

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

Ponlimsi 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-ovarju tal-ħamster Ċiniż) permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Eċċipjent b'effett magħruf

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

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Soluzzjoni ċara sa opalexxenti, bla kulur sa safra ċara b'pH bejn 4.9-5.5.

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

Pazjenti ttrattati bi Ponlimsi għandhom jinghataw il-fuljett ta' tagħrif u l-kartuna biex tfakkar lill-pazjent.

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

Anzjani (età ta' ≥ 65)

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani.

Indeboliment renali

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

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

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jinghata

Għall-użu taħt il-ġilda.

L-ġhoti 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-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Supplimentazzjoni ta' Kalċju u vitamina D

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

Prekawzjonijiet għall-użu

Ipokalċimija

Huwa importanti li jiġu identifikati pazjenti b'riskju ta' ipokalċimija. Ipokalċimija għandha tiġi kkoreġuta permezz ta' teħid adegwat ta' kalċju u vitamina D qabel tinbda t-terapija. Sorveljanza klinika tal-livelli tal-kalċju hija rakkomandata qabel kull doża u, f'pazjenti predisposti għall-ipokalċimija fi żmien ġimagħtejn, wara d-doża tal-bidu. Jekk xi pazjent ikollu sintomi li jissuggerixxu ipokalċimija waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.8 għal sintomi) il-livelli tal-kalċju għandhom jitkejlu. Il-pazjenti għandhom ikunu mhegga jirrappurtaw sintomi li jindikaw ipokalċimija.

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienet irrappurtata ipokalċimija sintomatika severa (li rriżultat fi dħul l-isptar, avvenimenti ta' theddida għall-hajja, u każijiet fatali). Filwaqt li l-biċċa l-kbira tal-każijiet sehhew fl-ewwel ftit ġimghat mill-bidu tat-terapija, din sehhiet ukoll aktar tard.

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

Indeboliment renali

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

Infezzjonijiet fil-ġilda

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

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

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

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

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

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

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

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

Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smigh

Ġiet irrappurtata osteonekrosi tal-kanal estern tas-smigh b'denosumab. Fatturi ta' riskju possibbli għal osteonekrosi tal-kanal estern tas-smigh jinkludu l-użu ta' steroidi u kimoterapija u/jew fatturi ta' riskju lokali bħal infezzjoni jew trawma. Il-possibbiltà ta' osteonekrosi tal-kanal estern tas-smigh għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jkunu qed jirċievu denosumab li jkollhom sintomi fil-widnejn inklużi infezzjonijiet kroniċi fil-widna.

Ksur mhux tipiku tal-wirk

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

Trattament fit-tul kontra l-assorbiment mill-ġdid

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

Twaqqif tat-trattament

Wara li jitwaqqaf denosumab, huwa mistenni tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (BMD - bone mineral density) (ara sezzjoni 5.1), li jwassal għal riskju akbar ta' ksur. Għalhekk, huwa rakkomandat monitoraġġ tal-BMD, u għandu jiġi kkunsidrat trattament alternattiv skont il-linji gwida kliniċi.

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

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

Iperkalċemija f'pazjenti pedjatriċi

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

Twissijiet dwar l-eċċipjenti

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

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

Din il-mediċina fiha 0.1 mg ta' polysorbate 20 f'kull siringa li hija ekwivalenti għal 0.1 mg/mL. Polysorbates jistghu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Ponlimsi 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 bi Ponlimsi. 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 hekk kif it-tqala tavvanza, bl-akbar ammont ittrasferit matul it-tielet trimestru.

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar effetti sekondarji komuni bi denosumab (jidhru f'aktar minn persuna waħda minn kull għaxra) huma uġigh muskolu-skelettriku u uġigh fl-estrematajiet. Każijiet mhux komuni ta' ċellulite, 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 f'tabella 1 hawn taht tiddekrivi 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 asportazzjoni tal-ormon; u/jew minn rappurtar spontanju.

Il-konvenzjoni li ġejja ntużat 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 jitniżżlu l-ewwel.

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

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

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

² Ara s-sezzjoni 4.4.

F'analizi miġbura ta' data mill-istudji kollha kkontrollati bil-placebo ta' fażi II u ta' fażi III, mard li jixbah lill-influwenza kien irrappurtat 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 bil-placebo f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi, madwar 0.05% (2 minn 4 050) tal-pazjenti kellhom tnaqqis fil-livelli ta' kalċju fis-serum (inqas minn 1.88 mmol/L) wara l-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 bil-plaċebo f'pazjenti li kienu qed jirċievu asportazzjoni tal-ormoni u lanqas fi prova klinika ta' fażi III ikkontrollata bil-plaċebo f'irġiel b'osteoporozzi.

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

Infezzjonijiet fil-ġilda

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

Osteonekrosi tax-xedaq

ONJ kienet irrappurtata b'mod rari, f'16-il pazjent, fi studji kliniċi f'osteoporozzi u f'pazjenti b'kanċer tas-sider u tal-prostata li qed jirċievu asportazzjoni tal-ormoni inkluż total ta' 23 148 pazjent (ara sezzjoni 4.4). Tlettax minn dawn il-każijiet ta' ONJ seħħew f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi matul l-estensjoni tal-prova klinika ta' fażi III, wara trattament bi denosumab sa 10 snin. L-inċidenza ta' ONJ kienet ta' 0.04% wara 3 snin, 0.06% wara 5 snin u 0.44% wara 10 snin ta' trattament bi denosumab. Ir-riskju ta' ONJ żdied mat-tul ta' esponiment għal denosumab.

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

Ksur mhux tipiku tal-wirk

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

Divertikulite

Fi prova klinika waħda ta' fażi III ikkontrollata bil-plaċebo f'pazjenti b'kanċer tal-prostata li kienu qed jirċievu terapija bi privazzjoni tal-androgen (ADT - androgen deprivation therapy), kien osservat żbilanċ fl-avvenimenti avversi ta' divertikulite (1.2% denosumab, 0% plaċebo). L-inċidenza ta' divertikulite kienet komparabbli bejn il-gruppi ta' trattament f'nisa wara l-menopawsa jew irġiel b'osteoporozzi u f'nisa li kienu qed jieħdu 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, inkluż raxx, urtikarja, neġha fil-wieċċ, eritema, u reazzjonijiet anafilatiċi kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab.

Ugħigh muskoluskeletriku

Ugħigh muskoluskeletriku, inklużi każijiet gravi, kien irrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fi provi kliniċi, ugħigh fl-għadam kienet komuni ħafna fiż-żewġ gruppi

denosumab u placebo. Uġiġh muskoluskelettriku li wassal għal waqfien tat-trattament tal-istudju ma kienx komuni.

Eruzzjonijiet Lichenoid minhabba l-medicina

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

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Popolazzjoni pedjatrika

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

Indeboliment renali

Fi studji kliniċi, pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tnegħhija tal-kreatinina < 30 mL/min) jew li qed jirċievu d-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-kliewi jew li qed jirċievu dijalisi (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu 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 1080 mg fuq perjodu ta' 6 xhur), u ma kinux osservati reazzjonijiet avversi oħra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

Trattament bi denosumab naqqas malajr ir-rata ta' bidla tal-għadam, li laħqet l-aktar punt baxx għall-markatur tal-assorbiment mill-gdid tal-għadam fis-serum, C-telopeptides tip 1 (CTX) (tnaqqis ta' 85%) fi żmien 3 ijiem, bi tnaqqis li nżamm tul l-intervall ta' dożaġġ. Fl-aħħar ta' kull intervall ta' dożaġġ, tnaqqis f'CTX kien parzjalment attenwat minn tnaqqis massimu ta' ≥ 87% għal madwar ≥ 45% (firxa 45-80%), li

jirrifletti r-riversibilità tal-effetti ta' denosumab fuq l-immudellar mill-ġdid tal-ghadam ladarba l-livelli fis-serum jonqsu. Dawn l-effetti nżammu hekk kif it-trattament tkompla. Markaturi tal-bidla tal-ghadam generalment laħqu livelli ta' qabel it-trattament fi żmien 9 xhur wara l-aħħar doża. Hekk kif 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 jistgħu jiżviluppaw waqt it-trattament b'denosumab. Ma ġiet osservata l-ebda korrelazzjoni apparenti tal-iżvilupp tal-antikorpi mal-farmakokinetika, ir-rispons kliniku jew l-avveniment avvers.

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' denosumab mogħti darba kull 6 xhur għal 3 snin kienu investigati f'nisa wara l-menopawsa (7 7808 mara b'età ta' 60-91 sena, li fosthom 23.6% kellhom ksur vertebrali prevalenti) b'punteggi T tad-densità tal-minerali fl-ghadam (BMD - bone mineral density) fil-linja bażi fl-ispina lumbari jew ġenbejn totali ta' bejn -2.5 u -4.0 u medja assoluta ta' probabbiltà ta' ksur fuq medda ta' 10 snin ta' 18.60% (deciles: 7.9-32.4%) għall-ksur osteoporetiku maġġuri u 7.22% (deciles: 1.4-14.9%) għall-ksur tal-ġenbejn. Nisa b'mard ieħor jew fuq terapija li jistgħu jaffettwaw l-ghadam kienu esklużi minn dan l-istudju. In-nisa rċevew supplimenti kuljum ta' kalċju (tal-inqas 1 000 mg) u vitamina D (tal-inqas 400 IU).

Effetti fuq ksur vertebrali

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

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

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

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

Effett fuq ksur tal-ġenbejn

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

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

Effett fuq kull ksur kliniku

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

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

	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		
Kull ksur kliniku ¹	10.2	7.2	2.9 (1.6, 4.2)	30 (19, 41)***
Ksur vertebrali kliniku	2.6	0.8	1.8 (1.2, 2.4)	69 (53, 80)***
Ksur mhux vertebrali ²	8.0	6.5	1.5 (0.3, 2.7)	20 (5, 33)**
Ksur mhux vertebrali maġġuri ³	6.4	5.2	1.2 (0.1, 2.2)	20 (3, 34)*
Ksur osteoporotiku maġġuri ⁴	8.0	5.3	2.7 (1.6, 3.9)	35 (22, 45)***

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

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

¹ Jinkludi ksur vertebrali kliniku u ksur mhux vertebrali.

² Jeskludi dawk tal-vertebra, qorriegħa, wiċċ, xedaq, metakarpju, u 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, driegħ, u tal-omeru, kif definit mid-WHO.

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

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

Effett fuq id-densità tal-minerali fl-ghadam

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

Fi 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-placebo sa 18-il xahar wara l-aħħar doża. Din id-data tindika li biex jinżamm l-effett tal-prodott mediċinali huwa meħtieġ trattament kontinwu bi denosumab. Bidu mill-ġdid ta' denosumab wassal għal żidiet fil-BMD simili għal dawk ta' meta denosumab nġhata għall-ewwel darba.

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

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

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà f'irġiel b'osteoporozzi

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

Il-varjabbli primarja tal-effikaċja kienet il-bidla perċentwali fil-BMD tal-ispina lombari, l-effikaċja tal-ksur ma kinitx evalwata. Meta mqabbel ma' trattament bi placebo denosumab żied il-BMD fis-siti kliniċi mkejla

kollha b'mod sinifikanti wara 12-il xahar: fl-ispina lombari b'4.8%, fil-ġenbejn totali b'2.0%, fl-ġhonq tal-wirk b'2.2%, fit-trochanter tal-ġenbejn b'2.3%, fid-distal 1/3 radius b'0.9% (kollha $p < 0.05$). Denosumab zied BMD fl-ispina lombari mil-linja bażi f'94.7% tal-irġiel fi sena. Żidiet sinifikanti fil-BMD fl-ispina lombari, l-ġenbejn totali, l-ġhonq tal-wirk u t-trochanter tal-ġenbejn kienu osservati minn 6 xhur ($p < 0.0001$).

Istoloġija tal-ġhadam f'nisa wara l-menopawsa u rġiel bl-osteoporożi

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

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

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

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

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

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

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

Il-varjabbli primarja tal-effikaċja kienet il-bidla perċentwali fil-BMD tal-ispina lombari, l-effikaċja tal-ksur ma kinitx evalwata. Meta mqabbel ma' trattament bil-plaċebo denosumab zied il-BMD fis-siti kliniċi mkejla kollha b'mod sinifikanti wara 2 snin: fl-ispina lombari b'7.6%, fil-ġenbejn totali b'4.7%, fl-ġhonq 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' ġhadam assoċjat ma' terapija sistemika ta' glukokortikoidj

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

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

F'xahar 12 tad-dożaġġ kull 3 xhur, il-bidla medja tal-inqas kwadri (LS - least squares) (żball standard, SE - standard error) mil-linja bażi fil-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 iperkalċijurja (32.0%). Ġiet irrappurtata iperkalċemija waqt id-dożaġġ kull 6 xhur (19%) u kull 3 xhur (36.7%). Ġew irrappurtati xi avvenimenti avversi serji ta' iperkalċemija (13.3%) waqt id-dożaġġ kull 3 xhur.

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

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

Fi studju multiċentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bil-placebo, fi grupp parallel imwettaq f'24 pazjent pedjatriku b'osteoporozzi kkawżata mit-teħid ta' glukokortikosterjodi, bl-età ta' bejn 5 u 17-il sena, li evalwa l-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ Z ta' BMD tal-ispina lumbari, is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx determinati għalhekk denosumaba m'għandux jintuża għal din l-indikazzjoni.

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

Ma kienet osservata l-ebda akkumulazzjoni jew bidla fil-farmakokinetika ta' denosumab maż-żmien wara dożi multipli ta' 60 mg mogħtija taħt il-ġilda darba kull 6 xhur. Il-farmakokinetika ta' denosumab ma kinitx affettwata mill-formazzjoni ta' antikorpi li jehlu ma' denosumab u kienet simili fl-irġiel u fin-nisa. L-età (28-87 sena), razza u stat tal-marda (massa tal-ġhadam baxxa jew osteoporozzi; kanċer tal-prostata jew tas-sider) ma jidherx li jaffettwaw il-farmakokinetika ta' denosumab b'mod sinifikanti.

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Fi studju ta' fażi III fil-pazjenti pedjatriċi b'osteogenesi imperfecta (N = 153), il-konċentrazzjonijiet massimi ta' denosumab fis-serum ġew osservati biss f'jum 10 fil-gruppi kollha tal-età. Għad-dożagġ kull 3 xhur u kull 6 xhur, il-konċentrazzjonijiet minimi medji ta' denosumab fis-serum kienu osservati li kienu oġġla għat-tfal

b'età ta' 11 sa 17-il sena, filwaqt li t-tfal b'età ta' sentejn sa 6 snin kellhom l-aktar konċentrazzjonijiet minimi medji baxxi.

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

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

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

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

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

Fi studju fuq xadini cynomolgus li ngħataw denosumab matul il-perijodu ekwivalenti għall-ewwel trimestru tat-tqala f'esponiment tal-AUC sa 99 darba oġġla 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 oġġla mid-doża tal-bniedem (60 mg kull 6 xhur), kien hemm żieda fil-frieħ imwiġda mejta u fil-mortalità wara t-twelid; tkabbir mhux normali tal-għadam li rriżulta f'għadam aktar debboli, ematopoesi mnaqqsa, u allinjament ħażin tas-snien; nuqqas ta' glandoli tal-limfa periferali; u tnaqqis fit-tkabbir ta' wara t-twelid. Ma kienx stabbilit livell fejn ma kien osservat l-ebda effett avvers għall-effetti fuq is-sistema riproduttiva. Wara perjodu ta' 6 xhur wara t-twelid, bidliet relatati mal-għadam urew irkupru u ma kien hemm l-ebda effett fuq il-ħruġ tas-snien. Madankollu, l-effetti fuq il-glandoli tal-limfa u l-allinjament ħażin tas-snien ippersistew, u f'annimal wieħed kienet osservata mineralizzazzjoni minima sa moderata f'tessuti multipli (relazzjoni mat-trattament mhux ċerta). Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' ħsara għall-omm qabel il-ħlas; effetti avversi fuq l-omm sehhew b'mod mhux frekwenti waqt il-ħlas. Żvilupp tal-glandola mammarja fl-omm kien normali.

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Ladarba jitneħħa mill-frigġ, Ponlimsi jista' jinħażen f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C) għal perjodu sa 32 ġurnata fil-kartuna oriġinali, terġax tpoġġih fil-frigġ. Għandu jintuża fi żmien dan il-perjodu ta' 32 ġurnata.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C - 8°C).
Tagħmlux fil-friza.
Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

Soluzzjoni ta' 1 mL f'siringa mimlija għal-lest għall-użu ta' darba magħmula minn ħġieġ tat-tip I b'labra tal-azzar li ma jissaddadx ta' hxuna 27, bi protezzjoni tal-labra u tapp tal-plaġer (lastku tal-bromobutyl).

Kull pakkett fih siringa waħda mimlija għal-lest, ippreżentata f'pakkett tal-folja.

6.6 Prekawzzjonijiet 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.
- Thawwad.
- Biex jiġi evitat uġieħ fis-sit tal-injezzjoni, halli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq temperatura tal-kamra (sa 30°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

TEVA GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

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

EU/1/25/1986/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

Data tal-aħħar tiġdid:

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Teva Biotech GmbH
Dornierstrasse 10
89079 Ulm
Il-Ġermanja

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

Merckle GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

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

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U 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 mehtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ponlimsi 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

Sodium acetate trihydrate, acetic acid, glacial, sorbitol (E420), polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-gilda.

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

Thawwadx.

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

ERFA' MINN HAWN

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

Ahżen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

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

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

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

TEVA GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Il-Germanja

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

EU/1/25/1986/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL BRAILLE

Ponlimsi

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
FOLJA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Ponlimsi 60 mg injezzjoni
denosumab

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

TEVA GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

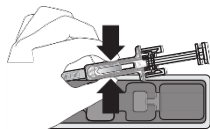
EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

SC



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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ponlinsi 60 mg injezzjoni
denosumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

1 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Ponlimsi u għalxiex jintuża

X'inhu Ponlimsi u kif jahdem

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

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

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

Għalxiex jintuża Ponlimsi

Ponlimsi jintuża biex jittratta:

- osteoporozzi f'nisa wara l-menopawsa u irġiel li għandhom riskju miżjud ta' ksur (għadam miksur) 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 kirurgija jew trattament b'medicini f'pazjenti b'kanċer tal-prostata.
- telf ta' għadam ikkawżat minn trattament fit-tul bi glukokortikoidi f'pazjenti li għandhom riskju miżjud ta' ksur.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ponlimsi

Tużax Ponlimsi

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

Għandek tiegħu wkoll supplimenti tal-kalċju u tal-vitamina D waqt li tkun fuq trattament bi Ponlimsi. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

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

Livelli baxxi ħafna ta' kalċju fid-demem li jwasslu għal dħul l-isptar u anke għal reazzjonijiet ta' theddida għall-ħajja ġew irrappurtati f'każijiet rari. Għalhekk, qabel kull doża u f'pazjenti predisposti għall-ipokalcimija fi żmien ġimagħtejn wara d-doża tal-bidu, se jiġu ċċekkjati l-livelli tal-kalċju fid-demem tiegħek (permezz ta' test tad-demem).

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew qatt kellek problemi severi fil-kliewi, insuffiċjenza tal-kliewi jew kellek bżonn dijaliżi jew qed tiegħu medicini li jissejhu glukokortikoidi (bħal prednisolone jew dexamethasone), għax dan jista' jżid ir-riskju tiegħek li jkollok livell baxx ta' kalċju fid-demem jekk ma tiegħux supplimenti tal-kalċju.

Problemi f'ħalqek, snien jew xedaq

Effett sekondarju imsejjaħ osteonekrosi tax-xedaq (ONJ - osteonecrosis of the jaw) (ħsara fl-għadam fix-xedaq) ġie irrappurtat b'mod rari (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 1,000 persuna) f'pazjenti li kienu qed jirċievu Ponlimsi 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 ttipprova tipprevjeni ONJ milli tiżviluppa għax tista' tkun kondizzjoni li tuġġha li għandha mnejn tkun diffiċli biex tittratta. Sabiex jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa ONJ, hu dawn il-prekawzjonijiet li ġejjin:

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

- għandek xi problemi f'ħalqek jew snienek bħal saħħa dentali batuta, mard tal-ħanek, jew qed tippjana li taqla' xi sinna.

- ma jirċivix kura dentali ta' rutina jew ma kellekx eżaminazzjoni dentali għal żmien twil.
- tpejjep (għax dan jista' jżid ir-riskju ta' problemi dentali).
- kont ittrattat minn qabel b'bisphosphonate (użat biex jittratta jew jipprevjeni disturbi fl-għadam).
- qed tiehu mediċini msejha kortikosteroidi (bħal prednisolone jew dexamethasone).
- għandek kanċer.

It-tabib tiegħek jista' jsaqsik tagħmel eżaminazzjoni dentali qabel tibda t-trattament bi Ponlimsi.

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

Ikkuntattja lit-tabib u dentist tiegħek immedjatement jekk ikollok xi problemi b'halqek jew snienek bħal snien laxki, uġigh 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 bi Ponlimsi. Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġigh għdid jew mhux tas-soltu f'genbejk, fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa, jew fil-koxxa.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Ponlimsi

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

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

Tqala u treddigh

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

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

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

Jekk qed tredda' waqt trattament bi Ponlimsi, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Ponlimsi fih sorbitol

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

Ponlimsi fih sodium

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

Ponlimsi fih polysorbate 20

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

3. Kif għandek tuża Ponlimsi

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

Għandek tieħu wkoll supplimenti tal-kalcju u tal-vitamina D waqt li tkun fuq trattament bi Ponlimsi. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

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

Thawwadx.

Jekk tinsa tuża Ponlimsi

Jekk tintnesa doża ta' Ponlimsi, 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 Ponlimsi

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Rarament, pazjenti li jkunu qed jirċievu Ponlimsi jistghu jiżviluppaw uġiġħ fil-ħalq u/jew xedaq, nefħa jew feriti li ma jfiqux fil-ħalq jew xedaq, tnixxija, tnefnim jew sensazzjoni ta' toqla f'ix-xedaq, jew sinna laxka. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' ħsara fl-għadam tax-xedaq (osteonekrosi). **Għid lit-tabib u dentist tiegħek**

immedjatament jekk ikollok dawn is-sintomi waqt li qed tiġi ttrattat bi Ponlimsi jew wara li twaqqaf it-trattament.

Rarament, pazjenti li jkunu qed jirċievu Ponlimsi jista' jkollhom livelli baxxi ta' kalċju fid-demem (ipokalcimija); livelli baxxi ħafna ta' kalċju fid-demem jistgħu jwasslu għal dħul l-isptar u jistgħu jkunu wkoll ta' theddida għall-ħajja. Sintomi jinkludu spażmi, kontrazzjonijiet, jew bughawwieġ fil-muskoli tiegħek, u/jew tnevmim jew tingiż fis-swaba ta' idejk, swaba ta' riġlejk jew madwar ħalqek u/jew aċċessjonijiet, konfużjoni, jew telf ta' koxjenza. Jekk xi wieħed minn dawn japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**. Kalċju baxx fid-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-għadma tal-koxxa jista' jsehh b'mod rari f'pazjenti li jirċievu Ponlimsi. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek** jekk ikollok uġiġh għid jew mhux tas-soltu f'genbejk, fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa, jew fil-koxxa peress li dan jista' jkun indikazzjoni bikrija ta' possibbiltà ta' ksur tal-għadma tal-koxxa.

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

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

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

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

- uġiġh waqt li tgħaddi l-awrina, awrina ta' spiss, demm fl-awrina, inabilità li żżomm l-awrina,
- infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq,
- uġiġh, tingiż jew tnevmim 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 uġiġh jew skomdu addominali (divertikulite),
- infezzjoni fil-widnejn,
- raxx li jista' jsehh fuq il-ġilda jew selhiet fil-ħalq (eruzzjonijiet lichenoid minhabba l-medicina).

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

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

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

- kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek uġiġh fil-widnejn, 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 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 Ponlimsi

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

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

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

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

Qabel l-injezzjoni, is-siringa mimlija għal-lest tiegħek tista' tithalla barra mill-friġġ biex tilhaq temperatura tal-kamra (sa 30°C). Dan jagħmel l-injezzjoni aktar komda. La darba s-siringa tithalla tilhaq temperatura tal-kamra (sa 30°C), terġax tpoġġiha fil-friġġ u għandha tintuża fi żmien 32 ġurnata.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ponlimsi

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

Kif jidher Ponlimsi u l-kontenut tal-pakkett

Ponlimsi huwa soluzzjoni għall-injezzjoni ċara sa opalexxenti, mingħajr kulur sa safra ċara, ipprovduta f'siringa mimlija għal-lest, lesta għall-użu.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

TEVA GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

Manifattur

Merckle GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Luxembourg/Luxemburg

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 (0) 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Grünenthal Pharma, S.A.
Tel: +34 (91) 301 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

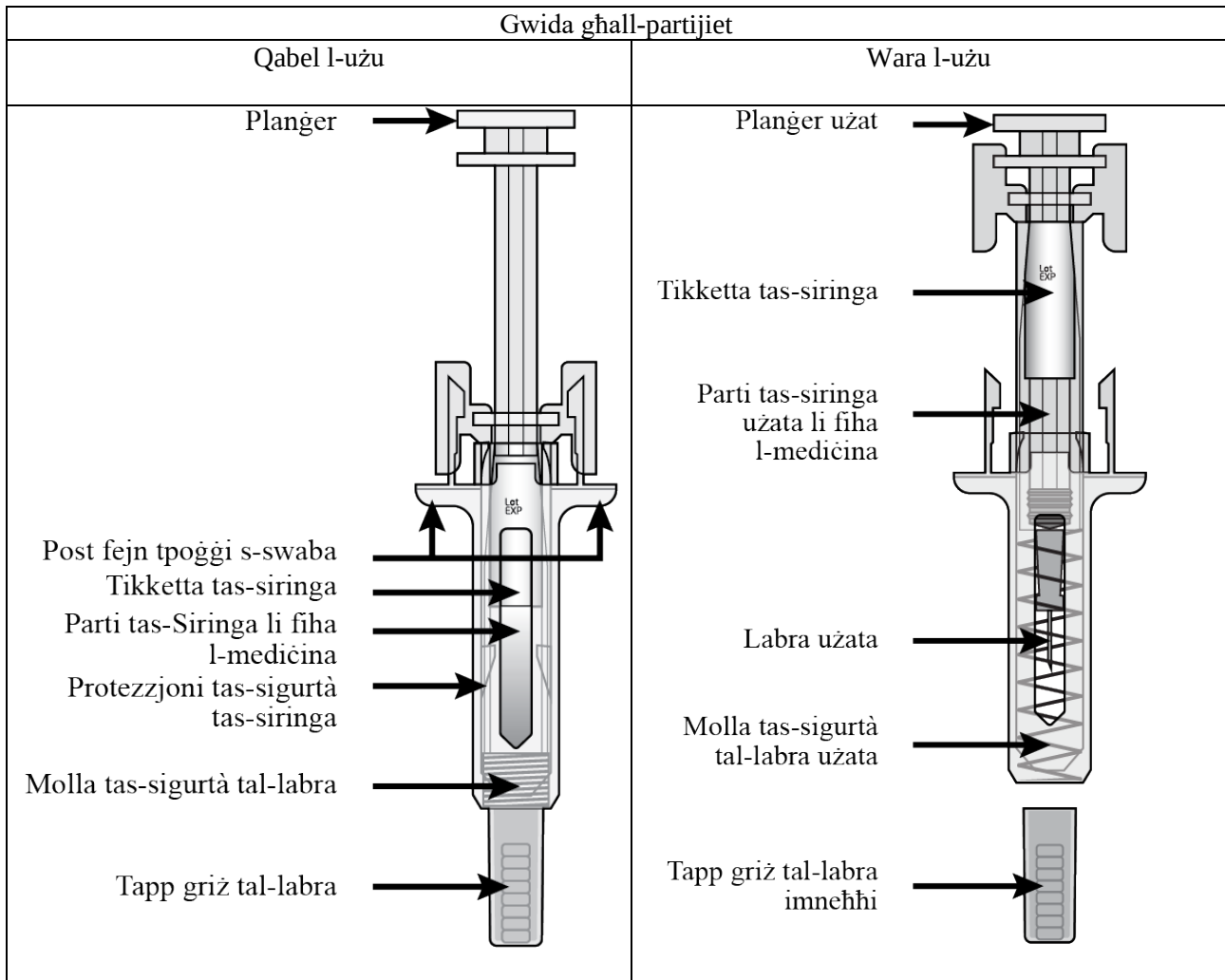
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Istruzzjonijiet għall-użu:



Importanti

Qabel tuża Ponlimsi siringa mimlija għal-lest li għandha protezzjoni awtomatika tal-labra, aqra din l-informazzjoni importanti:

- Huwa importanti li ma tippruvax tinjetta lilek innifsek jekk ma rċevjtx taħrig mit-tabib tiegħek jew minn fornitur tal-kura tas-saħħa.
- Ponlimsi jingħata bħala injezzjoni fit-tessut ta' taħt il-gilda (injezzjoni taħt il-gilda).

✗ **Tnehhix** l-ghatu griż tal-labra mis-siringa mimlija għal-lest qabel ma tkun lest biex tinjetta.

✗ **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk tkun għet imwaqqa fuq wiċċ iebes. Uża siringa mimlija għal-lest għida u ċempel lit-tabib tiegħek jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa.

✗ **Tippruvax** tattiva is-siringa mimlija għal-lest qabel l-injezzjoni.

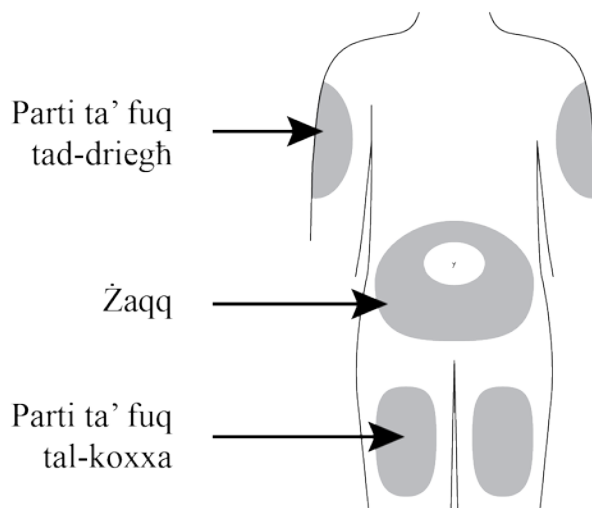
✗ **Tippruvax** tneħhi l-protezzjoni tas-sigurtà trasparenti tas-siringa mimlija għal-lest mis-siringa mimlija għal-lest.

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

Pass 1: Preparazzjoni	
A	Nehhi it-trej tas-siringa mimlija għal-lest mill-pakkett u iġbor l-affarġiet li għandek bżonn għall-injezzjoni tiegħek: imsielah bl-alkohol, biċċiet tat-tajjar jew garża, stikk u kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta (mhux inklużi). Għal injezzjoni aktar komda, ħalli is-siringa mimlija għal-lest fit-temperatura tal-kamra għal madwar 30 minuta qabel tinjetta. Aħsel idejk sew bis-sappun u l-ilma. Fuq wiċċ nadif, u mdawwal sew, poġġi is-siringa mimlija għal-lest ġdida u l-provvisti l-oħra. ✗ Tippruvax issaħħan is-siringa billi tuża sors ta' shana bħal ilma shun jew microwave. ✗ Thallix is-siringa mimlija għal-lest esposta għal dawl tax-xemx dirett. ✗ Thawwadx is-siringa mimlija għal-lest. • Żomm is-siringa mimlija għal-lest fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.
B	Iftah it-trej, billi tqaxxar l-ghatu. Aqbad il-protezzjoni tas-sigurtà tas-siringa mimlija għal-lest biex tneħhi s-siringa mimlija għal-lest mit-trej. Għal raġunijiet ta' sigurtà: ✗ Taqbadx il-plaġer. ✗ Taqbadx l-ghatu l-griż tal-labra.
C	Spezzjona il-medicina u is-siringa mimlija għal-lest. ✗ Tuzax is-siringa mimlija għal-lest jekk: - Il-medicina tkun imdardra jew fiha l-frak. Għandha tkun soluzzjoni ċara sa opalexxenti, bla kulur sa safra ċara. - Hemm xi parti li tihder imxaqqa jew miksura. - It-tapp il-griż tal-labra huwa nieqes jew mhux imwahħal sew. - Id-data ta' meta tiskadi ipprintjata fuq it-tikketta għaddiet; l-aħħar ġurnata tax-xahar muri għaddiet. F'kull każ, ċempel lit-tabib tiegħek jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Pass 2: Illesti

A Aħsel idejk sew. Ipprepara u naddaf is-sit tal-injezzjoni.



Tista' tuża:

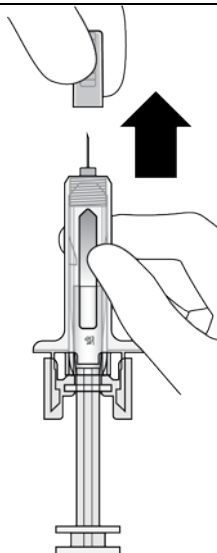
- Il-parti ta' fuq tal-koxxa.
- Iż-żaqq, hlief il-parti ta' 5 cm (2 pulzieri) mad-dawra taż-żokra.
- Il-parti ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (tista' tintuża biss jekk xi hadd ieħor qed jagħtik l-injezzjoni).

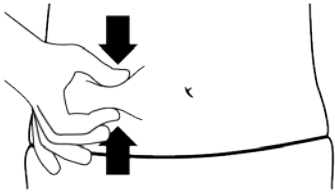
Naddaf is-sit tal-injezzjoni b'imselha bl-alkohol. Halli l-ġilda tinxfef.

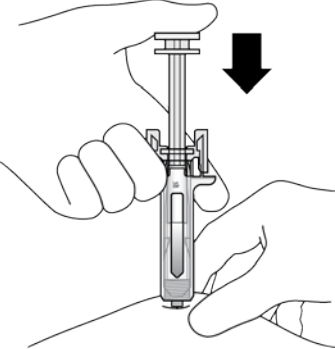
✗ **Tmissx** is-sit tal-injezzjoni qabel ma tinjetta.

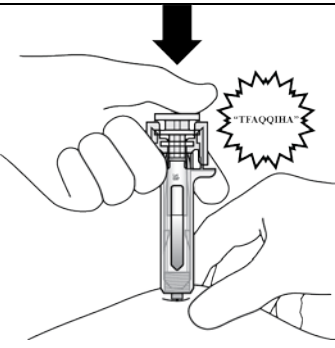
❗ **Tinjettax** go positijiet fejn il-ġilda tuġġha, hija mbengħla, ħamra, jew iebsa. Evita li tinjetta go positijiet li fihom xi ċikatriċi jew stretch marks.

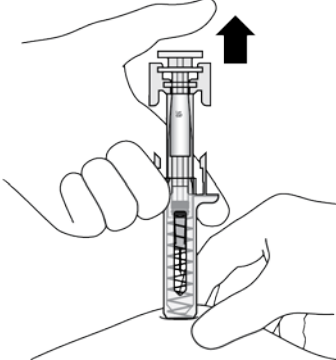
B B'attenzjoni iġbed it-tapp griż tal-labra dritt 'il barra u 'l bogħod minn ġismek.

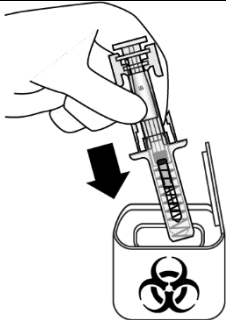


C	Oqros is-sit tal-injezzjoni tiegħek biex tohloq wiċċ sod.
	
! Huwa important li żżomm il-ġilda maqrusa waqt l-injezzjoni.	

Pass 3: Injetta	
A	Żomm il-qarsa. DAHHAL il-labra ġol-ġilda.
	
X Tmissx is-sit imnaddaf tal-ġilda.	

B	IMBOTTA l-planger bil-mod u bi pressjoni konstanti sakemm thoss u tisma “tfaqqiha”. Imbotta sa isfel nett waqt it-tfaqqiha.
	
! Huwa important li timbotta sew l-isfel waqt it-“tfaqqiha” biex tagħti d-doża sħiħa tiegħek.	

C	ERHI subajk il-kbir. Imbagħad NEHHI s-siringa mill-ġilda.
 Wara li terġi l-plaġer, il-protezzjoni tas-sigurtà tas-siringa mimlija għal-lest tgħatti b'mod sikur il-labra tal-injezzjoni. ✗ Tpoġġix l-ġhatu l-griz tal-labra lura fuq is-siringa mimlija għal-lest użata.	

Pass 4: Lesti	
A	Armi is-siringa mimlija għal-lest u l-affarijiet l-oħra fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta.
 Il-mediċini għandhom jintremew skont il-htigijiet lokali. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent. Żomm is-siringi u l-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta fejn ma jidhrux u ma jintlahqux mit-tfal. ✗ Tergax tuża is-siringa mimlija għal-lest. ✗ Tirriċiklax is-siringi mimlija għal-lest u tarmihomx mal-iskart domestiku.	

B	Eżamina is-sit tal-injezzjoni.
Jekk hemm id-demm, aghfas biċċa tajjar jew biċċa garża fuq is-sit tal-injezzjoni tiegħek. Toghrokx is-sit tal-injezzjoni. Applika stikk jekk hemm bżonn.	