

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI 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

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

Eċċipjent b'effett magħruf

Din il-mediċina fiha 47 mg ta' sorbitol f' kull mL ta' soluzzjoni. Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni ċara sa ftiit opalexxenti, bla kulur sa safra ċara.

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 Evfraxy inaqqs b' mod sinifikanti r-riskju ta' ksur vertebrali, ksur mhux vertebrali u ksur tal-ġenbejn.

Trattament ta' telf ta' għadam assoċjat ma' ablatazzjoni 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 jkunu qed jirċeivu ablatazzjoni tal-ormoni, Evfraxy inaqqs b' mod sinifikanti r-riskju ta' ksur vertebrali.

Trattament ta' telf ta' għadam assoċjat ma' terapija sistemika bil-glukokortikoidi 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 ssupplimentati b' mod adegwat b' kalċju u bil-vitamina D (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti ttrattati b' Evfraxy għandhom jingħataw il-fuljett ta' tagħrif u l-kartuna li qiegħda hemm

apposta biex tfakkar lill-pazjent.

L-aqwa durata totali tat-trattament kontra r-risorptività għall-osteoporozzi (bl-inklużjoni kemm ta' denosumab kif ukoll ta' bisphosphonates) għadha ma gietx determinata s'issa. Il-ħtieġa ta' trattamentkontinwat għandha tiġi evalwata mill-ġdid perjodikament abbażi tal-benefiċċji u r-riskji potenzjali ta' denosumab fuq il-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 ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Evfraxi 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' ħruġ ta' snien (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 5.3). Id-*data* disponibbli bħalissa għat-tfal b'età ta' sentejn sa 17-il sena hija deskritta fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu taħt il-ġilda.

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Ipokalċimija (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodottamministrat 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' ipokalcimija. Ipokalcimija 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-ipokalcimija fi żmien ġimagħtejn, wara d-doża tal-bidu. Jekk xi pazjent ikollu sintomi li jissuggerixxu ipokalcimija waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.8 għal sintomi) il-livelli tal-kalċju għandhom jitkejlu. Il-pazjenti għandhom jiġu mhegġa jirrappurtaw sintomi li jindikaw ipokalcimija.

Fil-kuntest ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġiet irrapportata ipokalcimija sintomatika severa (inklużi każijiet fatali) (ara sezzjoni 4.8), bil-biċċa l-kbira tal-każijiet iseħħu fl-ewwel ġimgħat minn meta tinbeda terapija, iżda din tista' sseħħ aktar tard.

Trattament bil-glukokortikoidi konkomitanti huwa fattur ta' riskju addizzjonali għal ipokalcimija.

Indeboliment renali

Pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina < 30 mL/min) jew li jkunu qed jirċievu dijalisi huma f'riskju akbar li jiżviluppaw ipokalcimija. Ir-riskji li jiżviluppaw ipokalcimija 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 rikoveru l-isptar (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ifittxu attenzjonimedika fil-pront jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' ċellulite.

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

ONJ ġiet irrapportata b'mod rari f'pazjenti li jkunu qed jirċievu denosumab għall-osteoporożi (ara sezzjoni 4.8).

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

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

- qawwa tal-prodott mediċinali li jinibixxi risorbiment tal-għadam (riskju oġġla għalkomposti potenti hafna), ir-rotta tal-għoti (riskju oġġla għal għoti parenterali) u d-doża kumulattiva ta' terapija għar-risorbiment tal-għadam.
- kanċer, kondizzjonijiet ko-morbużi (eż. anemija, tgħaqid tad-demm, infezzjoni), tipjip.
- terapiji konkomitanti: kortikosteroidi, kimoterapija, inibituri tal-aŋġjoġenesi, radjuterapija għar-ras u l-għonq.
- iġene orali batuta, mard perijodontali, dentaturi mwahlin ħażin, storja ta' mard tas-snien, proċeduri dentali invażivi (eż. qluġħ ta' snien).

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mhegġin iżommu iġjene orali tajba, isirulhom eżaminazzjonijiet dentali ta' rutina, u jirrappurtaw immedjatament kwalunkwe sintomu orali bħal snien jiċċaqalqu, uġiġħ jew neħħa 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 dawn jiġu evitati viċin fejn jingħata denosumab.

Il-pjan ta' ġestjoni tal-pazjenti li jiżviluppaw ONJ għandu jiġi stabbilit b'kollaborazzjoni mill-qrib bejn it-tabib li jkun qed jagħti t-trattament u d-dentist jew il-kirurgu tal-ħalq b'esperjenza f'ONJ. Interruzzjoni temporanjatat-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 għalosteonekrosi 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 ġie rrappurtat 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 subtrokanterici u dijafiseali tal-wirk. Sejbiet radjografici speċifiċi jikkaratterizzaw dawn l-avvenimenti. Ksur mhux tipiku tal-wirk ġie rrappurtat ukoll f'pazjenti b'ċertu kondizzjonijiet komorbużi (eż. defiċjenza ta' vitamina D, artrite reumatika, ipofosfatasja) u bl-użu ta' ċertu prodotti mediċinali (eż. bisphosphonates, glukokortikoidi, inibituri tal-pompa tal-protoni). Dawn l-avvenimenti sehhew ukoll mingħajr terapija kontra risorbiment. Ksur simili rrappurtat f'assoċjazzjoni ma' bisphosphonates ħafna drabi jkun bilaterali; għalhekk, il-wirk kontrolaterali għandu jiġi eżaminat f'pazjenti ttrattati b'denosumab li kellhom ksur fil-parti vertikali u twila tal-wirk (femoral shaft). F'pazjenti maħsuba li għandhom ksur mhux tipiku tal-wirk, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif tat-terapija b'Evfraxy sakemm il-pazjent issirlu evalwazzjoni, fuq bażi ta' stima individwali ta' benefiċċju u riskju. Waqt trattament b'Evfraxy, 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 (groin). Pazjenti li jkollhom sintomi bħal dawn għandha ssirilhom evalwazzjoni għal ksur mhux komplut tal-wirk.

Trattament fit-tul kontra l-risorbiment

Trattament fit-tul kontra l-risorbiment (li jinkludi kemm denosumab kif ukoll bisfosfonati) 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 jkunu qed jiġu trattati b'Evfraxy m'għandhomx jiġu trattati fl-istess waqt bi prodotti mediċinali ohra li fihom denosumab (għall-prevenzjoni ta' avvenimenti relatati mal-iskelettru f'adulti b'metastasi fl-għadam minn tumuri solidi).

Iperkalċemija f'pazjenti pedjatriċi

Evfraxy m'għandux jintuża f'pazjenti pedjatriċi (età ta' < 18). Ġiet irrapportata iperkalċemija serja. Xi każijiet ta' provi klinici kkumplikaw ruħhom minhabba ħsara akuta fil-kliewi.

Twissijiet dwar l-eċċipjenti

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

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

Din il-mediċina fiha 0.1 mg ta' polysorbate 20 f'kull siringa mimlija għal-lest ta' 60 mg/mL li hija ekwivalenti għal 0.1 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergici. Il-pazjent jehtieg li jingħata struzzjonijiet biex jgħid lit-tabib tiegħu jekk għandux xi allergiji magħrufa.

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 huwametabolizzat 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(estroġenu), 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 preċedenti b'alendronate.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Evfraxy mhux rakkomandat għall-użu f'nisa tqal u f'nisa li jistgħu jhorgu tqal li ma jkunux qed juzaw kontraċezzjoni. In-nisa għandhom jingħataw parir biex ma jhorgux tqal waqt u għal mill-inqas 5 xhurwara t-trattament b'Evfraxy. Kwalunkwe effett ta' Evfraxy x'aktarx ikun akbar waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala peress li antikorpi monoklonali huma trasportati mill-placenta b'mod lineari hekk kif it-tqala tavanza, bl-akbar ammont ittrasferit matul it-tielet trimestru.

Treddigh

Mhux magħruf jekk denosumab jigi eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Fi ġrieden maħluqin permezz ta' inġinerija ġenetika fejn RANKL tneħħa 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 u dan iwassal għall-indeboliment fit-treddigh wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Għandha tittiehed deċiżjoni jekk għandux jitwaqqaf it-treddigh jew jekk għandhiex titwaqqaf it-terapija b'Evfraxy, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija tat-twelid/tarbija u l-benefiċċju tat-terapija ta' Evfraxy għall-mara.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Evfraxy 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 ugiġh muskolu-skeletriku u ugiġh fl-estremijiet. Każijiet mhux komuni ta' cellulite, każijiet rari ta' ipokalcimija, sensitività 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* fit-Tabella 1 hawn taht tiddeskrivi r-reazzjonijiet avversi rrappurtati minn provi kliniċi ta' fażi II u III f'pazjenti b'osteoporozzi u b'kanċer tas-sider jew tal-prostata li kienu qed jirċievu

ablatazzjoni tal-ormoni; u/jew minn rappurtar spontanju.

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

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

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

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

² Ara s-sezzjoni 4.4.

F'analizi miġbura ta' data mill-istudji kollha kkontrollati bil-placebo ta' fażi II u ta' fażi III, mard li jixbaħ lill-influwenza ġie rrappurtat b'rata mhux raffinata ta' 1.2 % għal denosumab u 0.7 % għall-placebo. 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 bi placebo f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi, madwar 0.05 % (2 minn 4,050) tal-pazjenti kellhom tnaqqis fil-livelli ta' kalċju fis-serum (inqas minn 1.88 mmol/L) wara l-ghoti 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 bi placebo

f'pazjenti li kienu qed jirċievu ablatazzjoni tal-ormoni u lanqas fi prova klinika ta' fażi III ikkontrollata bi placebo f'irġiel b'osteoporozzi.

Fil-kuntest ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrappurtati każijiet rari ta' ipokalcimija sintomatika severa l-aktar f'pazjenti b'riskju miżjud ta' ipokalcimija li kienu qed jirċievu denosumab, bil-biċċa l-kbira tal-każijiet isehħu fl-ewwel ġimgħat minn meta nbdiet it-terapija. Eżempji tal-manifestazzjonijiet kliniċi ta' ipokalcimija sintomatika severa inkludew titwil tal-intervall QT, tetanja, aċċessjonijiet u stat mentali mibdul (ara sezzjoni 4.4). Sintomi ta' ipokalcimija fi studji kliniċi b'denosumab inkludew parasteżija jew ebusija fil-muskoli, kontrazzjonijiet, spażmi u bugħawwieġ fil-muskoli.

Infezzjonijiet fil-ġilda

Fi provi kliniċi ta' fażi III ikkontrollati bil-placebo, l-inċidenza globali ta' infezzjonijiet fil-ġilda kienet simili fil-gruppi tal-placebo u fil-gruppi ta' denosumab: f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi (placebo [1.2 %, 50 minn 4,041] meta mqabbel ma' denosumab [1.5 %, 59 minn 4,050]); f'irġiel b'osteoporozzi (placebo [0.8 %, 1 minn 120] meta mqabbel ma' denosumab [0 %, 0 minn 120]); f'pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-prostata li kienu qed jirċievu ablatazzjoni tal-ormoni (placebo [1.7 %, 14 minn 845] meta mqabbel ma' denosumab [1.4 %, 12 minn 860]). Infezzjonijiet fil-ġilda li wasslu għal rikoveru l-isptar ġew irrappurtati f'0.1 % (3 minn 4,041) ta' nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi li kienu qed jirċievu placebo meta mqabbla ma' 0.4 % (16 minn 4,050) ta' nisa li kienu qed jirċievu denosumab. Dawn il-każijiet fil-biċċa l-kbira kienu ċellulite. Infezzjonijiet fil-ġilda rrappurtati bħala reazzjonijiet avversi serji kienu simili fil-gruppi ta' placebo (0.6 %, 5 minn 845) u l-gruppi ta' denosumab (0.6 %, 5 minn 860) fl-istudji dwar kanċer tas-sider u tal-prostata.

Osteonekrosi tax-xedaq

ONJ giet irrappurtata b'mod rari, f'16-il pazjent, fi studji kliniċi f'osteoporozzi u f'pazjenti b'kanċer tas-sider u tal-prostata li kienu qed jirċievu asportazzjoni tal-ormoni inkluz 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 għal massimu ta' 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 hekk kif twal l-esponiment għal denosumab.

Ir-riskju ta' ONJ ġie vvalutat ukoll fi studju retrospettiv ta' koorti fost 76,192 mara wara l-menopawża li għadhom kif bdew kura bi Proliadenosumab. L-inċidenza ta' ONJ kienet 0.32% (intervall ta' kunfidenza ta' 95% [CI]: 0.26, 0.39) fost pazjenti li kienu qed jużaw denosumab sa 3 snin u 0.51% (95% CI: 0.39, 0.65) fost pazjenti li kienu qed jużaw denosumab sa 5 snin ta' segwitu.

Ksur mhux tipiku tal-wirk

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

Divertikulite

Fi prova klinika waħda ta' fażi III ikkontrollata bi placebo f'pazjenti b'kanċer tal-prostata li kienu qed jirċievu terapija bi privazzjoni tal-androġenu (ADT - *androgen deprivation therapy*), ġie osservat żbilanċ fl-avvenimenti avversi ta' divertikulite (1.2 % denosumab, 0 % placebo). L-inċidenza ta' divertikulite kienet komparabbli bejn il-gruppi ta' trattament f'nisa wara l-menopawsa jew f'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-medicina

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

Ugħigh muskoluskelettriku

Ugħigh muskoluskelettriku, inklużi każijiet gravi, ġie rrapportat f'pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fi provi kliniċi, ugħigh fl-għadam kien komuni ħafna, kemm fil-grupp ta' denosumab kif ukoll fil-grupp tal-placebo. Ugħigh muskoluskelettriku li wassal għal waqfien tat-trattament tal-istudju ma kienx komuni.

Eruzzjonijiet Lichenoid minħabba l-mediċina

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

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Popolazzjoni pedjatrika

Evfraxy m'għandux jintuża f'pazjenti pedjatriċi (età ta' < 18). Ġiet irrapportata iperkalcemija serja (ara sezzjoni 5.1). Xi każijiet ta' provi kliniċi kkumplikaw ruħhom minħabba ħsara akuta fil-kliwi.

Indeboliment renali

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

Evfraxy huwa prodott mediċinali bijosimili. Informazzjoni dettaljata hija disponibbli fuq il-websajt tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Denosumab huwa antikorp monoklonali uman (IgG2) li jimmira u jeħel 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 ir-risorbiment tal-għadam f'għadam kortikali u trabekulari.

Effetti farmakodinamiċi

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

Immunogeniċità

Antikorpi kontra denosumab ma ġewx osservati għal denosumab. L-użu ta' immunoassay sensitiv $< 1\%$ tal-pazjenti kkurati bih jista' jiżviluppa waqt denosumab sa 5 snin ittestjat pożittiv għal antikorpi li jorbtu mhux newtralizzanti mingħajr ebda evidenza ta' trattament mibdul. L-ebda korrelazzjoni apparenti tal-iżvilupp tal-antikorpi mal-farmakokinetika, it-tossiċità, jew ir-rispons kliniku. jew avveniment avvers ikun ġie osservat.

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 ġew investigati f'nisa wara l-menopawsa (7 808 mara b'età ta' 60-91 sena, li fosthom 23.6 % kellhom ksur vertebrali prevalenti) b'punteġġi T tad-densità tal-minerali fl-ghadam (BMD - *bone mineral density*) fil-linja bażi fl-ispina lumbari jew ġenbejn totali ta' bejn -2.5 u -4.0 u medja assoluta ta' probabbiltà ta' ksur fuq medda ta' 10 snin ta' 18.60 % (*deciles*: 7.9-32.4 %) għall-ksur osteoporetiku maġġuri u 7.22 % (*deciles*: 1.4-14.9 %) għall-ksur tal-ġenbejn. Nisa b'mard ieħor jew fuq terapiji li jistgħu jaffettwaw l-ghadam ġew esklużi minn dan l-istudju. In-nisa rċewu supplimenti kuljum ta' kalċju (tal-inqas 1 000 mg) u vitamina D (tal-inqas 400 IU).

Effetti fuq ksur vertebrali

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

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

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

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

Effett fuq ksur tal-ġenbejn

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

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

Effett fuq kull ksur kliniku

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

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

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

*p ≤ 0.05, **p = 0.0106 (*punt finali sekondarju inkluż fl-aġġustament ta' multiplċità*), ***p ≤ 0.0001

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

¹ Jinkludi ksur vertebrali kliniku u ksur mhux vertebrali.

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

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

⁴ Jinkludi ksur kliniku vertebrali, tal-ġenbejn, tad-dirġhaj, 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, analiziesploratorja).

It-tnaqqis fl-inċidenza ta' ksur vertebrali, ksur tal-ġenbejn u ksur mhux vertebrali ġdid minn denosumab fuqperjodu 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-ġhadam

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 lumbari 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 kollu b'4.1 % (kollha p < 0.0001).

Fi studji kliniċi li eżaminaw l-effetti ta' waqfien ta' denosumab, il-BMD irritorna għal madwar il-livelli ta' qabel it-trattament u baqa' oġġla 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 ngħata 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 ma ħadux 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, multiċentru, open-label, ta' fergħa waħda biex jiġu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' denosumab. In-nisa kollha fl-istudju ta' estensjonikellhom jirċievu denosumab 60 mg kull 6 xhur, kif ukoll kalċju (mill-inqas 1 g) u vitamina D (mill-inqas 400 IU) kuljum. Total ta' 2 626 individwu (58 % tan-nisa inklużi fl-istudju ta' estensjoni, jiġifieri 34 % tan-nisa inklużi fl-istudju piviali) temmew 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 lumbari, 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 ġiet evalwata bħala punt finali tas-sigurtà iżda l-effikaċja fil-prevenzjoni ta' ksur ma tistax tiġi stmata minhabba numru kbir ta' twaqqif u minhabba d-disinn open-label. L-inċidenza kumulattiva ta' ksur vertebrali u mhux vertebrali ġdid kienet madwar 6.8 % u 13.1 %

rispettivamente, f'pazjenti li baqgħu fuq trattament ta' denosumab għal 10 snin (n = 1 278). Pazjenti li għal xi raġunima temmewx l-istudju kellhom rati oġġla ta' ksur waqt it-trattament.

Waqt l-istudju ta' estensjoni, sehhew 13-il każ aġġudikat ta' osteonekrosi tax-xedaq (ONJ - *osteonecrosis of the jaw*) u żewġkażijiet aġġudikati ta' ksur mhux tipiku tal-wirk.

Effikaċja klinika u sigurtà f'irġiel b'osteoporozzi

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

Il-varjabbli primarja tal-effikaċja kienet il-bidla perċentwali fil-BMD tal-ispina lumbari, l-effikaċja tal-ksur ma ġietx 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 lumbari b'4.8 %, fil-ġenbejn totali bi 2.0 %, fl-ghonq tal-wirk bi 2.2 %, fit-trochanter tal-ġenbejn bi 2.3 %, fid-distal 1/3 radius b'0.9 % (kollha p < 0.05). Denosumab żied il-BMD fl-ispina lumbari mil-linja bażi f'94.7 % tal-irġiel f'sena 1. Żidiet sinifikant fil-BMD fl-ispina lumbari, il-ġenbejn totali, l-ghonq tal-wirk u t-trochanter tal-ġenbejn ġew osservati wara 6 xhur (p < 0.0001).

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

Istoloġija tal-ghadam ġiet 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 preċedenti b'alendronate wara sena sa 3 snin ta' trattament b'denosumab. Disgħa u ħamsin mara pparteċipaw fis-sotto-studju tal-bijopsija tal-ghadam f'xahar 24 (n = 41) u/jew xahar 84 (n = 22) tal-istudju ta' estensjoni f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi. L-istoloġija tal-ghadam ġiet 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 fil-mineralizzazzjoni, għadam minsuġ jew fibrozi tal-mudullun. Sejbiet tal-istomorfometrija fl-istudju ta' estensjoni f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi wrew li l-effetti kontra l-assorbiment mill-ġdid ta' denosumab, kif imkejla mill-frekwenza ta' attivazzjoni u r-rati ta' formazzjoni tal-ghadam, inżammu matul iż-żmien.

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' denosumab darba kull 6 xhur għal 3 snin ġew investigati f'irġiel b'kanċer mhuxmetastatiku 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 (definiti bhala > 70 sena, jew < 70 sena b'puntegġ T ta' BMD fl-ispina lumbari, 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 lumbari 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, ġew osservati żidiet sinifikanti fil-BMD fl-ispina lumbari, 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 assoluta' 1.6 %) wara sena, 69 % (tnaqqis fir-riskju assolut ta' 2.2 %) wara sentejn u 62 % (tnaqqis fir-riskju assolut ta' 2.4 %) wara 3 snin (kollha p < 0.01).

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

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

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

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

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

Ġew studjati żewġ subpopolazzjonijiet: dawk li komplew il-glukokortikoidi (≥ 7.5 mg prednisolone kuljum jew l-ekwivalenti tiegħu għal ≥ 3 xhur qabel ir-registrazzjoni fl-istudju; $n = 505$) u dawk libdew il-glukokortikoidi (≥ 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 rċewew 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-glukokortikoidi, denosumab wera żieda akbar fil-BMD tal-ispina lumbari meta mqabbel ma' risedronate f'sena 1 (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-glukokortikoidi, denosumab wera żieda akbar fil-BMD tal-ispina lumbari meta mqabbel ma' risedronate f'sena 1 (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 1, l-inċidenza tal-individwu li jkollu ksur vertebrali radjoloġiku ġdid kienet ta' 2.7 % (denosumab) meta mqabbla ma' 3.2 % (risedronate). L-inċidenza tal-individwu li jkollu ksur mhux vertebrali kienet ta' 4.3 % (denosumab) meta mqabbla ma' 2.5 % (risedronate). Wara sentejn, in-numri korrispondenti kienu 4.1 % meta mqabbla ma' 5.8 % għal ksur vertebrali radjoloġiku ġdid u 5.3 % meta mqabbla ma' 3.8 % għal ksur mhux vertebrali ġdid. Il-parti l-kbira tal-ksur seħhet 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 inizzjalment irċievew denosumab 1 mg/kg taħt il-ġilda (SC - *subcutaneous*), sa massimuta' 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-estremittajiet (37.9 %), uġiġh fid-dahar (32.7 %), u iperkalċjurja

(32.0 %). Ġiet irrappurtata iperkalcemija waqt id-dożaġġ kull 6 xhur (19 %) u kull 3 xhur (36.7 %). Ġew irrappurtati xi avvenimenti avversi serji ta' iperkalcemija (13.3 %) waqt id-dożaġġ kull 3 xhur.

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

L-istudji twaqqfu kmieni minhabba li sehhew avvenimenti ta' theddida għall-hajja u rikoveru l-ispert minhabba iperkalcemija (ara sezzjoni 4.2).

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti taħt il-ġilda ta' doża ta' 1.0 mg/kg, li tqarreb id-doża approvata ta' 60 mg, l-esponiment ibbażat fuq l-AUC kien ta' 78 % meta mqabbel 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 (medda 1-17 mcg/mL) sehhew fi żmien għaxart ijiem (medda 2-28 jum).

Bijotrasformazzjoni

Denosumab huwa magħmul biss minn aċidi amminiċi u karboidrati bħala immunoglobulina nativa umhuwiex probabbli li jiġi eliminat permezz ta' mekkaniżmi metabolici tal-fwied. Il-metabolizmu u l-eliminazzjoni tiegħu huma mistennija li jsegwu r-rotot ta' eliminazzjoni 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 jum (firxa 6-52 jum) 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 ġiet 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 ġietx affettwata mill-formazzjoni ta' antikorpi li jehlu ma' denosumab u kienet simili fl-irġiel u fin-nisa. L-età (28-87 sena), razza u stat tal-marda (massa tal-għadam baxxa jew osteoporozzi; kanċer tal-prostata jew tas-sider) ma jidhirx li jaffettwaw il-farmakokinetika ta' denosumab b'mod sinifikanti.

Ġiet osservata tendenza bejn piż tal-ġisem oġhla u esponiment aktar baxx ibbażat fuq l-AUC u C_{max} . Madankollu, it-tendenza mhijiex 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 fuq id-doża, b'eliminazzjoni aktar baxxa b' doži jew b'konċentrazzjonijiet oġhla, 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 ma jiġux eliminati permezz tal-mekkaniżmi metabolici tal-fwied. Il-farmakokinetika ta' denosumab mhux mistennija li tiġi affettwata minn indeboliment tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Evraxy 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 ġew osservati kien u oġhla 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 dozi ripetuti f'xadini cynomolgus, dozi ta' denosumab li jwasslu għall-esponiment sistemiku minn 100 darba sa 150 darba oġhla mid-doża rakkomandata fil-bniedem ma kellhom l-ebda effett fuq il-fizjoloġja kardjovaskulari, il-fertilità maskilijew femminili, u ma wasslux għal tossiċità speċifika tal-organi mmirati.

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

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

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku li saru fuq ġrieden *knockout* li ma kellhomx RANK jew RANKL, ġie osservat indeboliment fil-formazzjoni tal-glandoli tal-limfa fil-fetu. Fi ġrieden *knockout* li ma kellhomx RANK jew RANKL, ġie 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-perjodu ekwivalenti għall-ewwel trimestru tat-tqala f'esponiment tal-AUC sa 99 darba oġhla 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 oġhla mid-doża tal-bniedem (60 mg kull 6 xhur), kien hemm żieda fil-frieħ imwielda mejta u fil-mortalità wara t-twelid; tkabbir mhux normali tal-ghadam li rriżulta f'ghadam aktar debboli, ematopoesi mnaqqsa, u allinjament ħazin tas-snien; nuqqas ta' glandoli tal-limfa periferali; u tnaqqis fit-tkabbir ta' wara t-twelid. Ma ġiex stabbilit livell fejn ma kien osservat l-ebdaeffett avvers għall-effetti fuq is-sistema riproduttiva. Wara perjodu ta' 6 xhur wara t-twelid, bidliet relatati mal-ghadam urew irkupru u ma kien hemm l-ebda effett fuq il-ħruġ tas-snien. Madankollu, l-effetti fuq il-glandoli tal-limfa u l-allinjament ħazin tas-snien ippersistew, u f'annimal wieħed ġiet 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-ghadam f'xadini fuq trattament fit-tul

b'denosumab, tnaqqis fil-bidla tal-ghadam kien assoċjat ma' titjib fis-saħħa tal-ghadam u istoloġja normali tal-ghadam. Il-livelli tal-kalċju naqsu b'mod temporanju u l-livelli tal-ormon tal-paratirojde żdiedu b'modtemporanju f'xadni li tneħħewlhom l-ovarji ttrattati b'denosumab.

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Acetic acid, glacial
Sodium acetate trihydrate
Sodium hydroxide
Sorbitol
Polysorbate 20
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Ladarba jitneħħa mill-frigġ, Evfraxy jista' jinħażen f'temperatura ambjentali (sa 25°C) sa 30 jum 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-friza.
Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

1 mL ta' soluzzjoni f'siringa mimlija għal-lest li tintuża darba magħmula minn ħġieġ tat-tip I b'labra tal-azzar inossidabbli (29 G×½-pulzier), b'protezzjoni tal-labra, u tapp planger tal-gomma ((fluoropolymer coated bromobutyl rubber).

Daqs tal-pakkett ta' siringa waħda mimlija għal-lest, ippreżentata f'imballaġġ b'folja (siringa mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labra).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

- Qabel l-għoti, is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata. Tinjettax is-soluzzjoni jekk fiha xi frak, hija mdardra jew bidlet il-kulur.
- Thawwadx.
- Biex jiġi evitat uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, halli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq it-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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36, Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13,
Dublin, L-Irlanda, D13 R20R

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

EU/1/25/1946/001

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

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Biocon Biologics Limited

Block No, B1, B2, B3, B5, Q13 of Q1 and W20 & Unit S18, 1st Floor, Block B4,
Special Economic Zone, Plot No. 2, 3, 4 & 5, Phase IV
Bommasandra - Jigani Link Road, Bommasandra, Bengaluru - 560099
L-Indja (IND)

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building,
Santry, Domesne,
Dublino, D09 C6X, Irlanda

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

Ir-rekwiziti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-datita' 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 UEFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

L-MAH għandu jiżgura li kartuna ta' tfakkir lill-pazjent dwar l-osteonekrosi tax-xedaq tkun għet implimentata.

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Acetic acid, glacial, sodium acetate trihydrate, sodium hydroxide, sorbitol, polysorbate 20, ilma
għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**Soluzzjoni għall-injezzjoni**

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.

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

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

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36, Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13,
Dublin, L-Irlanda, D13 R20R

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

EU/1/25/1946/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL BRAILLE

Evfraxy

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST F'FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Evfraxy 60 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
denosumab

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

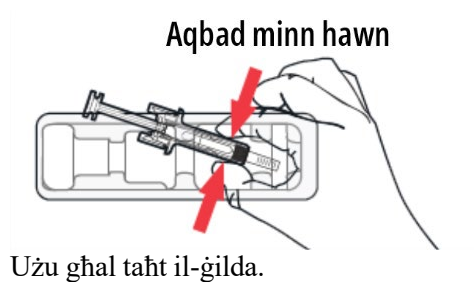
3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL LOTT

Lot

5. OHRAJN



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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Evfraxy 60 mg
denosumab
Użu għal taħt il-ġilda.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

1 mL

6. OHRAJN

KITBA FUQ IL-KARTUNA BIEX TFAKKAR LILL-PAZJENT (inkluzja fil-pakkett)

Evfraxy 60 mg Injezzjoni
denosumab

Użu għal taħt il-ġilda.

Injezzjoni li jmiss f'6 xhur:

Uża Evfraxy għal sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

- ▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett 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, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- It-tabib tiegħek se jagħtik kartuna ta' tfakkir lill-pazjent, li jkun fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li jeħtieġ li tkun konxju tagħha qabel u matul it-trattament tiegħek b'Evfraxy.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Evfraxy u għalxiex jintuża

X'inhu Evfraxy u kif jahdem

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

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

Kirurġija jew mediċini li jwaqqfu l-produzzjoni tal-estroġenu jew tat-testosterone użati biex jitrattaw 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 Evfraxy

Evfraxy jintuża biex jitratta:

- 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 minn trattament b'mediċini f'pazjenti b'kanċer tal-prostata.
- telf ta' għadam ikkawżat minn trattament fit-tul bi glukokortikoidi f'pazjenti li għandhom riskjum iżjed ta' ksur.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Evfraxy

Tużax Evfraxy

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

Waqt li tkun qed tiġi ttrattat(a) b'Evfraxy 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 sensitiva (cellulite), u possibilmint b'sintomi ta' deni. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi.

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

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

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew qatt kellek problemi severi fil-kliwi, insuffiċjenza tal-kliwijew kellek bżonn diġalisi jew qed tiehu mediċini li jissejhu glukokortikoidi (bħal prednisolone jew dexamethasone), għaliex dan jista' jżid ir-riskju tiegħek li jkollok livell baxx ta' kalċju fid-demm jekk ma tiħux supplimenti tal-kalċju.

Problemi f'ħalqek, snien jew xedaq

Effett sekondarju imsejjaħ osteonekrosi tax-xedaq (ONJ - *osteonecrosis of the jaw*) (ħsara fl-għadamfix-xedaq) ġie rrapportat b'mod rari (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 1,000 persuna) f'pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab għall-osteoporozzi. Ir-riskju ta' ONJ jiżdied f'pazjenti ttrattati għal żmien twil (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 200 persuna jekk jiġu ttrattati għal 10 snin). ONJ tista' sseħħ ukoll wara li twaqqaf it-trattament. Huwa importanti li tipprova tipprevjeni ONJ milli tiżviluppa għaliex 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 tirċievi t-trattament, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek (professjonista tal-kura tas-saħħa) jekk inti:

- għandek xi problemi f'ħalqek jew fi snienek bħal saħħa dentali batuta, mard tal-ħanek, jew qedtippana li taqla' xi sinna.
- ma tirċevix kura dentali ta' rutina jew ilek ma tirċievi eżaminazzjoni tas-snien.
- tpejjep (għaliex dan jista' jżid ir-riskju ta' problemi dentali).
- ġejt ittrattata preċedentament b'bisphosphonate (użat biex jittratta jew jipprevjeni disturbi fl-għadam).
- qed tiehu mediċini msejjaħ kortikosteroidi (bħal prednisolone jew dexamethasone).
- għandek kanċer.

It-tabib tiegħek jista' jitolbok tagħmel eżaminazzjoni dentali qabel tibda t-trattament b'Evfraxy.

Waqt li tkun qed tiġi ttrattat(a) għandek iżżomm iġjene orali tajba u tagħmel eżaminazzjonijiet tas-snien ta'spiss. Jekk tilbes dentaturi għandek tagħmel ċert 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(a) b'Evfraxy.

Ikkuntattja lit-tabib u lid-dentist tiegħek immedjatament jekk ikollok xi problemi b'halqek jew bi snienek bħal 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'Evfraxy. Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġh għdid jew mhux tas-soltu f'genbejk, fl-irqiq ta' bejn iż-żaqqu l-koxxa (groin), jew fil-koxxa.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Evfraxy

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

M'għandekx tieħu Evfraxy flimkien ma' mediċina oħra li fiha denosumab.

Tqala u treddigh

Evfraxy ma ġiex 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. Evfraxy mhuwiex 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'Evfraxy u għal mill-inqas 5 xhur wara li jwaqqfu t-trattament b'Evfraxy.

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

Mhux magħruf jekk denosumab jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda'. Wara kunsiderazzjoni tal-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju ta' Evfraxy għall-omm, it-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk twaqqafx it-treddigh, jew jekk tiqafx tieħu Evfraxy.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Evfraxy fih sorbitol

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

Evfraxy fih sodium

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

Evfraxy fih Polysorbate 20

Din il-medicina fiha 0.1 mg ta' polysorbate 20 f'kull siringa mimlija għal-lest ta' 60 mg/mL 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 Evfraxy

Id-doża rakkomandata hija siringa waħda mimlija għal-lest ta' 60 mg mogħtija darba kull 6 xhur, bhala injezzjoni waħda taht il-ġilda. L-aħjar postijiet li tinjetta fihom huma n-naħa ta' fuq ta' kuxxtejk u l-addome. Il-persuna li tiegħu hsiebek tista' tuża wkoll il-parti ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ tiegħek. Jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek dwar id-data għal injezzjoni potenzjali li jmiss. Kull pakkett ta' Evfraxy fih kartuna biex tfakkrek, li tista' titneħħa mill-kartuna u tintuża biex jinżamm rekord tad-data tal-injezzjoni li jmiss.

Waqt li tkun qed tigi ttrattat(a) b'Evfraxy 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 il-persuna li tiegħu hsiebek tinjettaw Evfraxy. It-tabib jew professjonista tal-kura tas-saħħa tiegħek se jurik jew lill-persuna li tiegħu hsiebek kiftużaw Evfraxy. Għall-istruzzjonijiet dwar kif tinjetta Evfraxy, jekk jogħġbok aqra s-sezzjoni fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

Thawwadx.

Jekk tinsa tuża Evfraxy

Jekk tintnesa doża ta' Evfraxy, 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 Evfraxy

Biex tiegħu l-aħjar benefiċċju mit-trattament tiegħek fit-tnaqqis tar-riskju ta' ksur, huwa importanti litibqa' tuża Evfraxy 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 jkunu qed jirċievu Evfraxy 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 tigi ttrattat(a) b'Evfraxy: parti minfuħa u ħamra fil-ġilda, l-aktar komuni fil-parti t'isfel tar-riġlejn, li tinħass sħuna u tuġġha, u possibbilment b'sintomi ta' deni.

Rarament, pazjenti li jkunu qed jirċievu Evfraxy jistgħu jiżviluppaw uġiħ fil-ħalq u/jew xedaq, nefħa jew feriti li ma jfiqux fil-ħalq jew fix-xedaq, tnixxija, tnemnim jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew sinna laxka. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-għadam tax-xedaq (osteonekrosi). **Għid lit-tabib udentist tiegħek immedjatament** jekk ikollok dawn is-sintomi waqt li qed tigi

ttrattat b'Evfraxy jew wara li twaqqaf it-trattament.

Rarament, pazjenti li jkunu qed jirċievu Evfraxy jista' jkollhom livelli baxxi ta' kalċju fid-demem (ipokalcimija). Sintomi jinkludu spażmi, kontrazzjonijiet, jew bughawwieg fil-muskoli tiegħek, u/jew tnemnim jew tingiż fis-swaba' ta' idejk, swaba' ta' riglejk jew madwar ħalqek u/jew aċċessjonijiet, konfużjoni, jew telf ta' koxjenza. Jekk xi wiehed minn dawn japplika għalik, **ghid lit-tabib tiegħek immedjatament**. Ammont baxx ta' kalċju fid-demem 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-ghadma tal-koxxa jista' jsehh b'mod rari f'pazjenti li jirċievu Evfraxy. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek** jekk ikollok ugiġh gdid jew mhux tas-soltu f'genbejk, fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa, jew fil-koxxa peress li dan jista' jkun indikazzjoni bikrija ta' possibiltà ta' ksur tal-ghadma tal-koxxa.

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

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

- ugiġh fl-ghadam, ġogi u/jew fil-muskoli li kultant huwa sever,
- ugiġh fid-dirghajn jew fir-riglejn (ugigħ fl-estrematajiet).

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

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

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

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

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

- reazzjoni allergika li tista' tagħmel hsara lill-važi tad-demem prinċipalment fil-ġilda (eż. tikek vjola jew ħomor fil-kannella, horriqija jew feriti fil-ġilda (vaskulite minn sensittività eċċessiva).

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Evfraxy

Żomm din il-medicina fejn ma tidhix 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-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Evfraxy

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

Kif jidher Evfraxy u l-kontenut tal-pakkett

Evfraxy huwa soluzzjoni għall-injezzjoni ċara sa ftit opalescenti, bla kulur sa safra ċara pprovduta f' siringa mimlija għal-lest, lesta biex tintuża.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36, Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13,
Dublin, L-Irlanda, D13 R20R

Manifattur

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building,
Santry, Demesne,
Dublin, D09 C6X, L-Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

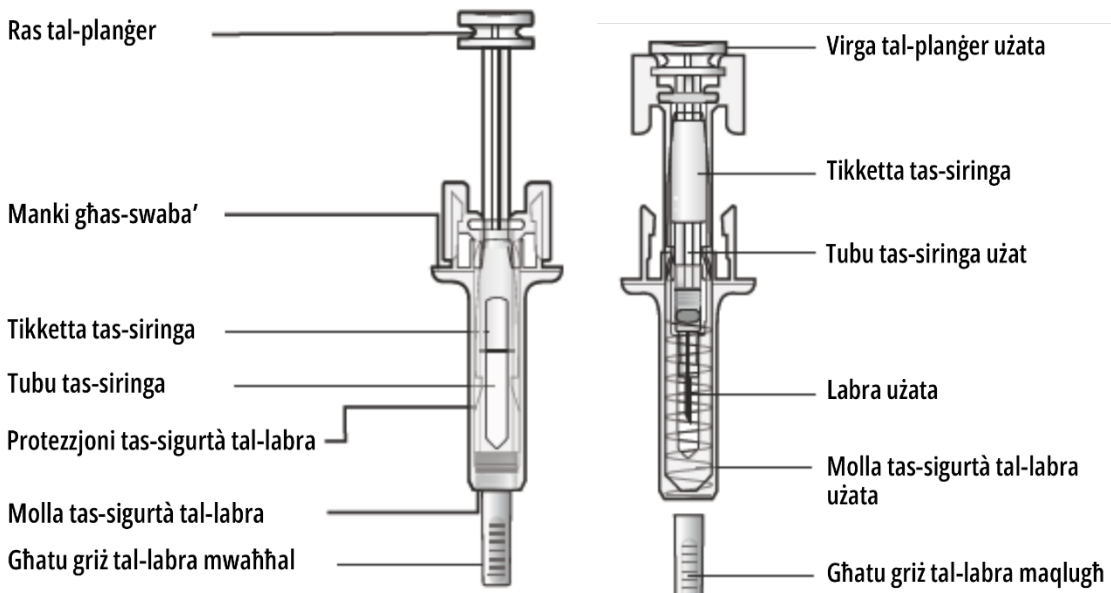
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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

Istruzzjonijiet għall-użu:	
Gwida għall-Partijiet	
Qabel l-Qżu	Wara l-Użu
	
Figura A	
Informazzjoni Importanti	
Aqra l-Informazzjoni għall-Pazjent għal informazzjoni importanti li għandek bżonn tkun taf dwar Evfraxy qabel ma tuża dawn l-Istruzzjonijiet għall-Użu Qabel ma tuża Evfraxy siringa mimlija għal-lest bi protezzjoni tas-sigurtà tal-labra awtomatika, aqra din l-informazzjoni importanti: ● Huwa importanti li ma tipprovax tagħti l-injezzjoni lilek innifsek qabel ma tkun irċevejt taħriġ mit-tabib jew mill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek. ● Is-siringa mimlija għal-lest għandha protezzjoni tas-sigurtà tal-labra li se tiġi attivata biex tgħatti l-labra wara li tingħata l-injezzjoni. Il-protezzjoni tal-labra tgħin biex jiġu evitati korrimenti bil-labra fuq kwalunkwe persuna li timmaniġġja s-siringa mimlija għal-lest wara li tkun ingħatat l-injezzjoni. ● Kun ċert li l-isem Evfraxy jidher fuq il-kartuna u fuq it-tikketta tas-siringa mimlija għal-lest. ● Evfraxy jingħata bħala injezzjoni fit-tessut eżatt taħt il-ġilda (injezzjoni taħt il-ġilda). ✗ Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk il-kartuna tkun miftuħa jew ikollha l-ħsara. ✗ Tnehhix l-għatu l-griż tal-labra mis-siringa mimlija għal-lest sakemm inti tkun lest(a) biex tinjetta. ✗ Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk tkun waqgħet fuq wiċċ iebes. Uża siringa mimlija għal-lest ġdida u ċempel lit-tabib jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek. ✗ Tipprovax tattiva s-siringa mimlija għal-lest qabel l-injezzjoni. ✗ Tipprovax tneħhi l-protezzjoni tas-sigurtà trasparenti tas-siringa mimlija għal-lest minn mas-siringa mimlija għal-lest. ✗ Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk tkun imkissra, attivata minn qabel jew bil-protezzjoni tal-labra żarmata. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jekk ikollok xi mistoqsijiet.	
Kif għandek taħzen Evfraxy siringa mimlija għal-lest ● Aħżen Evfraxy fi friġġ f'temperatura ta' 2°C sa 8°C fil-kartuna originali.	

- **Taghmlux** fil-friza. Qabel l-għoti, Evfraxy jista' jithalla jilhaq temperatura ambjentali (sa 25°C) fil-kontenitur oriġinali.
- Ladarba jitneħħa mill-frigġ, Evfraxy ma jridx jiġi espost għal temperaturi oġhla minn 25°C u jrid jintuża fi żmien 30 jum. Jekk ma jintużax fi żmien 30 jum, Evfraxy għandu jintrema. Ara l-Pass 4: **Kif għandek tarmi s-siringi użati.**

Pass 1: **Igħbor l-Affarijiet**

- Sib wiċċ nadif, imdawwal sew u ċatt li se taħdem fuqu.
- Ohroġ il-kartuna tas-siringa mimlija għal-lest mill-frigġ u poġġiha fuq il-wiċċ nadif li se taħdem fuqu. Halliha tilhaq temperatura ambjentali għal 30 minuta qabel ma tagħti injezzjoni.
- Nehhi t-trej tas-siringa mimlija għal-lest mill-kartuna.
- Aħsel idejk sew bis-sapun u bl-ilma.
- Igħbor l-affarijiet li għandek bżonn għall-injezzjoni tiegħek (mhux inklużi) **Figura B:**
 - biċċiet bl-alkohol
 - tajjara jew garża
 - stikk
 - kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu

- ✗ **Tippovax** issaħħan is-siringa billi tuża sors ta' shana bħall-mishun jew il-microwave.
- ✗ **Thallix** is-siringa mimlija għal-lest esposta għad-dawl tax-xemx dirett.
- ✗ **Iċċaqlaqx** is-siringa mimlija għal-lest.

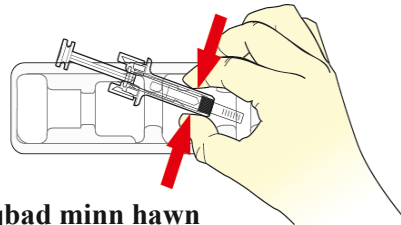
Żomm is-siringa mimlija għal-lest fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx



Figura B

Pass 2: **Ipprepara għall-injezzjoni**

- Iftaħ it-trej billi tqaxxar l-għatu. Aqbad il-protezzjoni tas-sigurtà tas-siringa mimlija għal-lest biex tneħħi s-siringa mimlija għal-lest mit-trej (**Figura C**).



Aqbad minn hawn

Figura C

Għal raġunijiet ta' sigurtà:

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

- Eżamina l-medičina u s-siringa mimlija għal-lest (**Figura D**).

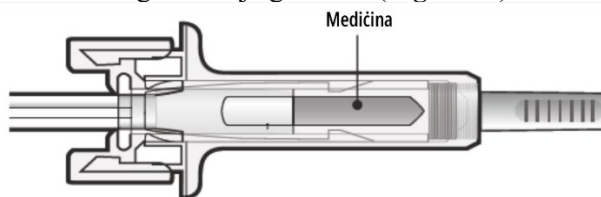


Figura D

- ✗ Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk:
 - Il-medičina jkollha kulur imdardar jew ikun hemm xi frak fiha. Din trid tkun soluzzjoni ċara sa f'tit opalexxenti, bla kulur sa safra ċara.
 - Kwalunkwe parti tidher imxaqqa jew imkissra.
 - L-għatu l-griż tal-labra mhux qiegħed hemm jew mhuwiex imwaħħal sew.
 - Ikun digà għadda l-aħħar jum tax-xahar tad-data ta' meta tiskadi. Din id-data hija stampata fuq it-tikketta.

Fil-każijiet kollha, uża siringa mimlija għal-lest ġdida u ċempel lit-tabib jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.

- Aħsel idejk sew. Ipprepara u naddaf is-sit tal-injezzjoni li tkun għażilt.

Tista' tuża (Figura E):

- Il-parti ta' fuq ta' koxxejk.
- Iż-żaqq, hlief għal zona ta' 5 cm eżatt madwar iż-żokra tiegħek.
- Iż-zona ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (f'każ biss li xi hadd ieħor ikun qed jagħtik l-injezzjoni).

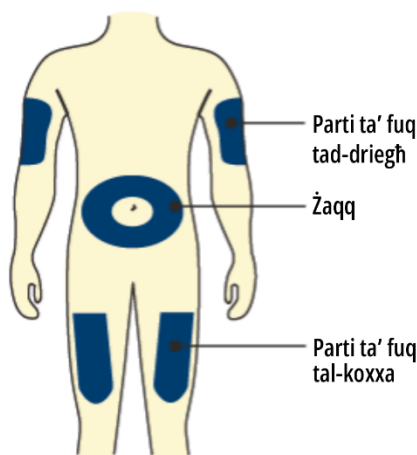


Figura E

Naddaf is-sit tal-injezzjoni b'biċċa bl-alkohol. Halli l-ġilda tiegħek tinxf.

- ✗ **Tmissx** is-sit tal-injezzjoni qabel ma tinjetta.
- ✗ **Tinjettax** f'żoni fejn il-ġilda tkun sensitiva, imbengla, ħamra jew iebsa. Evita li tinjetta f'żoni b'ċikatriċi jew bi stretch marks.

- Żomm is-siringa mimlija għal-lest mill-protezzjoni tas-sigurtà tal-labra. Meta tlesti, aqla' b'attenzjoni l-għatu l-griż tal-labra u 'l bogħod mill-ġisem (**Figura F**).

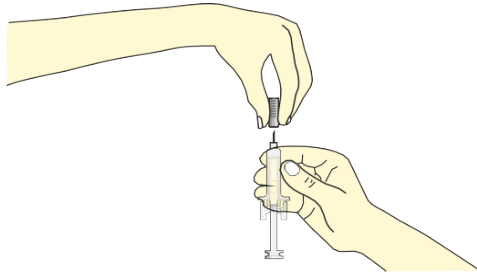


Figura F

- x** Tilwix u tghawwiġx l-għatu l-griż tal-labra.
- x** Iżżomm is-siringa mimlija għal-lest mill-virga tal-plaġer.
- Armi l-għatu l-griż tal-labra fil-kontenitur tar-rimi.

- Oqros is-sit tal-injezzjoni tiegħek biex tohloq wiċċ sod (**Figura G**).

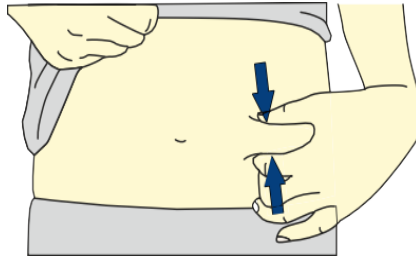


Figura G

Huwa importanti li iżżomm il-ġilda maqrusa meta tkun qed tinjetta!

Pass 3 : Injetta

- Żomm il-qarsa. DAHHAL il-labra fil-ġilda (**Figura H**).

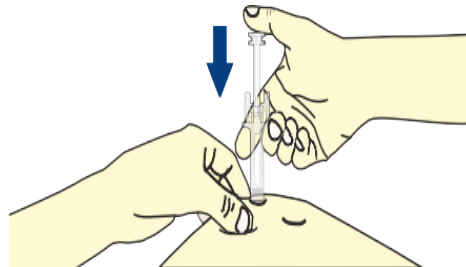


Figura H

X Tmissx iż-żona mnaddfa tal-ġilda.

- IMBOTTA l-plaġer bi pressjoni bil-mod u kostanti sakemm tħossu jew tisingħu “ifaqqa”. Imbotta ’l isfel kemm tista’ meta jkun qed ifaqqa’ (**Figura I**).

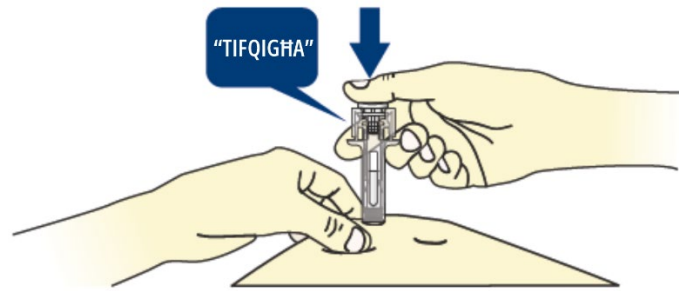


Figura I

- ! Huwa importanti li timbotta ’l isfel waqt li jfaqqa’ biex tagħti d-doża sħiħa tiegħek.
- Ladarba tkun għet injettata d-doża kollha, il-protezzjoni tas-sigurtà tal-labra tiġi attivata. Tista’ tagħmel waħda minn dawn li ġejjin: (Irreferi għall-**Figura J**).
 - Terhi l-plaġer sakemm il-labra kollha tkun mghottija u mbagħad tneħhi l-labra mis-sit tal-injezzjoni. Jew
 - Tneħhi il-labra mis-sit tal-injezzjoni bil-mod u terhi l-plaġer sakemm il-labra kollha tkun mghottija bil-protezzjoni tas-sigurtà tal-labra.

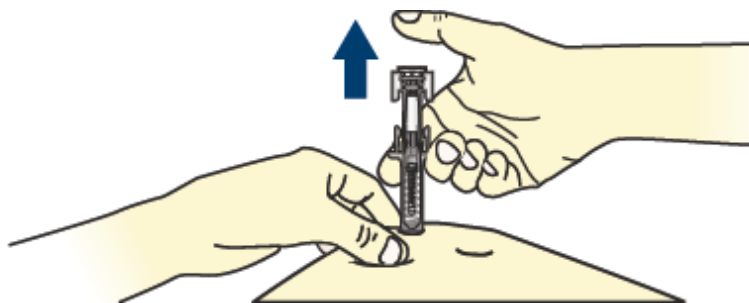


Figura J

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

- Jekk il-protezzjoni tas-sigurtà tal-labra ma tkunx attivata jew tkun attivata parzjalment biss, armi l-prodott. Ara “**Pass 4: Kif għandek tarmi s-siringi użati**”.
- ✗ **Terġax** tpoġġi l-għatu l-griż tal-labra fuq is-siringi mimlija għal-lest użati.
- Eżamina s-sit tal-injezzjoni.

Jekk ikun hemm id-demm, aghfas tajjara jew garża fuq is-sit tal-injezzjoni tiegħek. **Toghroxx** is-sit tal-injezzjoni. Wahhal stikk jekk ikun meħtieġ.

Pass 4: Kif ghandek tarmi s-siringi użati

- Armi s-siringa mimlija għal-lest użata u affarijiet oħra f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu (**Figura K**).



Figura K

Il-mediċini għandhom jintremew kif jitolbu l-liġijiet lokali. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif ghandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

Żomm is-siringa użata u l-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal.

- ✘ **Terġax** tuża s-siringa mimlija għal-lest.
- ✘ **Tirriċiklax** is-siringi mimlija għal-lest jew tarmihom mal-iskart domestiku.