnata**. Jekk ma jintużax fi żmien 30 ġurnata, Bomynta għandu jintrema.
- **Tużax** Bomynta wara d-data ta' skadenza stampata fuq it-tikketta.
- Ipproteġi Bomynta mid-dawl dirett u mis-sħana.

Ċempel lit-tabib jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet.

Pass 1: Ipprepara l-materjali

1.1. Iġbor il-provvisti

Fuq wiċċ nadif u mdawwal sew li ser taħdem fuqu, iġbor il-provvisti meħtieġa għall-injezzjoni tiegħek (ara **Figura A**):

- . imsielaħ (wipes) bl-alkoħol
- . biċċa tajjara jew garża
- . stikka
- . kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta (ara **Pass 4 Armi s-siringa mimlija għal-lest tiegħek**)



Figura A

1.2. Stenna 15 sa 30 minuta biex is-siringa mimlija għal-lest tilhaq it-temperatura tal-kamra

Ohroġ il-kartuna mill-frigġ (ara **Figura B**) u poġġiha fuq wiċċ ċatt.

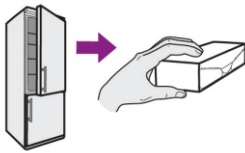


Figura B

Halliha tishon sat-temperatura tal-kamra għal 15 sa 30 minuta (ara **Figura C**)

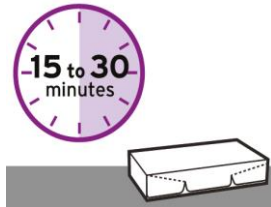


Figura C

Tippruvax issaħħan is-siringa mimlija għal-lest billi tuża sors ta' shana bħal ilma jaħraq jew microwave.

Thallix is-siringa mimlija għal-lest esposta għal dawl tax-xemx dirett.

Thawwadx is-siringa mimlija għal-lest

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

1.3. Aħsel idejk

Aħsel idejk sew bis-sapun u bl-ilma u xxottahom b'xugaman nadif (ara **Figura D**).



Figura D

1.4. Nehhi s-siringa mimlija għal-lest minn ġot-trej

Poġġi żewġt iswaba' fuq kull naħa, fin-nofs tal-protezzjoni trasparenti tal-labra. Iġbed is-siringa mimlija għal-lest dritt 'il fuq u 'l barra mit-trej (ara **Figura E**).

Taqbadx il-plaġer.

Taqbadx l-ġhatu tal-labra.

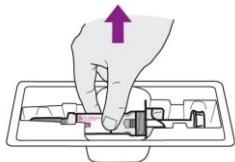


Figura E

1.5. Spezzjona s-siringa mimlija għal-lest u l-mediċina

Iċċekkja s-siringa mimlija għal-lest biex tiżgura li:

- L-isem fuq it-tikketta jgħid Bomynta (ara **Figura F**).
- Id-data ta' skadenza fuq it-tikketta m'għaddietx.
- Is-siringa mimlija għal-lest mhix imxaqqa jew miksura.

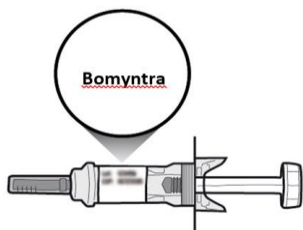


Figura F

Iċċekkja l-likwidu biex tara jekk hemmx xi frak jew bidla fil-kulur (ara **Figura G**).

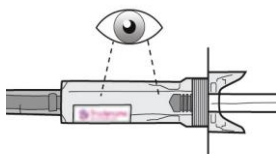


Figura G

Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk:

- L-isem fuq it-tikketta mhux Bomynta.
- Id-data ta' skadenza fuq it-tikketta għaddiet.
- Kwalunkwe parti tidher imxaqqa jew miksura.
- L-ġhatu tal-labra huwa nieqes jew mhux imqabbad sewwa.
- Il-mediċina hija mdardra jew fiha l-frak. Din trid tkun soluzzjoni ċara, bla kulur sa kemxejn fl-isfar.

F'kull każ, uża siringa mimlija għal-lest ġdida u ċempel lit-tabib jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Pass 2: Ipprepara biex tinjetta

2.1. Aghżel sit tal-injezzjoni

Tista' tinjetta (ara **Figura H**):

- ġol-parti ta' fuq tal-koxox
- ġoż-żaqq, ħlief għaż-żona ta' 5 cm madwar iż-żokra
- ġol-parti ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jekk qed tinjetta go xi hadd ieħor)

Tinjettax go żoni fejn il-ġilda tuġa', hija mbengħla, ħamra, jew iebsa.

Evita li tinjetta go żoni li fihom cikatriċi jew stretch marks

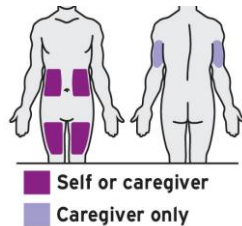


Figura H

2.2. Naddaf is-sit tal-injezzjoni

Naddaf is-sit tal-injezzjoni bi mselħa bl-alkoħol (ara **Figura I**).

Ħalli l-ġilda tiegħek tinxef waħedha.

Tonfoħx fuq is-sit tal-injezzjoni u tmissux wara li tnaddfu.

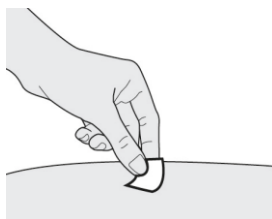


Figura I

2.3. Nehħi l-ġhatu tal-labra

B'attenzjoni iġbed l-ġhatu tal-labra dritt 'il barra u 'l bogħod minn ġismek (ara **Figura J**). Jista' jkollok bżonn tagħmel is-saħħa biex tneħħi l-ġhatu tal-labra.

Tneħħix l-ġhatu tal-labra mis-siringa mimlija għal-lest jekk m'intix lest biex tinjetta.

Iżzommx is-siringa mimlija għal-lest mill-bastun tal-plaġer.

Iddawwarx u tghawwiġx l-ġhatu tal-labra.

Armi l-ġhatu tal-labra fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta (ara **Pass 4 Armi s-siringa mimlija għal-lest tiegħek**).

Tergax tpoġġi l-ġhatu tal-labra fuq is-siringa mimlija għal-lest.

Tmissx il-labra u tħallihiex tmiss xi wiċċ ieħor wara li tneħħi l-ġhatu tal-labra.

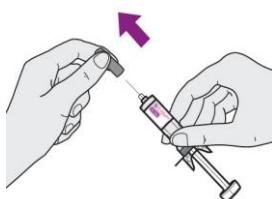


Figura J

Pass 3: Injetta l-medicina

3.1. Oqros il-ġilda

Oqros is-sit tal-injezzjoni tiegħek biex toħloq wiċċ sod (ara **Figura K**).

Nota: Huwa importanti li żżomm il-ġilda maqrusa waqt l-injezzjoni.

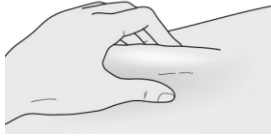


Figura K

3.2. Dahhal il-labra

Dahhal il-labra malajr dritt ġol-ġilda maqrusa f'angolu ta' 45 sa 90 grad (ara **Figura L**).

Tinjettax go muskolu jew kanal tad-demm.

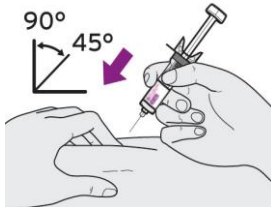


Figura L

3.3. Injetta

Imbotta l-plaġer bil-mod u bi pressjoni kostanti (ara **Figura M**) sakemm ma tkunx tista' tagħfas aktar u tkun injettajt il-likwidu kollu taħt il-ġilda (ara **Figura N**). Tista' tisma' jew thoss "klikk".



Figura M



Figura N

Tnehhix is-siringa mimlija għal-lest minn mal-ġilda.

3.4. Erhi l-plaġer

Erhi l-plaġer bil-mod u halli l-labra toħroġ minn ġol-ġilda fl-istess angolu li ddaħhlet. Il-protezzjoni trasparenti tal-labra ser tgħatti l-labra b'mod sigur (ara **Figura O**).

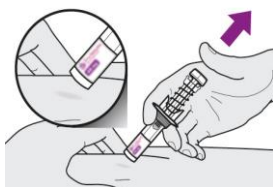


Figura O

Tergax tpoġġi l-ġhatu tal-labra fuq il-labra.

3.5. Ittratta s-sit tal-injezzjoni

Jekk hemm xi demm jew likwidu fis-sit tal-injezzjoni, aghfas biċċa tajjara jew garża bil-galbu fuq il-ġilda (ara **Figura P**).

Tista' tuża stikka jekk hemm bżonn.

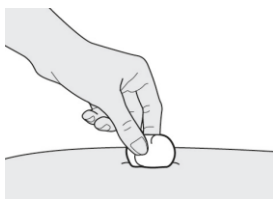


Figura P

Toghroxx is-sit tal-injezzjoni.

Pass 4: Armi s-siringa mimlija għal-lest tiegħek

4.1. Armi

Poġġi s-siringa mimlija għal-lest użata tiegħek u l-ġhatu tal-labra go kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta eżatt wara l-użu (ara **Figura Q**).

Il-mediċini għandhom jintremew kif jitolbu l-liġijiet lokali. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadx għandek bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

Tergax tuża s-siringa mimlija għal-lest.

Tarmix siringi użati mal-iskart domestiku tiegħek.

Tirriċiklax il-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta użat tiegħek.



Figura Q

Żomm Bomynta siringi mimlija għal-lest, il-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta u l-mediċini kollha fejn ma jidhrux u ma jintlahqux mit-tfal.