

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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Denbrayce 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 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'effett magħruf

Kull kunjett fih 78 mg sorbitol (E 420) u 0.17 mg polysorbate 20 (E 432).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

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

4. 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 skelettru 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

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

Pożoloġija

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

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

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

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

Tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam

Id-doża rakkomandata ta' Denbrayce 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'doži 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-ghadam irċewew 6 xhur ta' trattament addizzjonali wara l-kirurgija skont il-protokoll tal-istudju.

Pazjenti b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam għandhom jiġu valutati 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-kalcju, 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 għadhom 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-ghadam.

Denbrayce 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-ghadam (ara sezzjoni 4.4).

Trattament ta' adolexxenti bi skelettru matur b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam 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-ghadam u man-nuqqas ta' ħruġ tas-snien, 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.

Id-Denbrayce 120 mg/1.7 mL soluzzjoni f'kunjett għall-użu ta' darba:

L-ġhoti tal-kunjett 120 mg/1.7 mL għandu jsir biss 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 prekawżjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

Supplimentazzjoni ta' kalċju u vitamina D

Supplimentazzjoni b'kalċju u vitamina D huwa meħtieġ fil-pazjenti kollha sakemm ma tkunx preżenti 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 mhegga biex jirrappurtaw sintomi li jindikaw ipokalcimija. Jekk isseħħ ipokalcimija waqt li qed tirċievi denosumab, għandhom mnejn ikunu meħtieġa 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 li għadhom ma' fiqix tat-tessut l-artab fil-ħalq. Eżami dentali b'dentistrija preventiva u stima tal-benefiċċju u r-riskju individwali huma rakkomandati qabel trattament b'denosumab.

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

- qawwa tal-prodott mediċinali li jinibixxi assorbiment mill-ġdid tal-għadam (riskju oghla għal komposti potenti hafna), mnejn jingħata (riskju oghla għall-ghoti parenterali) u d-doża kumulattiva ta' terapija għall-assorbiment mill-ġdid tal-għadam.
- kanċer, kondizzjonijiet ko-morbużi (eż. anemija, disturbi fit-tagħqid tad-demem, infezzjoni), tipjip.
- terapiji mogħtija fl-istess waqt: kortikosteroidi, kimoterapija, inibituri tal-aġjoġenesi, radjoterapija 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 mhegga biex iżommu iġene orali tajba, jirċievu eżaminazzjonijiet dentali b'mod regolari, u jirrapportaw immedjatement kwalunkwe sintomi orali bħal snien jiċċaqalqu, uġiġh jew nefha jew feriti li ma jfiqux jew li jnixxu matul it-trattament b'denosumab. Waqt it-trattament, proċeduri dentali invażivi għandhom isiru biss wara konsiderazzjoni bir-reqqa u jiġu evitati qrib ta' għoti ta' denosumab.

Il-pjan ta' immanigġjar ta' 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 ta' trattament ta' denosumab għandu jiġi kkunsidrat 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 inkluzi 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' jsehh bi trawma żgħira jew bl-ebda trawma fir-reġjuni *subtrochanteric* u *diaphyseal* tal-wirk. Sejbiet radjografici 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. 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' stima tal-benefiċċju u r-riskju individwali. Waqt trattament b'denosumab, il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jirrapportaw uġiġh ġdid jew mhux tas-soltu fil-koxxa, ġenbejn, jew fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq. Pazjenti li jkollhom dawn is-sintomi għandhom jiġu evalwati għall-ksur mhux komplut tal-wirk.

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

Iperkalċimija klinikament sinifikanti li tirrikjedi li l-pazjent jiġi rikoverat l-isptar u kkomprikata minn korrimment renali akut kienet irrappurtata f'pazjenti ttrattati b'denosumab b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam 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 perjodika tal-kalċju tas-serum u evalwa mill-ġdid ir-rekwiżiti tas-supplimentazzjoni ta' kalċju u ta' vitamina D tal-pazjent (ara sezzjoni 4.8).

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 waqqfu t-trattament.

Ohrajn

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

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

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

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 0.17 mg ta' polysorbate 20 (E 432) f'kull kunjett. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. F'dan il-kuntest, pazjenti b'allergiji magħrufa għandhom jiġu kkunsidrati.

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-teħid ta' sorbitol (jew fructose) mad-dieta.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 120 mg, jiġifieri essenzjalment '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'pazjenti li qabel kienu qed jirċievu bisphosphonates. Ma kien hemm l-ebda tibdil klinikament rilevanti fil-konċentrazzjoni l-aktar baxxa fis-serum u fil-farmakodinamiċi ta' denosumab (N-telopeptide fl-awrina aġġustata għall-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 joħorġu tqal li mhux qed jużaw kontraċezzjoni. In-nisa għandhom jingħataw parir biex ma joħorġux tqal waqt u għal mill-inqas 5 xhur wara t-trattament b'denosumab. Kwalunkwe effetti ta' denosumab x'aktarx ikunu akbar waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala peress li antikorpi monoklonali huma trasportati mill-plaċenta b'mod lineari kif it-tqala tavvanza, bl-akbar ammont trasferit matul it-tielet trimestru.

Treddigh

Mhux magħruf jekk denosumab jiġi 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-treddigh wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Għandha tittiehed deċiżjoni jekk twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-terapija b'Denbrayce, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh 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-animali 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

Denbrayce 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-ġħoti 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-kalċju tas-serum ġeneralment kien immanigġjat b'mod xieraq permezz ta' supplimentazzjoni ta' kalċju u vitamina D. L-aktar reazzjoni avversa komuni b'denosumab hija uġiġħ muskoluskeletriku. 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' incidenza 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 taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA	Kategorija tal-frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Neoplażmi beninni, malinni u daww mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)	Komuni	Tumur malinn primarju ġdid ¹
Disturbi fis-sistema immuni	Rari	Sensittività eċċessiva għall-medicina ¹
	Rari	Reazzjoni anafilattika ¹
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Ipokalcimija ^{1,2}
	Komuni	Ipfosfatimija
	Mhux komuni	Iperkalcimija wara twaqqif tat-trattament f'pazjenti b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam ³
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Komuni ħafna	Qtugħ ta' nifs
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dijarea
	Komuni	Qlugħ ta' snien
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Għaraq eċċessiv
	Mhux komuni	Eruzzjonijiet Lichenoid minħabba l-medicina ¹
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Uġiġ muskolu-skelettriku 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 pazjenti ttrattati b'denosumab meta mqabbla ma' zoledronic acid.

L-oghla inċidenza ta' ipokalcimija kienet osservata fi prova ta' fażi III f'pazjenti b'mijeloma 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'żewġ provi kliniċi ta' fażi II bi grupp wiehed f'pazjenti b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam, ipokalċimija 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 ipokalċimija sintomatika severa (inklużi każijiet fatali), bil-biċċa l-kbira tal-każijiet isseħħu fl-ewwel ġimgħat mill-bidu tat-terapija. Eżempji ta' manifestazzjonijiet kliniċi ta' ipokalċimija sintomatika severa inkludew titwil tal-intervall QT, tetanja, aċċessjonijiet u stat mentali mibdul (inkluż koma) (ara sezzjoni 4.4). Sintomi ta' ipokalċimija fi studji kliniċi inkludew parasteżija jew ebusija fil-muskoli, kontrazzjonijiet, spażmi u bugħawwieġ fil-muskoli.

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

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

Fi provi kliniċi dwar prevenzjoni ta' SRE kienet osservata inċidenza oġġla ta' ONJ fost pazjenti 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 jinvolvu l-ghadam, ONJ ġiet 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 il-pazjenti b'ONJ ikkonfermata, il-biċċa l-kbira (81% fiż-żewġ gruppi ta' trattament) kellhom passat ta' qluġh ta' snien, iġjene orali hażina, u/jew l-użu ta' apparat dentali. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu qed jirċievu jew kienu rċeview kimoterapija.

Il-provi f'pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-prostata nkludew faži ta' estensjoni ta' trattament b'denosumab (esponiment globali medjan ta' 14.9 xhur; firxa: 0.1 - 67.2). ONJ ġiet ikkonfermata f'6.9% tal-pazjenti b'kanċer tas-sider u kanċer tal-prostata matul il-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-ħin medjan fil-prova inkluż il-fażi ta' segwitu għas-sigurtà kien ta' 60.9 xhur (firxa: 0 – 112.6). L-inċidenza globali aġġustata għal sena ta' pazjent ta' ONJ ikkonfermata kienet ta' 1.5 kull 100 sena ta' pazjent (0.2 kull 100 sena ta' pazjent matul l-ewwel sena ta' trattament, 1.5 fit-tieni sena, 1.8 fit-tielet sena, 2.1 fir-raba' sena, 1.4 fil-ħames sena, u ta' 2.2 wara dan). Iż-żmien medjan sa ONJ kien 41 xahar (firxa: 11 - 96).

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

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva relatati mal-medicina

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

Ksur mhux tipiku tal-wirk

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

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

Ugħigh muskolu-skelettriku

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, ugħigh muskolu-skelettriku, inklużi każijiet severi, kien irrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab. Fi provi kliniċi, ugħigh muskolu-skelettriku kien komuni ħafna kemm fil-gruppi ta' trattament ta' denosumab kif ukoll f'dawk ta' zoledronic acid. Ugħigh muskolu-skelettriku 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, tumor malinn primarju ġdid ġie rrappurtat 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.

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

Eruzzjonijiet Lichenoid minħabba l-medicina

Eruzzjonijiet Lichenoid minħabba l-medicina (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-ghadam. 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 pedjatriki (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Indeboliment renali

Fi studju kliniku ta' pazjenti mingħajr kanċer avanzat 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 studju kliniku f'pazjenti mingħajr kanċer avanzat, 19% tal-pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 mL/min) u 63% tal-pazjenti li jirċievu dijalisi żviluppaw ipokalċimija minkejja supplimentazzjoni tal-kalċju. L-inċidenza globali ta' ipokalċimija klinikament sinifikanti kienet 9%.

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu 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-ghadam - Mediċini oħra li għandhom effett fuq l-istruttura u l-mineralizzazzjoni tal-ghadam, Kodiċi ATC: M05BX04

Denbrayce 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 tinħall. RANKL huwa essenzjali għall-formazzjoni, funzjoni u sopravivenza tal-osteoklasti, it-tip ta' ċellula unika responsabbli għall-assorbiment mill-ġdid tal-ghadam. Żieda fl-attività tal-osteoklasti, stimolata minn RANKL, hija medjatur ewlieni tad-distruzzjoni tal-ghadam fil-marda metastatika tal-ghadam 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-ghadam u d-distruzzjoni tal-ghadam indotta mill-kanċer.

Tumuri taċ-ċelluli ġganti tal-ġhadam huma kkaratterizzati minn ċelluli stromali neoplastiċi li jesprimu l-ligand RANK u ċelluli ġganti simili għall-osteoklasti li jesprimu RANK. F'pazjenti b'tumuri taċ-ċelluli ġganti tal-ġhadam, 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-tumuri tinbidel ma' ġhadam ġdid, mhux proliferattiv, differenzjat, u minsuġ b'mod dens.

Effetti farmakodinamiċi

Fi studji kliniċi ta' fażi II f'pazjenti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-ġhadam, dożaġġ taħt il-ġilda (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-ġhadam (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 nġhatat 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-ġhadam, kien miżmum tnaqqis uNTx/Cr medjan ta' madwar 80% matul 49 ġimgħa ta' trattament b'denosumab (120 mg kull Q4W).

Immunogeniċità

Jistgħu jiżviluppaw antikorpi kontra denosumab waqt it-trattament b'denosumab. Ma ġiet osservata l-ebda korrelazzjoni apparenti tal-iżvilupp tal-antikorpi mal-farmakokinetika, rispons kliniku jew avveniment avvers.

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' 120 mg denosumab SC kull 4 ġimgħat jew 4 mg zoledronic acid (doża agġustata għal tnaqqis fil-funzjoni renali) IV kull 4 ġimgħat kienu mqabbla fi tliet studji randomised, double-blind u kkontrollati bl-attiv, f'pazjenti li qatt ma ħadu bisphosphonate IV b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-ġhadam: adulti b'kanċer tas-sider (studju 1), tumuri solidi oħra jew mjeloma multipla (studju 2), u kanċer tal-prostata reżistenti għal tneħħija tal-androġeni (studju 3). F'dawn il-provi kliniċi kkontrollati bl-attiv, is-sigurtà ġiet evalwata f'5,931 pazjent. Pazjenti b'passat ta' ONJ jew osteomjelite tax-xedaq, kondizzjoni dentali jew tax-xedaq attiva li teħtieġ kirurġija orali, kirurġija dentali/orali mhux imfejqa, jew kwalunkwe proċedura dentali invażiva ppjanata, ma kinux eliġibbli biex jiġu inklużi f'dawn l-istudji. Il-punti finali primarji u sekondarji evalwaw l-okkorrenza ta' avveniment skelettriku relatat (SREs - *skeletal related events*) wiehed jew aktar. Fi studji li wrew is-superjorità ta' denosumab għal zoledronic acid, il-pazjenti kienu offriti denosumab open-label f'fażi ta' estensjoni tat-trattament ta' sentejn speċifikata minn qabel. SRE kien definit bħala kwalunkwe wiehed minn dawn li ġejjin: ksur patoloġiku (vertebrali jew mhux vertebrali), terapija ta' radjazzjoni għall-ġhadam (inkluż l-użu ta' radjuisotopi), kirurġija fl-ġhadam, 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-ġhadam minn tumuri solidi (ara tabella 2).

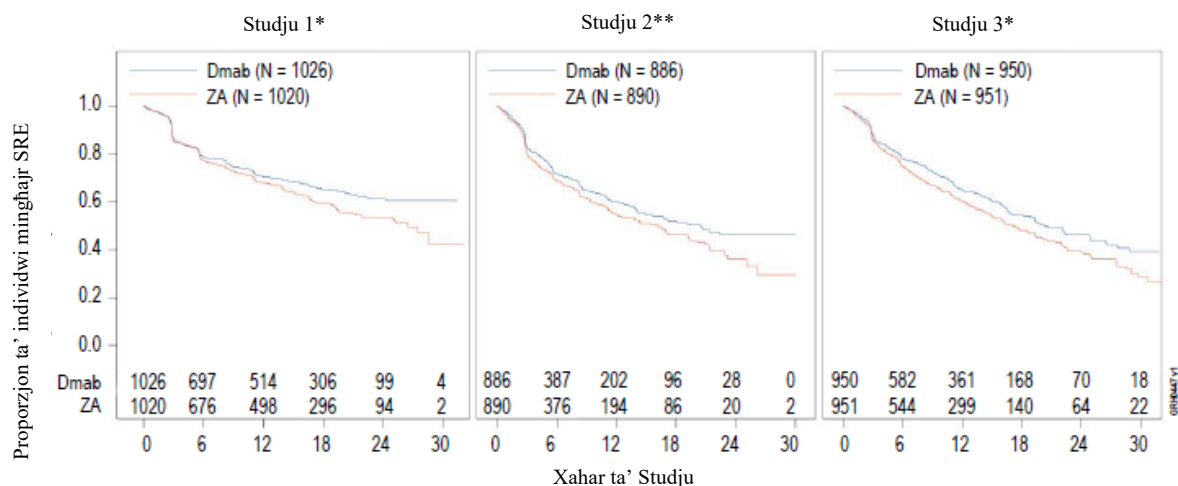
Tabella 2. Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam

	Studju 1 kanċer tas-sider		Studju 2 tumuri solidi ohra** jew mjeloma multipla		Studju 3 kanċer tal-prostata		Kanċer avvanzat ikkombinat	
	denosum ab	zoledronic acid	denosum ab	zoledronic acid	denosum ab	zoledronic acid	denosum ab	zoledronic acid
N	1,026	1,020	886	890	950	951	2,862	2,861
L-ewwel SRE								
Žmien medjan (xhur)	NR	26.4	20.6	16.3	20.7	17.1	27.6	19.4
Differenza bħala žmien medjan (xhur)	NA		4.2		3.5		8.2	
N	1,026	1,020	886	890	950	951	2,862	2,861
HR (CI ta' 95%) / RRR (%)	0.82 (0.71, 0.95) / 18		0.84 (0.71, 0.98) / 16		0.82 (0.71, 0.95) / 18		0.83 (0.76, 0.90) / 17	
Valuri p Mhux ta' inferjorità / Superjorità	< 0.0001 [†] / 0.0101 [†]		0.0007 [†] / 0.0619 [†]		0.0002 [†] / 0.0085 [†]		< 0.0001 / < 0.0001	
Proporzjon ta' pazjenti (%)	30.7	36.5	31.4	36.3	35.9	40.6	32.6	37.8
L-ewwel SRE u dawk sussegwenti*								
Numru medju/pazjent	0.46	0.60	0.44	0.49	0.52	0.61	0.48	0.57
Proporzjon tar-rata (CI ta' 95%) / RRR (%)	0.77 (0.66, 0.89) / 23		0.90 (0.77, 1.04) / 10		0.82 (0.71, 0.94) / 18		0.82 (0.75, 0.89) / 18	
Valur p ta' superjorità	0.0012 [†]		0.1447 [†]		0.0085 [†]		< 0.0001	
SMR kull Sena	0.45	0.58	0.86	1.04	0.79	0.83	0.69	0.81
L-ewwel SRE jew HCM								
Žmien 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								
Žmien 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 ppreżentati għall-istudji 1, 2 u 3 (l-ewwel SRE u punti finali tal-ewwel SRE u ta' dawk sussegwenti); *Jigbor l-avvenimenti skelettriċi kollha maż-żmien; magħdud in biss avvenimenti li sehhew ≥ 21 ġurnata wara l-avveniment ta' qabel.

** Inkluz NSCLC, kanċer taċ-ċellula renali, kanċer tal-kolorektum, kanċer taċ-ċellula żgħira tal-pulmun, kanċer tal-bużżeġa 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.

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



Dmab = Denosumab 120 mg Q4W

ZA = Zoledronic Acid 4 mg Q4W

N = Numru ta' individwi randomised

*= 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 anti-neoplastiċi. 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-uġiġ

Iż-żmien biex jiġi l-uġiġ (jiġifieri tnaqqis ta' ≥ 2 punti mil-linja bażi fil-punteġġ tal-aġar uġiġ 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-uġiġ (punteġġ tal-aġar uġiġ ta' > 4 punti) f'pazjenti b'uġiġ hafif jew bl-ebda uġiġ 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 ddiġanjostikata reċentement, studju 4.

F'dan l-istudju, 1,718-il pazjent b'mjeloma multipla b'tal-anqas leżjoni waħda fl-għadam kienu randomised biex jirċievu 120 mg denosumab taht il-ġilda kull 4 ġimgħat (Q4W) jew 4 mg zoledronic acid fil-vini (IV - intravenously) kull 4 ġimgħat (aġġustati għad-doża għal funzjoni renali). Il-kejl tar-

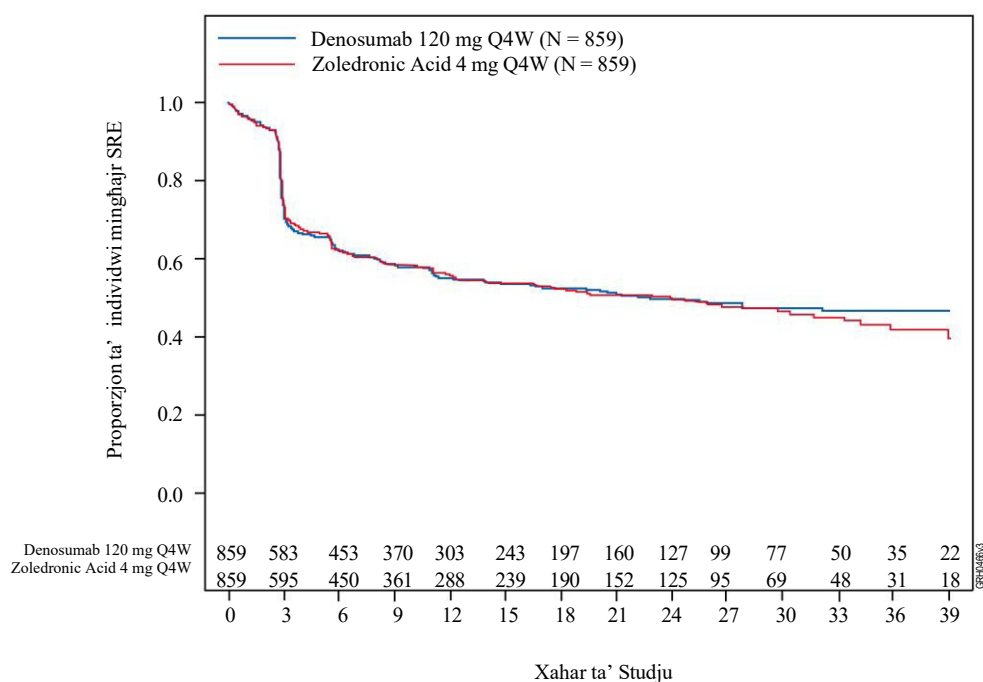
riżultat primarju kien dimostrazzjoni ta' nuqqas ta' inferjorità taż-żmien għall-ewwel avveniment relatat mal-ghadam (SRE - *skeletal related event*) waqt l-istudju meta mqabbel ma' zoledronic acid. Kejl ta' riżultati sekondarji kien jinkludi superjorità ta' żmien għall-ewwel SRE, superjorità ta' żmien 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-ghadam (inkluż l-użu ta' radjuisotopi), kirurġija fl-ghadam, jew kompressjoni tan-nerv li jghaddi 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 (terapija ġodda jinkludu bortezomib, lenalidomide, jew thalidomide) fit-terapija tal-ewwel għazla, u 60.7% tal-pazjenti kellhom SRE preċedenti. In-numru ta' pazjenti tul iż-żewġ gruppi tal-istudju b'ISS stadju I, stadju II, u stadju III fid-dijanjozi kien 32.4%, 38.2% u 29.3%, rispettivament.

In-numru medjan ta' doži mogħtija kien ta' 16 għal denosumab u 15 għal zoledronic acid.

Ir-riżultati tal-effikaċja minn studju 4 huma pprezentati 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 ddijanjożtikata reċentement



N = numru ta' individwi randomised

Tabella 3. Riżultati tal-effikaċja għal denosumab meta mqabbla ma' zoledronic acid f'pazjenti b'mijeloma multipla ddijanjożtikata 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)	
Rata ta' morbożità skeletrika kull sena	0.61	0.62

	Denosumab (N = 859)	Zoledronic Acid (N = 859)
L-ewwel SRE jew HCM		
Żmien medjan (xhur)	22.14 (14.26, NE)	21.32 (13.86, 29.7)
Proporzjon ta’ periklu (CI ta’ 95%)	0.98 (0.85, 1.12)	
L-ewwel radjazzjoni għall-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 = iperkalcimija ta' tumur malinn

Effikaċja klinika u sigurtà f'adulti u adolexxenti bi skelettu 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 (studju 5 u 6) li rreġistraw 554 pazjent b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam li ma setax jitneħħa jew li għalihom kirurgija tkun assoċjata ma' morbidità severa u studju ta' fażi IV prospettiv, multicentriku u open-label (studju 7) li pprova segwitu għas-sigurtà fit-tul għall-pazjenti li temmew l-istudju 6. Il-Pazjenti rċevew 120 mg denosumab taħt il-ġilda kull 4 ġimgħat b'doża għolja tal-bidu (*loading dose*) ta' 120 mg f'jiem 8 u 15. Pazjenti li waqqfu denosumab mbagħad dahlu fil-fażi ta' segwitu għas-sigurtà għal minimu ta' 60 xahar. Trattament mill-ġdid b'denosumab waqt is-segwitu għas-sigurtà kien permess għal pazjenti 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 jitneħħa jew rikorrenti. Il-kejl tar-riżultat ewlieni tal-prova kien rata ta' rispons, definita jew bħala mill-inqas eliminazzjoni ta' 90% ta' ċelluli ġganti relattiva għal-linja bażi (jew eliminazzjoni kompleta ta' ċelluli ġganti f'każijiet fejn iċ-ċelluli ġganti jirrappreżentaw < 5% taċ-ċelluli tat-tumur), jew nuqqas ta' progressjoni tal-leżjoni mmirata permezz ta' kejl 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 skelettu 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 ko-orti: ko-ort 1 inkluda pazjenti b'marda li ma tistax titneħħa permezz ta' kirurgija (eż. leżjonijiet sakrali, spinali jew multipli, inkludha metastazi pulmonari); ko-ort 2 inkluda pazjenti b'marda li tista' titneħħa permezz ta' kirurgija li l-kirurgija ppjanata tagħhom kienet assoċjata ma' morbidità severa (eż. resezzjoni tal-ġogi, amputazzjoni tar-riglejn, jew emipelvektomija); ko-ort 3 inkluda pazjenti li qabel kienu pparteċipaw fi studju 5 u komplew f'dan l-istudju. L-ghan primarju kien li jiġi evalwat il-profil ta' sigurtà ta' denosumab fpazjenti 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 ko-ort 1 u proporzjon ta' pazjenti mingħajr kwalunkwe kirurgija f'xahar 6 għal ko-ort 2.

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

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

Effett fuq l-uġigh

Fl-analizi finali, f'ko-orti 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 puntegg tal-aġħar uġigh ta' ≥ 2 fil-linja bażi) fi żmien ġimgha ta' trattament, u għal $\geq 50\%$ f'ġimgha 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-għadam f'pazjenti b'metastasi fl-għadam u sottogruppi tal-popolazzjoni pedjatrika taħt l-età ta' 12-il sena fit-trattament ta' tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

F'pazjenti b'kanċer avanzat, li rċevew dożi multipli ta' 120 mg kull 4 ġimghat 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'pazjenti b'mijeloma multipla li rċevew 120 mg kull 4 ġimghat, livelli minimi medjana varjaw b'inqas minn 8% bejn xhur 6 u 12. F'pazjenti b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam li rċevew 120 mg kull 4 ġimghat 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 ġimghat 9 u 49, l-inqas livelli medjana varjaw b'inqas minn 9%. F'pazjenti li waqqfu 120 mg kull 4 ġimghat, il-*half-life* medja kienet ta' 28 jum (firxa 14 sa 55 jum).

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma indikatx bidliet klinikament sinifikanti fl-esponiment sistemiku ta' denosumab fi stat fiss rigward l-età (18 sa 87 sena), razza/etnicità (esplorati Suwed, Ispaniċi, Asjatiċi u Kawkasi), sess jew tipi ta' tumuri solidi jew pazjenti b'mijeloma multipla. Żieda fil-piż tal-ġisem kienet assoċjata ma' tnaqqis fl-esponiment sistemiku, u viċi versa. L-alterazzjonijiet

ma kienux ikkunsidrati klinikament rilevanti, peress li l-effetti farmakodinamiċi bbażati fuq markaturi tal-bidla tal-għadam kienu konsistenti tul firxa wiesgħa ta' piż tal-ġisem.

Linearità/nuqqas ta' linearità

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

Indeboliment renali

Fi studji ta' denosumab (60 mg, n = 55 u 120 mg, n = 32) f'pazjenti mingħajr kanċer avanzat 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' mekkanizmi 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 avanzati 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'pazjenti adulti b'GCTB.

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

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

F'mudelli ta' metastasi fl-għadam fil-ġrieden ta' kanċer tas-sider uman pożittivi u negattivi għar-riċettur tal-estrogenu, kanċer tal-prostata u kanċer tal-pulmun taċ-ċellula mhux zghira, 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-fizjoloġija 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, doži ta' denosumab li jwasslu għall-esponiment sistemiku ta' 9 darbiet oghla 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 oghla mid-doża fil-bniedem, kien hemm zieda fil-frieħ imwiċda 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 effetti avversi 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 effetti fuq il-ħruġ tas-snien. Madankollu, l-effetti fuq il-glandoli tal-limfa u l-allinjament hażin tas-snien ippersistew, u f'animal wieħed 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 grieden irġiel magħmula permezz ta' inginerija ġenetika biex jesprimu huRANKL (grieden *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 grieden *knockout* li m'għandhomx RANK jew RANKL kellhom nuqqas ta' tredidgħ minhabba inibizzjoni ta' maturazzjoni tal-glandola mammarja (żvilupp tal-glandola lobulo-alveolari waqt it-tqala) u wrew indeboliment fil-formazzjoni tal-glandola tal-limfa. Grieden 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 reversibbli meta d-dożaġġ tal-inibitur ta' RANKL twaqqaf. Primati adolexxenti ddożati b'denosumab b'2.7 u 15-il darba (doża ta' 10 u 50 mg/kg) l-esponiment kliniku kellhom pjanċi tat-tkabbir mhux normali. Għalhekk, it-trattament b'denosumab jista' jtellf it-tkabbir tal-għadam fit-tfal bi pjanċi tat-tkabbir miftuħa u jista' jtellf il-ħruġ tas-snien.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Acetic acid, glacial*

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)*

Sorbitol (E420)

Polysorbate 20

Ilma għall-injezzjonijiet

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

Soluzzjoni b'pH bejn 5.0 – 5.5.

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

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

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

Soluzzjoni ta' 1.7 mL f'kunjett għall-użu ta' darba (ħġieġ trasparenti tat-Tip I 2R) b'tapp (elastomer miksi b'fluoropolymer) u siġill (aluminju) b'għatu tal-plastik 'flip-off'.

Daqs tal-pakkett ta' wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

- Qabel l-għoti, is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata viżwalment. Is-soluzzjoni jista' jkun fiha ammonti żgħira ta' partiċelli trasparenti sa bojod magħmula minn proteina. Tinjettax is-soluzzjoni jekk tkun imdardra jew bidlet il-kulur.
- Thawwadx.
- Biex jiġi evitat uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, halli l-kunjett jilhaq temperatura tal-kamra (sa 25 °C) qabel tinjetta u injetta bil-mod.
- Għandu jiġi injettat il-kontenut kollu tal-kunjett.
- Huwa rakkomandat li tintuża labra ta' ħxuna 27 għall-għoti ta' denosumab.
- Terġax titfa' s-soluzzjoni lura fil-kunjett.

Kull fdal tal-prodott 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

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28,
28050 Madrid
Spanja

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

EU/1/25/1936/001

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>

ANNESS 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**
- Ċ. 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 ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza/i bijoloġika/ċi attiva/i

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Spanja

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Spanja

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

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

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

Ċ. 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 ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskju**

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Denbrayce 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
denosumab

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28,
28050 Madrid
Spanja

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

EU/1/25/1936/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSEKAZZJONI 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

Denbrayce 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
denosumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

1,7 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Denbrayce 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni denosumab

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- 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'Denbrayce.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Denbrayce u għalxiex jintuża

X'inhu Denbrayce u kif jaħdem

Denbrayce 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 tumor taċ-ċelluli ġganti tal-għadam.

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

Denbrayce jintuża wkoll biex jittratta tumor 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 Denbrayce

Tużax Denbrayce

- jekk inti allerġiku għal denosumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Il-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek mhux se jagħtik Denbrayce jekk għandek livell baxx ħafna ta' kalċju fid-demm li ma ġiex ittrattat.

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Denbrayce.

Supplimentazzjoni ta' kalċju u ta' vitamina D

Għandek tiegħu supplimenti ta' kalċju u ta' vitamina D waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'denosumab 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'Denbrayce.

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'denosumab. Jista' jkun li għandek livelli baxxi ta' kalċju fid-demm tiegħek.

Indeboliment renali

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

Problemi f'ħalqek, snien jew xedaq

Effett sekondarju imsejjah osteonekrosi tax-xedaq (ħsara fl-għadam fix-xedaq) kien irrappurtat b'mod komuni (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10 persuni) f'pazjenti li rċevew injezzjonijiet ta' denosumab għall-kondizzjonijiet relatati mal-kanċer. Osteonekrosi tax-xedaq jista' jsehh ukoll wara li jitwaqqaf it-trattament.

Huwa importanti li tipprova tipprevjeni l-iżvilupp ta' osteonekrosi tax-xedaq għax tista' tkun kondizzjoni li tuġġha 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 it-trattament, għid lit-tabib/infermier (professjonist tal-kura tas-saħħa) tiegħek jekk għandek xi problemi f'ħalqek jew snienek. It-tabib tiegħek għandu jittardja l-bidu tat-trattament tiegħek jekk għandek feriti li għadhom ma fiequx f'ħalqek wara proċeduri dentali jew kirurġija orali. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda eżami tas-snien qabel tibda it-trattament b'denosumab.
- 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 kirurġija dentali (eż. qluġh ta' snien), għarraf lit-tabib tiegħek dwar it-trattament dentali tiegħek u għid lid-dentist tiegħek li qed tiġi ttrattat b'denosumab.
- 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 jfiqqux jew tnixxija, peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' osteonekrosi tax-xedaq.

Pazjenti li qed jirċievu kimoterapija u/jew radjuterapija, li qed jiehdu sterojdi jew mediċini anti-aġġoġeniċi (użati għat-trattament tal-kanċer), li qed jagħmlu kirurġija dentali, li ma jirċievux kura dentali b'mod regolari, li għandhom mard tal-ħanek, jew li jpejpu, jista' jkollhom riskju oġġla li jiżviluppaw osteonekrosi tax-xedaq.

Ksur mhux tas-soltu tal-għadma tal-koxxa

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

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

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 denosumab.

Tfal u adolexxenti

Denbrayce 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' denosumab ma ġiex studjat fi tfal u adolexxenti b'kanċers oħra li nfirxu fl-għadam.

Mediċini oħra u Denbrayce

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li tista' tikseb mingħajr riċetta. Huwa speċjalment importanti li tghid lit-tabib tiegħek jekk qed tiġi ttrattat b'

- mediċina oħra li fiha denosumab
- bisphosphonate

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

Tqala u treddigh

Denbrayce ma kienx ittestjat f'nisa tqal. Jekk inti tqila; taħseb li tista' tkun tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. Denosumab 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'denosumab u għal mill-inqas 5 xhur wara li jwaqqfu t-trattament b'denosumab.

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

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Denbrayce fih sorbitol

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

Denbrayce fih sodium

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

Denbrayce fih polysorbate 20 (E 432)

Din il-mediċina fiha 0.17 mg ta' polysorbate 20 (E 432) f'kull kunjett 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 Denbrayce

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

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

Thawwadx.

Għandek tiehu wkoll supplimenti ta' kalċju u ta' vitamina D waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'denosumab 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'Denbrayce (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

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

Jekk jogħġbok għid lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih jekk ikollok xi sintomi minn dawn waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'denosumab jew wara li twaqqaf it-trattament (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

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

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

- uġiġħ fl-ġhadam, 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-ġhadam,
- uġiġħ għdid 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-ġhadma tal-koxxa),
- raxx li jista' jseħh fuq il-ġilda jew feriti fil-ħalq (eruzzjonijiet Lichenoid minhabba l-medicina).

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

- reazzjonijiet allergiċi (eż. tħarhir jew diffikultà biex tiehu n-nifs; nefha fil-wiċċ, xufftejn, ilsien, griżmejn jew partijiet oħra tal-ġisem; raxx, ħakk jew ħorriqija fil-ġilda). F'kazijiet 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, tnixxi 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-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Denbrayce

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-friża.

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 temperatura tal-kamra (sa 25 °C), għandu jintuża fi żmien 30 ġurnata.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ 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 Denbrayce

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

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

Denbrayce huwa soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Denbrayce huwa soluzzjoni ċara, mingħajr kulur sa kemxejn fl-isfar. Jista' jkun fiha traċċi żgħar ta' frak trasparenti sa abjad.

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Mabxience Research SL

C/ Manuel Pombo Angulo 28,

28050 Madrid

Spanja

Manifattur

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León
Spanja

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

België/Belgique/Belgien

Mabxience Research SL
Tél/Tel: + 34 917 711 500

България

EGIS Bulgaria
Тел.: + 359 2 987 60 40

Česká republika

EGIS Praha, spol. S r.o.
Tel: + 420 227 129 111

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tlf: + 46 40 122131

Deutschland

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

Eesti

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

Ελλάδα

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc
Τηλ: + 30 210 6039326-9

España

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

France

Laboratoires Biogaran
Tél: + 33 (0) 800 970 109

Hrvatska

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

Ireland

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

Ísland**Lietuva**

UAB EGIS Lithuania
Tel: + 370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mabxience Research SL
Tél/Tel: + 34 917 711 500

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: + 36 1 803 5555

Malta

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tel: + 46 40 122131

Norge

Medical Valley Invest AB
Tlf: + 46 40 122131

Österreich

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

Polska

Egis Polska sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 417 92 00

Portugal

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

România

Egis Rompharma SRL
Tel: + 40 21 412 00 17

Slovenija

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

Slovenská republika

Mabxience Research SL
Sími: + 34 917 711 500

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o.,
Tel: + 421 2 3240 9422

Italia

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

Suomi/Finland

Medical Valley Invest AB
Puh/Tel: + 46 40 122131

Κύπρος

Mabxience Research SL
Τηλ: + 34 917 711 500

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tel: + 46 40 122131

Latvija

Egis Latvia SIA
Tel: + 371 676 13859

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS} ><{xahar SSSS} >.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

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

- Qabel l-għoti, is-soluzzjoni ta' Denbrayce għandha tiġi spezzjonata viżwalment. Is-soluzzjoni jista' jkun fiha ammonti żgħir ta' particelli trasparenti sa bojod magħmula minn proteina. Tinjettax is-soluzzjoni jekk tkun imdardra, bidlet il-kulur jew jekk ikun fiha hafna partikuli jew partikuli barranin.
- Thawwadx.
- Biex jiġi evitat uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, halli l-kunjett jilhaq temperatura tal-kamra (sa 25°C) qabel tinjetta u injetta bil-mod.
- Għandu jiġi injettat il-kontenut kollu tal-kunjett.
- Huwa rakkomandat li tintuża labra ta' ħxuna 27 għall-għoti ta' denosumab.
- 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.