

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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'effett magħruf

Din il-mediċina fiha 47 mg ta' sorbitol f' kull mL ta' soluzzjoni.

Din il-mediċina fiha 0.1 mg ta' polysorbate 20 f' kull mL ta' soluzzjoni.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

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

Soluzzjoni ċara, bla kulur sa kemxejn safra b' pH 5.2.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

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

L-aħjar tul ta' żmien ta' trattament totali kontra l-assorbiment mill-ġdid għall-osteoporozzi (inklużi kemm denosumab kif ukoll bisphosphonates) ġiex determinat. Il-ħtieġa ta' trattament kontinwu għandha tiġi evalwata mill-ġdid perġodikament abbażi tal-benefiċċji u r-riskji potenzjali ta' denosumab fuq bażi tal-pazjent individwali, speċjalment wara 5 snin jew aktar ta' użu (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani (età ta' ≥ 65)

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani.

Indeboliment tal-kliwi

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

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

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu taħt il-ġilda.

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Ipokalċimija (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

Supplimentazzjoni ta' Kalċju u vitamina D

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

Prekawzjonijiet għall-użu

Ipokalċimija

Huwa importanti li jiġu identifikati pazjenti b'riskju ta' ipokalċimija. Ipokalċimija għandha tiġi kkoreġuta permezz ta' teħid adegwat ta' kalċju u vitamina D qabel tinbeda t-terapija. Sorveljanza klinika tal-livelli tal-kalċju hija rakkomandata qabel kull doża u, f'pazjenti predisposti għall-ipokalċimija fi żmien ġimagħtejn wara d-doża tal-bidu. Jekk xi pazjent ikollu sintomi li jissuġġerixxu ipokalċimija waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.8 għal sintomi) il-livelli tal-kalċju għandhom jitkeġju. Il-pazjenti għandhom ikunu mhegġa jirrappurtaw sintomi li jindikaw ipokalċimija. Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienet irrappurtata ipokalċimija sintomatika severa (inklużi każijiet fatali) (ara sezzjoni 4.8), bil-biċċa l-kbira tal-każijiet isehhu fl-ewwel ġimgħat mill-bidu tat-terapija, iżda din tista' ssehh aktar tard.

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

Indeboliment renali

Pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina < 30 mL/min) jew li jirċievu d-dijalisi huma f'riskju akbar li jiżviluppaw ipokalċimija. Ir-riskji li jiżviluppaw ipokalċimija flimkien ma' židiet fl-ormon tal-paratirojde jiżdied b'żieda fil-grad ta' indeboliment renali. Teħid adegwat ta' kalċju, vitamina D u l-monitoraġġ regolari tal-kalċju huma speċjalment importanti f'dawn il-pazjenti, ara hawn fuq.

Infezzjonijiet fil-ġilda

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

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

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

Il-bidu tat-trattament/kors ta' trattament ġdid għandu jiġi ttardjat f'pazjenti b'leżjonijiet li ma jfiqux u miftuħa tat-tessut l-artab fil-halq. F'pazjenti b'fatturi ta' riskju fl-istess waqt huwa rakkomandat eżami tas-snien b'dentistrija preventiva u valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju individwali qabel trattament b'denosumab.

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

- qawwa tal-prodott mediċinali li jinibbixxi assorbiment mill-ġdid tal-għadam (riskju oghla għal komposti potenti ħafna), ir-rotta tal-ġhoti (riskju oghla għal ġhoti parenterali) u d-doża kumulattiva ta' terapija għall-assorbiment mill-ġdid tal-għadam.
- kanċer, kondizzjonijiet komorbużi (eż., anemija, tagħqid tad-demm, infezzjoni), tipjip.
- terapiji konkomitanti: kortikosteroidi, kimoterapija, inibituri tal-aņġjoġenesi, radjuterapija għar-ras u l-għonq.
- iġene orali fqira, mard perġodontali, dentaturi mwahlin ħażin, storja ta' mard tas-snien, proċeduri dentali invażivi (eż., qluġh ta' sinna).

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

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

Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smigh

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

Ksur mhux tipiku tal-wirk

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

Trattament fit-tul kontra l-assorbiment mill-ġdid

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

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

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

Iperkalċemija f'pazjenti pedjatriċi

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

Twissijiet dwar l-eċċipjenti

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

Din il-mediċina fiha 0.1 mg ta' polysorbate 20 f'kull mL ta' soluzzjoni. 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 60 mg, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *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 jhorgu tqal li mhux qed jużaw kontraċezzjoni. In-nisa għandhom jingħataw parir biex ma jhorgux 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 hekk kif it-tqala tavanza, bl-akbar ammont ittrasferit matul it-tielet trimestru.

Treddigh

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

Fertilità

M'hemmx *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

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

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

Il-konvenzjoni li ġejja ntuzat għall-klassifikazzjoni tar-reazzjonijiet avversi (ara tabella 1): komuni (hafna ($\geq 1/10$), 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 hafna ($< 1/10\,000$) 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 jitnizzlu l-ewwel.

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

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

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

² Ara s-sezzjoni 4.4.

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ipokalcimija

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

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

Infezzjonijiet fil-ġilda

Fi provi kliniċi ta' fażi III ikkontrollati bil-plaċebo, l-inċidenza globali ta' infezzjonijiet fil-ġilda kienet simili fil-gruppi tal-plaċebo u fil-gruppi ta' denosumab: f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi (plaċebo [1.2%, 50 minn 4,041] kontra denosumab [1.5%, 59 minn 4,050]); f'irġiel b'osteoporozzi (plaċebo [0.8%, 1 minn 120] kontra denosumab [0%, 0 minn 120]); f'pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-prostata li kienu qed jirċievu asportazzjoni tal-ormoni (plaċebo [1.7%, 14 minn 845] kontra denosumab [1.4%, 12 minn 860]). Infezzjonijiet fil-ġilda li wasslu għal dħul fl-isptar kienu rrapportati f'0.1% (3 minn 4,041) ta' nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi li kienu qed jirċievu plaċebo kontra 0.4% (16 minn 4,050) ta' nisa li kienu qed jirċievu denosumab.

Dawn il-każijiet fil-biċċa l-kbira kienu ċellulite. Infezzjonijiet fil-ġilda rrapportati bħala reazzjonijiet avversi serji kienu simili fil-gruppi ta' plaċebo (0.6%, 5 minn 845) u l-gruppi ta' denosumab (0.6%, 5 minn 860) fl-istudji dwar kanċer tas-sider u tal-prostata.

Osteonekrosi tax-xedaq

ONJ kienet irrappurtata b'mod rari, f'16-il pazjent, fi provi kliniċi f'osteoporozzi u f'pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-prostata li qed jirċievu asportazzjoni tal-ormoni inkluż total ta' 23,148 pazjent (ara sezzjoni 4.4).

Tlettax minn dawn il-każijiet ta' ONJ seħħew f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi matul l-estensjoni tal-prova klinika ta' fażi III wara trattament b'denosumab sa 10 snin. L-inċidenza ta' ONJ kienet ta' 0.04% wara 3 snin, 0.06% wara 5 snin u 0.44% wara 10 snin ta' trattament b'denosumab. Ir-riskju ta' ONJ żdied mat-tul ta' esponiment għal denosumab.

Ksur mhux tipiku tal-wirk

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

Divertikulite

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

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva relatati mal-mediċina

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

Ugħigh muskoluskeletriku

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

Eruzzjonijiet Lichenoid minħabba l-mediċina

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

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Popolazzjoni pedjatrika

Denosumab m'għandux jintuża f'pazjenti pedjatriċi (età ta' < 18). Għet irrapportata iperkalċemija serja (ara sezzjoni 5.1). Xi każijiet ta' provi kliniċi kienu kkomplikati minn ħsara akuta fil-kliwi.

Indeboliment renali

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

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

Immunogenicità

Antikorpi kontra denosumab jistghu 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'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi

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

Effetti fuq ksur vertebrali

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

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

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

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

Effett fuq ksur tal-ġenbejn

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

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

Effett fuq kull ksur kliniku

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

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

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

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

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

¹ Jinkludi ksur vertebrali kliniku u ksur mhux vertebrali.

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

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

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

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

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

Effett fuq id-densità tal-minerali fl-ghadam

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

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

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

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

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà f'irġiel b'osteoporozzi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ġew studjati żewġ subpopolazzjonijiet: dawk li komplew il-glukokortikoidj (≥ 7.5 mg prednisolone kuljum jew l-ekwivalenti tiegħu għal ≥ 3 xhur qabel ir-registrazzjoni għall-istudju; $n = 505$) u dawk li bdew il-glukokortikoidj (≥ 7.5 mg prednisolone kuljum jew l-ekwivalenti tiegħu < 3 xhur qabel ir-registrazzjoni għall-istudju; $n = 290$). Il-pazjenti ġew randomizzati (1:1) biex jirċievu jew denosumab 60 mg taħt il-ġilda darba kull 6 xhur jew risedronate orali 5 mg darba kuljum (kontroll attiv) għal sentejn. Il-pazjenti rċevew supplimenti kuljum ta' kalċju (tal-inqas 1 000 mg) u vitamina D (tal-inqas 800 IU).

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

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

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

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

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti taħt il-ġilda ta' doża ta' 1.0 mg/kg, li tqarreb id-doża approvata ta' 60 mg, l-esponiment ibbażat fuq l-AUC kien ta' 78% kif imqabbel ma' għoti fil-vini fl-istess livell ta' doża. Għal doża taħt il-ġilda ta' 60 mg, il-konċentrazzjonijiet massimi ta' denosumab fis-serum (C_{max}) ta' 6 mcg/mL (firxa 1-17 mcg/mL) sehhew fi żmien għaxart ijiem (firxa 2-28 ġurnata).

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

Ma kienet osservata l-ebda akkumulazzjoni jew bidla fil-farmakokinetika ta' denosumab maż-żmien wara doži multipli ta' 60 mg mogħtija taħt il-ġilda darba kull 6 xhur. Il-farmakokinetika ta' denosumab ma kinitx affettwata mill-formazzjoni ta' antikorpi li jehlu ma' denosumab u kienet simili fl-irġiel u fin-nisa.

L-età (28-87 sena), ir-razza u l-istat tal-marda (massa tal-għadam baxxa jew osteoporozzi; kanċer tal-prostata jew tas-sider) ma jidherx li jaffettwaw il-farmakokinetika ta' denosumab b'mod sinifikanti.

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Fi studju ta' fażi 3 fil-pazjenti pedjatriċi b'osteogenesi imperfecta (N = 153), il-konċentrazzjonijiet massimi ta' denosumab fis-serum ġew osservati biss f'jum 10 fil-gruppi kollha tal-età. Għad-dożaġġ

kull 3 xhur u kull 6 xhur, il-konċentrazzjonijiet minimi medji ta' denosumab fis-serum kienu osservati li kienu oghla għat-tfal b'età ta' 11 sa 17-il sena, filwaqt li t-tfal b'età ta' sentejn sa 6 snin kellhom l-aktar konċentrazzjonijiet minimi medji baxxi.

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

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

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

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

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

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

Fi studju ieħor fuq xadini cynomolgus li ngħataw denosumab matul it-tqala kollha f'esponimenti tal-AUC 119-il darba oghla mid-doża tal-bniedem (60 mg kull 6 xhur), kien hemm zieda fil-frieħ imwielda mejta u fil-mortalità wara t-twelid; tkabbir mhux normali tal-għadam li rriżulta f'għadam aktar debboli, ematopoesi mnaqqa, 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 kienet osservata mineralizzazzjoni minima sa moderata f'tessuti multipli (relazzjoni mat-trattament mhux ċerta). Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' ħsara għall-omm qabel il-ħlas; effetti avversi fuq l-omm seħhew b'mod mhux frekwenti waqt il-ħlas. Żvilupp tal-glandola mammarja fl-omm kien normali.

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

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

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

normali. Għalhekk, trattament b'denosumab jista' jtellf it-tkabbir tal-ghadam fi tfal bi pjanci tat-tkabbir miftuħa u jista' jtellf il-hruġ 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.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Siringa mimlija għal-lest tista' tinħażen f'temperaturi ta' mhux aktar minn 25 °C għal perjodu wieħed ta' 30 ġurnata. Is-siringa mimlija għal-lest trid tkun protetta mid-dawl, u trid tintrema jekk ma tintużax fi żmien perjodu ta' 30 ġurnata.

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

Soluzzjoni ta' 1 mL f'siringa mimlija għal-lest għall-użu ta' darba magħmula minn ħġieġ tat-tip I b'labra tal-azzar li ma jissaddadx ta' ħxuna 29 magħluqa b'tapp tal-planger (elastomeru miksi bil-fluoropolymer) u lqugħ riġidu tal-labra. Is-siringa mimlija għal-lest hija mġammra bi protezzjoni passiva tas-sigurtà tal-labra.

Daqs tal-pakkett ta' siringa waħda mimlija għal-lest (ħġieġ) bi protezzjoni tal-labra.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

- Qabel l-ġhoti, is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata. Tinjettax is-soluzzjoni jekk fiha xi frak, hija mdardra jew bidlet il-kulur.
- Thawwadx.
- Biex jiġi evitat uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni, ħalli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq temperatura tal-kamra (sa 25 °C) qabel tinjetta u injetta bil-mod.
- Injetta l-kontenut kollu tas-siringa mimlija għal-lest.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-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/1/25/1954/01

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

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

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

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

Siringa waħda mimlija għal-lest fiha 60 mg denosumab (60 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 f' siringa mimlija għal-lest
Siringa waħda 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.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).
Tagħmlux fil-frیża.
Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

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/1/25/1954/01 siringa wahda mimlija għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL BRAILLE

Conexxence

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Conexxence 60 mg injezzjoni
denosumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

60 mg/ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Conexxence u għalxiex jintuża

X'inhu Conexxence u kif jahdem

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

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

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

Għalxiex jintuża Conexxence

Conexxence jintuża biex jittratta:

- osteoporozzi f'nisa wara l-menopawsa u irġiel li għandhom riskju miżjud ta' ksur (għadam miksuri) biex inaqqas ir-riskju ta' ksur fis-sinsla tad-dahar, ksur mhux fis-sinsla tad-dahar u ksur fil-ġenbejn.

- telf ta' għadam ikkawżat minn tnaqqis fil-livell tal-ormoni (testosterone) ikkawżat minn kirurġija jew trattament b'mediċini f'pazjenti b'kanċer tal-prostata.
- telf ta' għadam ikkawżat minn trattament fit-tul bi glukokortikoidi f'pazjenti li għandhom riskju miżjud ta' ksur.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Conexxence

Tużax Conexxence

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispjazzar tiegħek qabel tuża Conexxence.

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

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

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

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

Problemi f'ħalqek, snien jew xedeq

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

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

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

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

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

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

Ksur mhux tas-soltu tal-għadma tal-koxxa

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Conexxence

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

M'għandekx tuża Conexxence flimkien ma' mediċina oħra li fiha denosumab.

Tqala u treddigh

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

Jekk toħroġ tqila waqt trattament b'Conexxence jew wara inqas minn 5 xhur wara li twaqqaf it-trattament b'Conexxence, jekk jogħġbok għarraf lit-2 tabib tiegħek.

Mhux magħruf jekk Conexxence jitneħhiex fil-halib tas-sider. Huwa importanti 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' Conexxence għall-omm, it-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk twaqqafx it-treddigh, jew jekk tiqafx tuża Conexxence.

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Conexxence fih sorbitol

Din il-mediċina fiha 47 mg ta' sorbitol f'kull ml ta' soluzzjoni.

Conexxence fih sodium

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

Conexxence fih polysorbate 20

Din il-medicina fiha 0.1 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 għandek tuża Conexxence

Id-doża rakkomandata hija siringa waħda mimlija għal-lest ta' 60 mg mogħtija darba kull 6 xhur, bħala injezzjoni waħda taħt il-ġilda. L-aħjar postijiet li tinjetta huma n-naħa ta' fuq ta' kuxxtejk u l-addome. Il-persuna li tiegħu hsiebek tista' tuża wkoll il-parti ta' barra tad-driegħ tiegħek. Jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek dwar id-data għal injezzjoni potenzjali li jmiss.

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

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

Thawwadx.

Jekk tinsa tuża Conexxence

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

Jekk tieqaf tuża Conexxence

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

Rarament, pazjenti li jkunu qed jirċievu Conexxence jista' jkollhom livelli baxxi ta' kalċju fid-demm (ipokalcimija). Sintomi jinkludu spażmi, kontrazzjonijiet, jew bughawwieġ fil-muskoli tiegħek, u/jew tnefnim jew tingiż fis-swaba ta' idejk, swaba ta' riġlejk jew madwar haqek u/jew aċċessjonijiet, konfużjoni, jew telf ta' koxjenza. Jekk xi wiehed minn dawn japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek immedjatement**. Kalċju baxx fid-demm jista' jwassal ukoll għal bidla fir-ritmu tal-qalb imsejha titwil tal-QT li huwa osservat permezz ta' elettrokardjogramma (ECG - electrocardiogram).

Ksur mhux tas-soltu tal-għadma tal-koxxa jista' jsehh b'mod rari f'pazjenti li jirċievu Conexxence. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek** jekk ikollok uġiġh għdid jew mhux tas-soltu f'ġenbejk, fl-irqiq ta' bejn iż-żaq u l-koxxa, jew fil-koxxa peress li dan jista' jkun indikazzjoni bikrija ta' possibiltà ta' ksur tal-għadma tal-koxxa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar 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 Conexxence

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

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

Ahżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-frیża.

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Connextence

- Is-sustanza attiva hi denosumab. Kull siringa mimlija għal-lest ta' 1 ml fiha 60 mg denosumab (60 mg/ml).
- Is-sustanzi l-oħra huma acetic acid, sodium acetate trihydrate, sorbitol (E420), polysorbate 20 (E432), u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Connextence u l-kontenut tal-pakkett

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-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

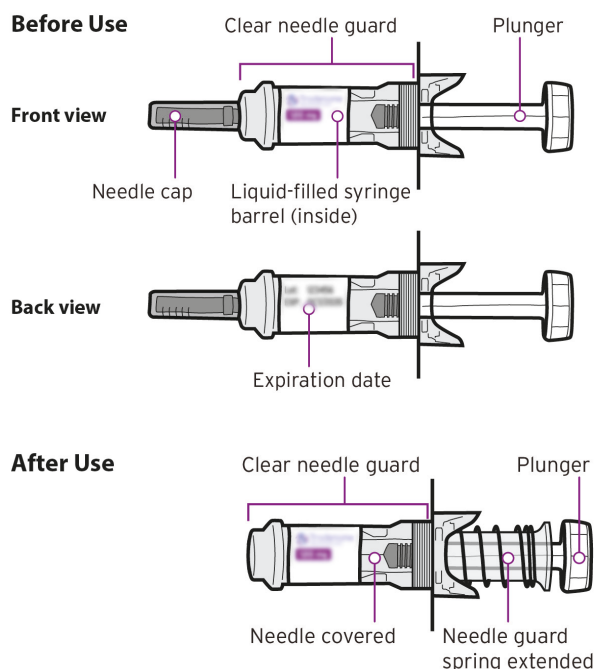
Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

7. Istruzzjonijiet għall-użu

Gwida għall-partijiet:



Qabel ma tuża Conexxence siringa mimlija għal-lest li għandha protezzjoni awtomatika tal-labra, 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.
- Conexxence jingħata bħala injezzjoni fit-tessut ta' taħt il-ġilda (injezzjoni taħt il-ġilda).
- **Tnehhix** l-għatu griż tal-labra mis-siringa mimlija għal-lest qabel ma tkun lest biex tinjetta.
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk il-kartuna jkollha l-hsara jew is-sigill ikun miksut.
- **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-planger 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 Conexxence siringa mimlija għal-lest

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

- . 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**)

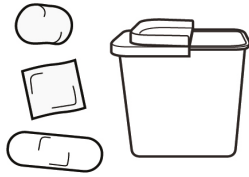


Figura A

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

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

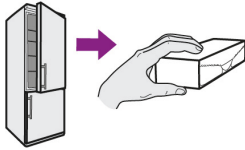


Figura B

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

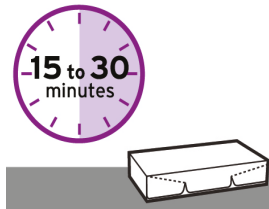


Figura C

Tippruvax issaħħan is-siringa mimlija għal-lest billi tuża sors ta' shana bħal ilma jahraq 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 tintlaħaqx 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.

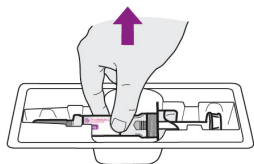


Figura E

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

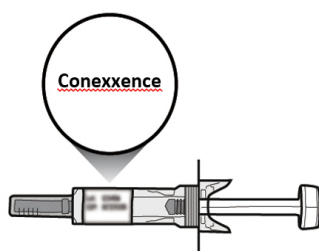


Figura F

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

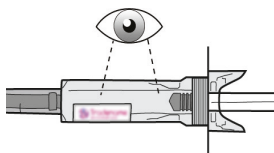


Figura G

Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk:

- L-isem fuq it-tikketta mhuwiex Conexxence.
 - 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 safranja.
- 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. Aghzel sit tal-injezzjoni

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

- ġol-parti ta' fuq tal-koxox
- ġoż-żaqq, ħlief għaž-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 mbengla, ħamra, jew iebsa.

Evita li tinjetta go żoni li fihom ċikatriċi jew stretch marks

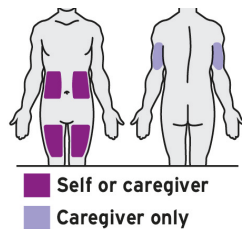


Figura H

2.2. Naddaf is-sit tal-injezzjoni

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

Ħalli l-ġilda tiegħek tinxef waħedha.

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

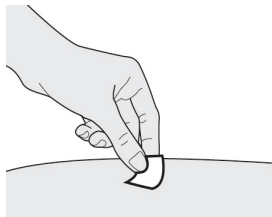


Figura I

2.3. Nehhi 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 tneħhi l-ġhatu tal-labra.

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

Iżżommx 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 tpogġi l-ġhatu tal-labra fuq is-siringa mimlija għal-lest.

Tmissx il-labra u thallihix tmiss xi wiċċ ieħor wara li tneħhi l-ġhatu tal-labra.

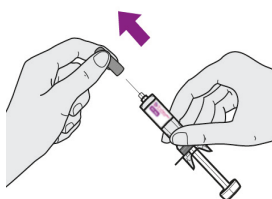


Figura J

Pass 3: Injetta l-mediċina

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.

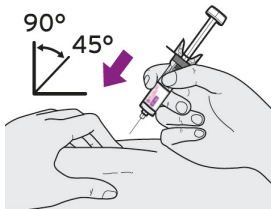


Figura L

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**).

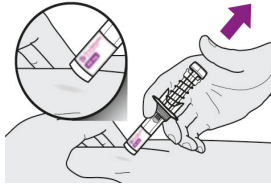


Figura O

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.

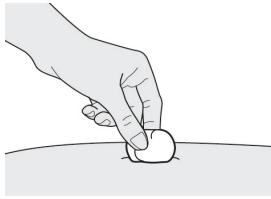


Figura P

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-ispizjar 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.

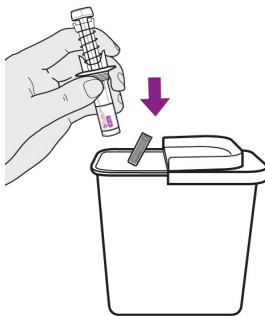


Figura Q

Zomm Connexence 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.