

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Prolia 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-medicina 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, bla kulur sa kemmxejn safra.

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 Prolia inaqas 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, Prolia inaqas 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 Prolia għandhom jingħataw il-fuljett ta' tagħrif u l-kartuna biex tfakkar lill-pazjent.

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

Anzjani (età ta' ≥ 65)

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani.

Indeboliment tal-kliwi

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

M'hemm l-ebda data disponibbli f'pazjenti b'terapija sistemika ta' glukokortikoid fit-tul u indeboliment renali sever (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

Prolia m'għandux jintuża fi tfal b'età ta' < 18-il sena minħabba thassib dwar is-sigurtà rigward iperkalcemija 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 jingħata

Għall-użu taħt il-ġilda.

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

L-istruzzjonijiet dwar użu, immaniggar 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.

Ipokalcimija (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

Ipokalcimija

Huwa importanti li jiġu identifikati pazjenti b'riskju ta' ipokalcimija. Ipokalcimija għandha tiġi kkorreġuta permezz ta' tehid 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 jissuġġerixxu ipokalcimija waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.8 għal sintomi) il-livelli tal-kalċju għandhom jitkejlu. Il-pazjenti għandhom ikunu mhegga jirrappurtaw sintomi li jindikaw ipokalcimija.

Fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq, kienet irrappurtata ipokalċimija sintomatika severa (li rriżultat fi dhul l-isptar, avvenimenti ta' theddida għall-ħajja, u każijiet fatali). Filwaqt li l-biċċa l-kbira tal-każijiet sehhew fl-ewwel ftit ġimgħat 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' zidiet fl-ormon tal-paratirojde jiżdied b'żieda fil-grad ta' indeboliment renali. Ġew irrappurtati każijiet severi kif ukoll fatali. Tehid 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 dhul 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 Prolia għall-osteoporozzi (ara sezzjoni 4.8).

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

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

- qawwa tal-prodott mediċinali li jinibbixxi assorbiment mill-ġdid tal-għadam (riskju oghla għal komposti potenti ħafna), ir-rotta tal-ġhoti (riskju oghla għal ġhoti parenterali) u d-doża kumulattiva ta' terapija għall-assorbiment mill-ġdid tal-għadam.
- kanċer, kondizzjonijiet ko-morbużi (eż. anemija, tgħaqid tad-demem, infezzjoni), tipjip.
- terapiji konkomitanti: kortikosteroidi, kimoterapija, inibituri tal-aġġoġenesi, radjoterapija 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 jirrapportaw immedjatament kwalunkwe sintomi orali bħal snien jiċċaqalqu, uġiġh jew nefha jew feriti li ma jfiqux jew tnixxija waqt trattament b'denosumab. Waqt it-trattament, proċeduri dentali invażivi għandhom isiru biss wara konsiderazzjoni bir-reqqa u jiġu evitati viċin l-ġhoti ta' denosumab.

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

Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġh

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

Ksur mhux tipiku tal-wirk

F'pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab kien irrappurtat ksur mhux tipiku tal-wirk (ara sezzjoni 4.8). Ksur mhux tipiku tal-wirk jista' jsehh bi trawma żgħira jew bl-ebda trawma fil-partijiet *subtrochanteric* u *diaphyseal* tal-wirk. Sejbiet radjografici speċifiċi jikkaratterizzaw dawn l-avvenimenti. Ksur mhux tipiku tal-wirk kien irrappurtat ukoll f'pazjenti b'ċertu kondizzjonijiet ko-morbużi (eż. defiċjenza ta' vitamina D, artrite reumatika, ipofosfatasja) u bl-użu ta' ċertu prodotti mediċinali (eż. bisphosphonates, glukokortikoidi, inibituri tal-pompa tal-protoni). Dawn l-avvenimenti sehhew ukoll mingħajr terapija kontra assorbiment mill-ġdid. Ksur simili rrappurtat f'assoċjazzjoni ma' bisphosphonates 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 uġiġh ġdid jew mhux tas-soltu fil-koxxa, fil-ġenbejn jew fl-irqiq ta' bejn iż-żaq u l-koxxa. Pazjenti li jkollhom sintomi bħal dawn għandha ssirilhom evalwazzjoni għal ksur mhux komplut tal-wirk.

Trattament fit-tul kontra l-assorbiment mill-ġdid

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

Twaqqif tat-trattament

Wara t-twaqqif ta' denosumab, huwa mistenni tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (BMD, *bone mineral density*) (ara sezzjoni 5.1), li jwassal għal riskju miżjud ta' ksur. Għalhekk, huwa rakkomandat il-monitoraġġ ta' BMD, u għandu jiġi kkunsidrat trattament alternattiv skont 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

Prolia m'għandux jintuża f'pazjenti pedjatriċi (età ta' < 18). Ġiet irrappurtata iperkalċemija serja. Xi każijiet ta' provi kliniċi kienu kkomplikati minn hsara 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'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra 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-ġhoti 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).

Prolia mhux rakkomandat għall-użu f'nisa tqal u f'nisa li jistgħu joħorgu tqal li mhux qed jużaw kontraċezzjoni. In-nisa għandhom jingħataw parir biex ma joħorgux tqal waqt u għal mill-inqas 5 xhur wara t-ttament bi Prolia. Kwalunkwe effetti ta' Prolia 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 tavanza, bl-akbar ammont ittrasferit matul it-tielet trimestru.

Treddigh

Mhux magħruf jekk denosumab jigix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Fi grieden maħluqa permezz ta' inginerija ġenetika fejn RANKL intefa permezz ta' tneħħija tal-gene ("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-halib li jwassal għall-indeboliment fit-treddigh wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Għandha tittiehed deċiżjoni jekk twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-terapija bi Prolia, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija tat-twelid/tarbija u l-benefiċċju tat-terapija ta' Prolia 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

Prolia 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 uġiġh muskolu-skeletriku u uġiġh fl-estremijiet. Każijiet mhux komuni ta' ċellulite, każijiet rari ta' ipokalcimija, sensittività eċċessiva, osteonekrosi tax-xedaq u ksur mhux tipiku tal-wirk (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8 - deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula) ġew osservati f'pazjenti li jiehdu denosumab.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

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

Il-konvenzjoni li ġejja ntuzat għall-klassifikazzjoni tar-reazzjonijiet avversi (ara tabella 1): komuni 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 jtnizzlu 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 hafna	Raxx Ekżema Alopeċja Eruzzjonijiet Lichenoid minhabba l-medicina ¹ Vaskulite minn sensittività eċċessiva
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna Komuni hafna Rari Rari Mhux Magħrufa	Ugħigh fl-estrematijiet Ugħigh muskoluskelettriku ¹ Osteonekrosi tax-xedaq ¹ Ksur mhux tipiku tal-wirk ¹ Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smigh ²

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

² Ara s-sezzjoni 4.4.

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ipokalcimija

F'żewġ provi kliniċi ta' fażi III ikkontrollati bil-plaċebo f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi, madwar 0.05% (2 minn 4 050) tal-pazjenti kellhom tnaqqis fil-livelli ta' kalċju fis-serum (inqas minn 1.88 mmol/L) wara l-ġhoti ta' Prolia. 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 rrappurtati 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 klinici b' denosumab inkludew parasteżija jew ebusija fil-muskoli, kontrazzjonijiet, spażmi u bugħawwieg fil-muskoli.

Infezzjonijiet fil-gilda

Fi provi klinici ta' fażi III ikkontrollati bil-plaċebo, l-inċidenza globali ta' infezzjonijiet fil-gilda 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 Prolia [1.5%, 59 minn 4 050]); f'irġiel b'osteoporozzi (plaċebo [0.8%, 1 minn 120] kontra Prolia [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 Prolia [1.4%, 12 minn 860]). Infezzjonijiet fil-gilda 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 Prolia. Dawn il-każijiet fil-biċċa l-kbira kienu ċellulite. Infezzjonijiet fil-gilda rrapportati bħala reazzjonijiet avversi serji kienu simili fil-gruppi ta' plaċebo (0.6%, 5 minn 845) u l-gruppi ta' Prolia (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 klinici 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). Tlett minn dawn il-każijiet ta' ONJ sehhew 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 gie vvalutat ukoll fi studju retrospettiv tal-koorti fost 76 192 mara wara l-menopawsa li kienu għadhom qed jibdew it-trattament bi Prolia. 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 klinici 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 jiehdu terapija ta' inibitur ta' aromatase għall-kanċer mhux metastatiku tas-sider.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva relatati mal-medicina

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, avvenimenti rari ta' sensitività eċċessiva relatata mal-medicina, inkluż raxx, urtikarja, nefha fil-wiċċ, eritema, u reazzjonijiet anafilatiċi kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu Prolia.

Ugħigh muskoluskeletriku

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

Eruzzjonijiet Lichenoid minħabba l-medicina

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

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Popolazzjoni pedjatrika

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

Indeboliment renali

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu 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 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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

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

Immunogeniċità

Fi studji kliniċi, ma kinux osservati antikorpi newtralizzanti għal denosumab. Bl-użu ta' immunoassay sensitiv < 1% tal-pazjenti ttrattati b'denosumab għall-perjodu sa 5 snin ittestjaw pożittivi għall-

antikorpi mhux newtralizzanti li jehlu bl-ebda evidenza ta' bidla fil-farmakokinetika, tossicità, jew rispons kliniku.

Effikaċja klinika u sigurtà f'niswa wara l-menopawisa b'osteoporożi

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

Effetti fuq ksur vertebrali

Prolia 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' Prolia fuq ir-riskju ta' ksur vertebrali ġdid

	Proporzjoni ta' niswa bi ksur (%)		Tnaqqis assolut tar-riskju (%) (CI ta' 95%)	Tnaqqis relattiv tar-riskju (%) (CI ta' 95%)
	Plaċebo n = 3 906	Prolia 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

Prolia 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' Prolia wara 3 snin.

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

Effett fuq kull ksur kliniku

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

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

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

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

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

¹ Jinkludi ksur vertebrali kliniku u ksur mhux vertebrali.

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

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

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

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

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

Meta mqabbel mal-plaċebo Prolia żied il-BMD fis-siti kliniċi mkejla kollha b'mod sinifikanti wara sena, sentejn u 3 snin. Fuq perjodu ta' 3 snin Prolia 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' Prolia, 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 bi Prolia. Bidu mill-ġdid ta' Prolia wassal għal żidiet fil-BMD simili għal dawk ta' meta Prolia nġhata għall-ewwel darba.

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

Total ta' 4 550 mara (2 343 Prolia & 2 207 plaċebo) li qabzu mhux aktar minn doża waħda tal-prodott li kien qed jiġi investigat fl-istudju piviali deskritt fuq u temmew il-vista tal-istudju ta' xahar 36 qablu li jinkitbu fi studju ta' estensjoni ta' 7 snin, multinazzjonali, multicentriku, open-label, bi grupp wiehed biex jiġu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' Prolia. In-nisa kollha fl-istudju ta' estensjoni kellhom jirċievu Prolia 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 Prolia 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 minhabba numru kbir ta' twaqqif u disinn open-label. L-inċidenza kumulattiva ta' ksur vertebrali u mhux vertebrali ġdid kienet madwar 6.8% u 13.1% rispettivament, f'pazjenti li baqgħu fuq trattament ta' denosumab għal 10 snin ($n = 1\,278$). Pazjenti li għal xi raġuni ma temmewx l-istudju kellhom rati oġġla ta' ksur waqt it-trattament.

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

Effikaċja klinika u sigurtà f'irġiel b'osteoporozzi

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Prolia 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-kisra ma kinitx evalwata. Meta mqabbel ma' trattament bi plaċebo Prolia żied il-BMD fis-siti kliniċi mkejla kollha b'mod sinifikanti wara 12-il xahar: fl-ispina lombari b'4.8%, fil-ġenbejn totali b'2.0%,

fl-ghonq tal-wirk b'2.2%, fit-trochanter tal-ġenbejn b'2.3%, fid-distal 1/3 radius b'0.9% (kollha $p < 0.05$). Prolia 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-ghonq tal-wirk u t-trochanter tal-ġenbejn kienu osservati minn 6 xhur ($p < 0.0001$).

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

Istologija tal-ghadam kienet evalwata fi 62 mara wara l-menopawsa b'osteoporozzi jew b'massa tal-ghadam baxxa li qatt ma kienu rċevew terapija għall-osteoporozzi jew li qalbu minn terapija minn qabel b'alendronate wara sena sa 3 snin ta' trattament bi Prolia. 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-istologija tal-ghadam giet evalwata wkoll fi 17-il raġel bl-osteoporozzi wara trattament ta' sena bi Prolia. Riżultati tal-bijopsija tal-ghadam miż-żewġ studji wrew għadam ta' arkitettura u kwalità normali bl-ebda evidenza ta' difetti ta' mineralizzazzjoni, għadam minsuġ jew fibrozi tal-mudullun. Sejbiet tal-istomorfometrija fl-istudju ta' estensjoni f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozzi wrew li l-effetti kontra l-assorbiment mill-ġdid ta' Prolia, 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' Prolia darba kull 6 xhur għal 3 snin kienu investigati f'irġiel b'kanċer mhux metastatiku tal-prostata kkonfermat b'mod istologiku li kienu qed jirċievu ADT (1 468 raġel b'età ta' 48-97 sena) li kienu f'riskju akbar ta' ksur (definit bħala > 70 sena, jew < 70 sena b'punteġġ T ta' BMD fl-ispina lombari, ġenbejn totali, jew għonq tal-wirk ta' < -1.0 jew b'passat ta' ksur osteoporotiku). L-irġiel kollha rċevew supplimenti ta' kalċju (tal-inqas 1 000 mg) u vitamina D (tal-inqas 400 IU) kuljum.

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

Prolia 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-ghadam assoċjat ma' terapija b'inibitur ta' aromatase fl-istess waqt

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Prolia 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 għonq tal-wirk minn -1.0 sa -2.5. In-nisa kollha rċevew supplimenti ta' kalċju (tal-inqas 1 000 mg) u vitamina D (tal-inqas 400 IU) kuljum.

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

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Prolia 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-glukokortikoid (≥ 7.5 mg prednisolone kuljum jew l-ekwivalenti tiegħu għal ≥ 3 xhur qabel ir-reġistrazzjoni għall-istudju; $n = 505$) u dawk li bdew il-glukokortikoid (≥ 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 Prolia 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-glukokortikoid, Prolia wera żieda akbar fil-BMD tal-ispina lombari meta mqabbel ma' risedronate f'sena (Prolia 3.6%, risedronate 2.0%; $p < 0.001$) u f' sentejn (Prolia 4.5%, risedronate 2.2%; $p < 0.001$). Fis-subpopolazzjoni li bdiet il-glukokortikoid, Prolia wera żieda akbar fil-BMD tal-ispina lombari meta mqabbel ma' risedronate f'sena (Prolia 3.1%, risedronate 0.8%; $p < 0.001$) u f' sentejn (Prolia 4.6%, risedronate 1.5%; $p < 0.001$).

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

L-istudju ma twettaqx biex juri differenza fil-ksur. F'sena, l-inċidenza tas-suġġett ta' ksur vertebrali radjoloġiku ġdid kienet ta' 2.7% (denosumab) versus 3.2% (risedronate). L-inċidenza tas-suġġett ta' ksur mhux vertebrali kienet ta' 4.3% (denosumab) versus 2.5% (risedronate). F'sentejn, in-numri korrispondenti kienu 4.1% versus 5.8% għal ksur vertebrali 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 wieħed li evalwa l-effikaċja, is-sigurtà, u l-farmakokinetika twettaq fit-tfal b'osteogenesi imperfecta, b'età ta' sentejn sa 17-il sena, 52.3% irġiel, 88.2% Kawkasi. Total ta' 153 individwu inizjalment irċievu denosumab 1 mg/kg taħt il-ġilda (SC - *subcutaneous*), sa massimu ta' 60 mg, kull 6 xhur għal 36 xahar. Sittin individwu għaddew għad-dożaġġ kull 3 xhur.

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

L-avvenimenti avversi l-aktar komuni li ġew irrappurtati waqt id-dożaġġ kull 6 xhur kienu artralġja (45.8%), uġiġh fl-estremitàjiet (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 dhul 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 Prolia m'għandux jintuża għal din l-indikazzjoni.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bi Prolia 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 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

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

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

Fi studji dwar il-firxa tad-doża, denosumab wera farmakokinetika mhux lineari u dipendenti mid-doża, bi tnehhija aktar baxxa b'doži jew konċentrazzjonijiet 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 mhux eliminati permezz tal-mekkanizmi metabolici tal-fwied. Il-farmakokinetika ta' denosumab mhux mistennija li tiġi affettwata minn indeboliment tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

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

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

Fi 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 oghla mid-doża tal-bniedem (60 mg kull 6 xhur), ma kien hemm l-ebda evidenza ta' ħsara lill-omm jew lill-fetu. F'dan l-istudju, il-glandoli tal-limfa tal-fetu ma ġewx eżaminati.

Fi studju ieħor fuq xadini cynomolgus li ngħataw denosumab matul it-tqala kollha f'esponimenti tal-AUC 119-il darba oghla mid-doża tal-bniedem (60 mg kull 6 xhur), kien hemm żieda fil-frieħ imwielda mejta u fil-mortalità wara t-twelid; tkabbir mhux normali tal-għadam li rriżulta f'għadam aktar debboli, ematopoesi mnaqqa, u allinjament hażin tas-snien; nuqqas ta' glandoli tal-limfa periferali; u tnaqqis fit-tkabbir ta' wara t-twelid. Ma kienx stabbilit livell fejn ma kien osservat l-ebda effett avvers għall-effetti fuq is-sistema riproduttiva. Wara perijodu ta' 6 xhur wara t-twelid, bidliet relatati mal-għadam urew irkupru u ma kien hemm l-ebda effett fuq il-ħruġ tas-snien. Madankollu, l-effetti fuq il-glandoli tal-limfa u l-allinjament hażin tas-snien ippersistew, u f'animal wiehed kienet osservata mineralizzazzjoni minima sa moderata f'tessuti multipli (relazzjoni mat-trattament mhux ċerta). Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' ħsara għall-omm qabel il-ħlas; effetti avversi fuq l-omm seħhew b'mod mhux frekwenti waqt il-ħlas. Żvilupp tal-glandola mammarja fl-omm kien normali.

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Acetic acid, glacial*

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)*

Sorbitol (E420)

Polysorbate 20

Ilma għall-injezzjonijiet

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

6.2 Inkompatabiltajiet

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

4 snin.

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm 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' ɣxuna 27, bi jew bla protezzjoni tal-labra.

Daqs tal-pakkett ta' siringa mimlija għal-lest wahda, ipprezentat f'ippakkjar fil-folja (siringa mimlija għal-lest bi jew bla protezzjoni tal-labra) jew bla folja (siringa mimlija għal-lest mingħajr protezzjoni tal-labra biss).

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

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

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
L-Olanda

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

EU/1/10/618/001
EU/1/10/618/002
EU/1/10/618/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Mejju 2010
Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Jannar 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. 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 MEDICINALI**

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

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapore 637026

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
USA

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
L-Olanda

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
L-Irlanda

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Il-Belġju

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

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

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid 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 (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- ### **• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Prolia 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 hydroxide, sorbitol (E420), polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

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

Siringa waħda mimlija għal-lest.

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.

Thawwadx.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friża.
Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
L-Olanda

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

EU/1/10/618/001 siringa mimlija għal-lest waħda (fil-folja)
EU/1/10/618/002 siringa mimlija għal-lest waħda (mhux fil-folja)
EU/1/10/618/003 siringa mimlija għal-lest waħda bi protezzjoni awtomatika tal-labra (fil-folja)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL BRAILLE

Prolia

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 MEDIĊINALI

Prolia 60 mg injezzjoni
denosumab

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

Amgen Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

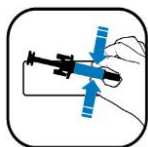
EXP

4. NUMRU TAL LOTT

Lot

5. OHRAJN

SC



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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Prolia 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

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Prolia 60 mg
denosumab
SC

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 (inkluża fil-pakkett)
--

Prolia 60 mg Injezzjoni
denosumab

SC

Injezzjoni li jmiss f'6 xhur:

Uża Prolia sakemm it-tabib tiegħek jagħtik riċetta għalih

Amgen Europe B.V.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina 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-medicina 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 effetti sekondarji 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 Prolia.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu PROLIA u għalxiex jintuża

X'inhu Prolia u kif jaħdem

Prolia fih denosumab, proteina (antikorp monoklonali) li tfixxkel l-azzjoni ta' proteina oħra biex b'hekk tittratta t-telf tal-għadam u osteoporozzi. Trattament bi Prolia isahħah 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 tissejjah 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 glukokortikoidi. Ħafna pazjenti li għandhom l-osteoporozzi m'għandhomx sintomi, madankollu xorta għandhom riskju ta' ksur fl-għadam, speċjalment fis-sinsla tad-dahar, fil-ġenbejn u l-polz.

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

Għalxiex jintuża Prolia

Prolia jintuża biex jittratta:

- osteoporozzi f'nisa wara l-menopawsa u irġiel li għandhom riskju miżjud ta' ksur (għadam miksuri) biex inaqas ir-riskju ta' ksur fis-sinsla tad-dahar, ksur mhux fis-sinsla tad-dahar u ksur fil-ġenbejn.
- telf ta' għadam ikkawżat minn tnaqqis fil-livell tal-ormoni (testosterone) ikkawżat minn kirurġija jew trattament b'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'ghandek tkun taf qabel ma tuża PROLIA

Tużax Prolia

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

Inti jista' jkollok livelli baxxi ta' kalċju fid-demm tiegħek waqt li tirċievi Prolia. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi sintomu minn dawn li ġejjin: spażmi, kontrazzjonijiet, jew bughawwieġ fil-muskoli tiegħek, u/jew tneqqu jid 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-demm 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-demm tiegħek (permezz ta' test tad-demm).

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

Problemi f'ħalqek, snien jew xedeq

Effett sekondarju imsejjaħ osteonekrosi tax-xedeq (ONJ - *osteonecrosis of the jaw*) (hsara fl-għadam fix-xedeq) ġie irrappurtat b'mod rari (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 1,000 persuna) f'pazjenti li kienu qed jirċievu Prolia 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 medicini msejjaħ kortikosterojdi (bħal prednisolone jew dexamethasone).
- għandek kanċer.

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

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

Ikkuntattja lit-tabib u dentist tiegħek immedjatament jekk ikollok xi problemi b'halqek jew snienek b'hal 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 bi Prolia. Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġh għid jew mhux tas-soltu f'genbejk, fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa, jew fil-koxxa.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Prolia

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

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

Tqala u treddiġh

Prolia 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. Prolia 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 Prolia u għal mill-inqas 5 xhur wara li jwaqqfu t-trattament bi Prolia.

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

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Prolia fih sorbitol

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

Prolia fih sodium

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

3. Kif ghandek tuża PROLIA

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

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

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

Thawwadx.

Jekk tinsa tuża Prolia

Jekk tintnesa doża ta' Prolia, 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 Prolia

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Rarament, pazjenti li jkunu qed jirċievu Prolia jistgħu jiżviluppaw uġiġħ fil-ħalq u/jew xedaq, nefha jew feriti li ma jfiqux fil-ħalq jew xedaq, tnixxija, tnemnim jew sensazzjoni ta' toqla fix-xedaq, jew sinna laxka. Dawn jistgħu 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 Prolia jew wara li twaqqaf it-trattament.

Rarament, pazjenti li jkunu qed jirċievu Prolia jista' jkollhom livelli baxxi ta' kalċju fid-demm (ipokalcimija); livelli baxxi hafna ta' kalċju fid-demm jistgħu jwasslu għal dħul l-isptar u jistgħu jkunu wkoll ta' theddida għall-ħajja. Sintomi jinkludu spażmi, kontrazzjonijiet, jew bugħawwieġ 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 wieħed minn dawn japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**. Kalċju baxx fid-demm jista' jwassal ukoll għal bidla fir-ritmu tal-qalb imsejha titwil tal-QT li huwa osservat permezz ta' elettrokardjogramma (ECG - *electrocardiogram*).

Ksur mhux tas-soltu tal-għadma tal-koxxa jista' jsehh b'mod rari f'pazjenti li jirċievu Prolia.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġh għdid 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' ksar tal-għadma tal-koxxa.

Reazzjonijiet allergiċi jistgħu jsehhu b'mod rari f'pazjenti li jirċievu Prolia. 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 Prolia.

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

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

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

- uġiġh waqt li tgħaddi l-awrina, awrina ta' spiss, demm fl-awrina, inabilità li żżomm l-awrina,
- infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq,
- uġiġh, tingiż jew tnefnim li jimxi l-isfel f'sieqek (xjatika),
- stitikezza,
- skonfort addominali,
- raxx,
- kondizzjoni fil-ġilda bil-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 minħabba l-medicina).

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

- reazzjoni allergika li tista' tagħmel ħsara lill-vażi tad-demm prinċipalment fil-ġilda (eż. tikek vjola jew ħomor fil-kannella, 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, tnixxija mill-widnejn u/jew infezzjoni fil-widnejn. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-għadam tal-widna.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tahzen PROLIA

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.

Aħžen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

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' titħalla barra mill-friġġ biex tilhaq temperatura tal-kamra (sa 25°C). Dan jagħmel l-injezzjoni aktar komda. La darba s-siringa titħalla tilhaq temperatura tal-kamra (sa 25°C), għandha tintuża fi żmien 30 ġurnata.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ 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 Prolia

- 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 hydroxide, sorbitol (E420), polysorbate 20 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Prolia u l-kontenut tal-pakkett

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

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

Kull pakkett fih siringa mimlija għal-lest waħda.

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

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

L-Olanda

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

L-Olanda

Manifattur

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

L-Irlanda

Manifattur
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Il-Belġju

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά ΕΠΕ.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

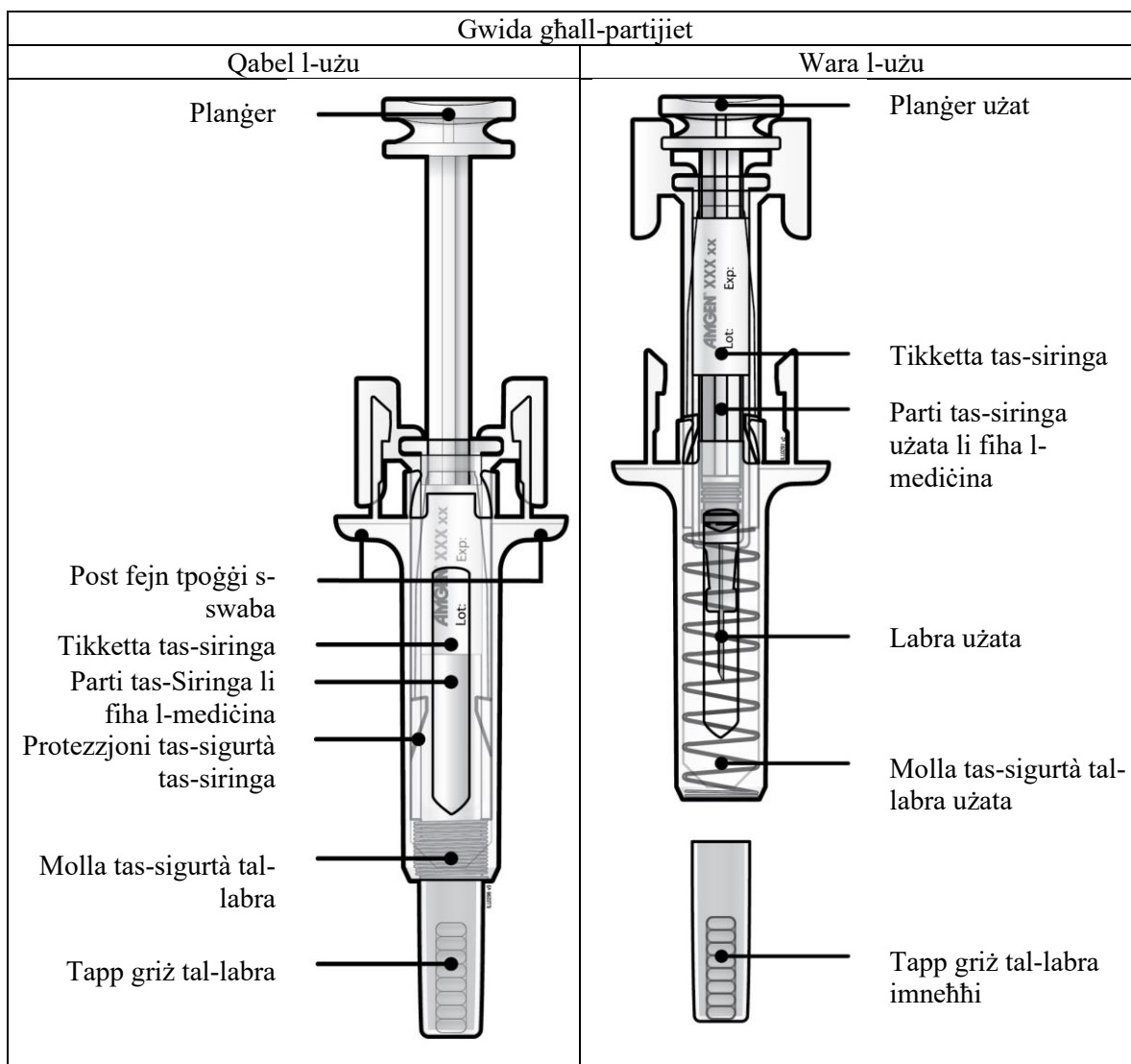
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

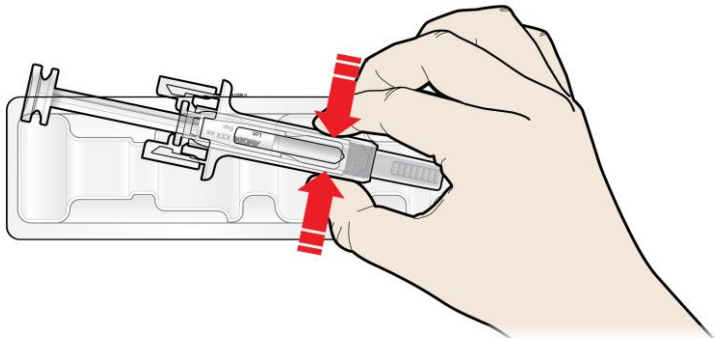
Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu/>

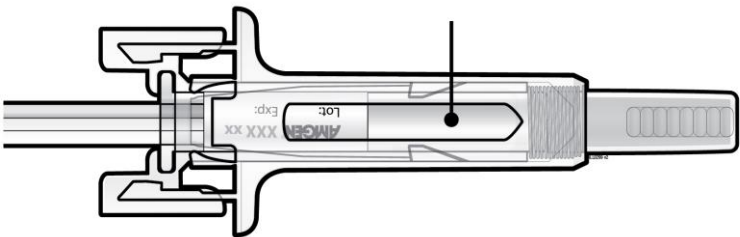
Istruzzjonijiet għall-użu:

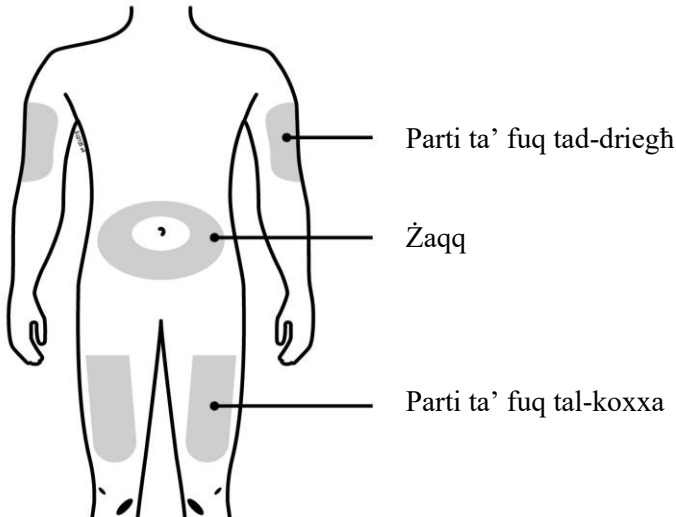


Importanti	
Qabel tuża Prolia siringa mimlija għal-lest li għandha protezzjoni awtomatika tal-labra, aqra din l-informazzjoni important:	
•	Huwa important li ma tippruvax tinjetta lilek innifsek jekk ma rċevejtx taħrig mit-tabib tiegħek jew minn fornitur tal-kura tas-saħħa.
•	Prolia jingħata bħala injezzjoni fit-tessut ta' taħt il-ġilda (injezzjoni taħt il-ġilda).
✗	Tnehhix l-għatu griż tal-labra mis-siringa mimlija għal-lest qabel ma tkun lest biex tinjetta.
✗	Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk tkun għet imwaqqa fuq wiċċ iebes. Uża siringa mimlija għal-lest ġdida 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.	

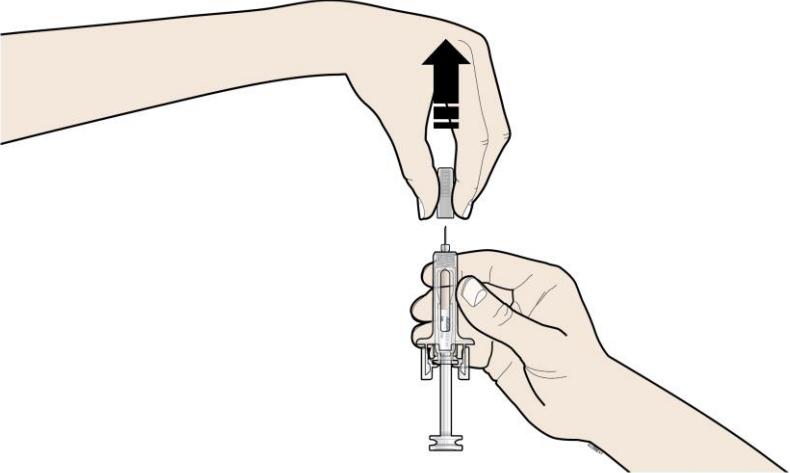
Pass 1: Preparazzjoni	
A	Nehhi it-trej tas-siringa mimlija għal-lest mill-pakkett u iġbor l-affarjiet li għandek bżonn għall-injezzjoni tiegħek: imsielaħ bl-alkohol, biċċiet tat-tajjar jew garża, stikk u kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta (mhux inkluzi).
Għal injezzjoni aktar komda, halli 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 <i>microwave</i> .
✗	Thallix is-siringa mimlija għal-lest esposta għal dawl tax-xemx dirett.
✗	Thawwadx is-siringa mimlija għal-lest.
•	Żomm is-siringa mimlija għal-lest fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

B	Iftaħ it-trej, billi tqaxxar l-għatu. Aqbad il-protezzjoni tas-sigurtà tas-siringa mimlija għal-lest biex tneħhi s-siringa mimlija għal-lest mit-trej.
	
Aqbad hawn	
Għal raġunijiet ta' sigurtà:	
✗	Taqbadx il-planger.
✗	Taqbadx l-għatu l-griż tal-labra.

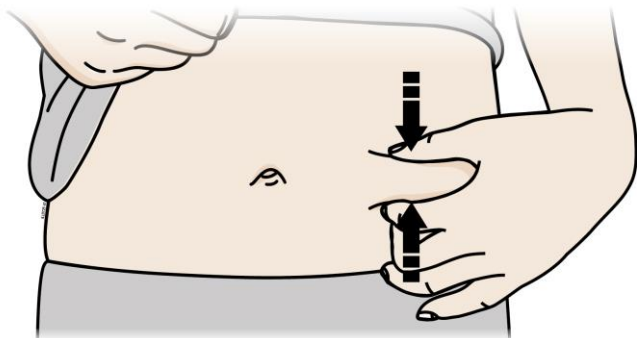
C	Spezzjona il-medicina u is-siringa mimlija għal-lest.
Medicina 	
✗ Tuzax is-siringa mimlija għal-lest jekk: • Il-medicina tkun imdardra jew fiha l-frak. Għandha tkun soluzjoni ċara, bla kulur sa kemmxejn safranija. • Hemm xi parti li tihder imxaqqa jew miksura. • It-tapp il-griż tal-labra huwa nieqes jew mhux imwahnhal sew. • Id-data ta' meta tiskadi ipprintjata fuq it-tikketta għaddiet; l-aħħar gurnata 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 pulzjeri) 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-alkoħol. Halli l-ġilda tinxef. ✗ Tmissx is-sit tal-injezzjoni qabel ma tinjetta. ❗ Tinjettax go positijiet fejn il-ġilda tuġġha, hija mbengla, hamra, jew iebsa. Evita li tinjetta go positijiet li fihom xi ċikatriċi jew <i>stretch marks</i>.	

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

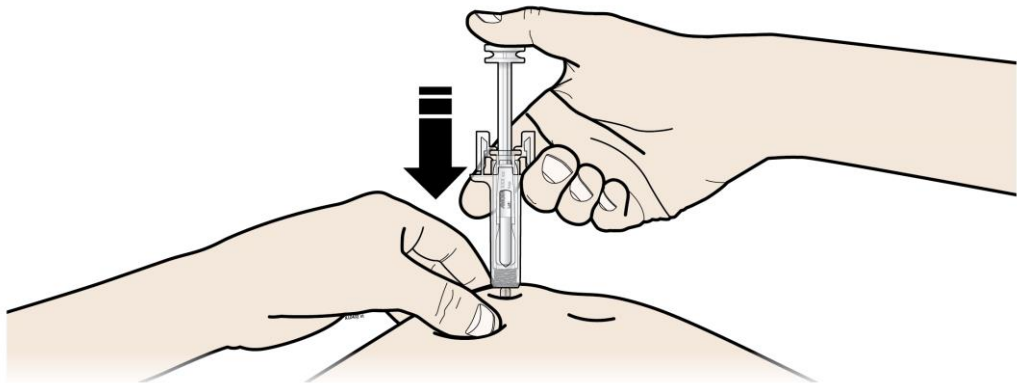


C	Oqros is-sit tal-injezzjoni tiegħek biex tohloq wiċċ sod.
---	---



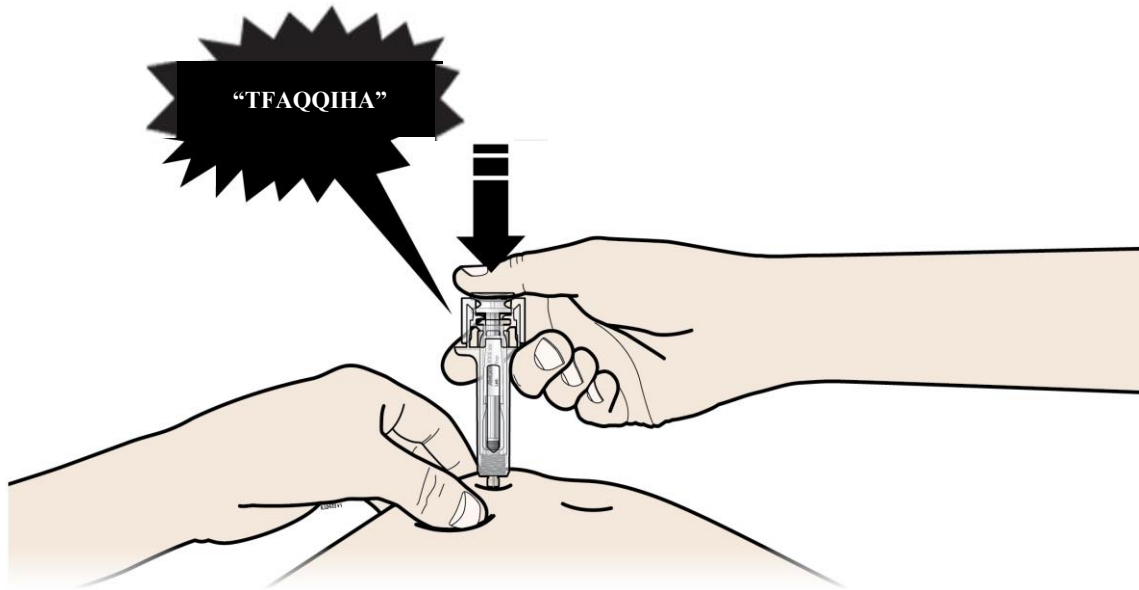
 Huwa important li żżomm il-ġilda maqrusa waqt l-injezzjoni.

Pass 3: Injetta	
A	Żomm il-qarsa. DAHHAL il-labra ġol-ġilda.



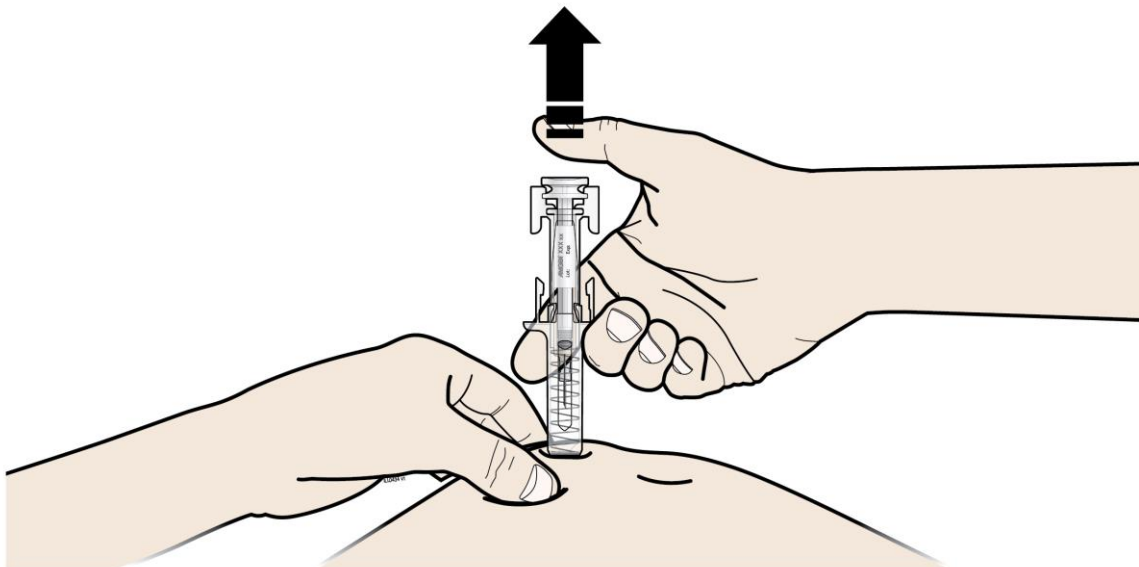
X Tmisx is-sit imnaddaf tal-ġilda.

- B IMBOTTA l-plaġer 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 shiha tiegħek.

- C ERHI subajk il-kbir. Imbagħad NEHHI s-siringa mill-ġilda.



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

✗ **Tpoġġix** l-ghatu l-griż 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-ħtiġijiet lokali. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. 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. ✗ Terġax 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. Togħrokk is-sit tal-injezzjoni. Applika stikk jekk hemm bzonn.

Istruzzjonijiet biex taghti injezzjoni bi Prolia siringa mimlija għal-lest

Din is-sezzjoni fiha informazzjoni dwar kif tintuża s-siringa mimlija għal-lest ta' Prolia. **Huwa importanti li inti jew il-persuna li qed tiehu hsiebek ma taghtux l-injezzjoni jekk ma rċevejtux taħriġ mit-tabib jew mill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.** Dejjem għandek taħsel idejk qabel kull injezzjoni. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif tinjetta, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għall-assistenza.

Qabel tibda

Aqra sew l-istruzzjonijiet kollha qabel tuża s-siringa mimlija għal-lest.

TUŽAX is-siringa mimlija għal-lest jekk l-għatu tal-labra tneħħa.

Kif għandek tuża s-siringa mimlija għal-lest ta' Prolia?

It-tabib tiegħek ordnalek siringa mimlija għal-lest ta' Prolia għall-injezzjoni fit-tessut ta' taħt il-ġilda. Għandek tinjetta l-kontenut kollu (1 mL) tas-siringa mimlija għal-lest ta' Prolia u dan għandu jiġi njettat darba kull 6 xhur kif qallek it-tabib tiegħek.

Apparat:

Biex taghti l-injezzjoni, se jkollok bżonn:

1. Siringa ġdida mimlija għal-lest ta' Prolia
2. Imsielah tal-alkoħol jew simili.

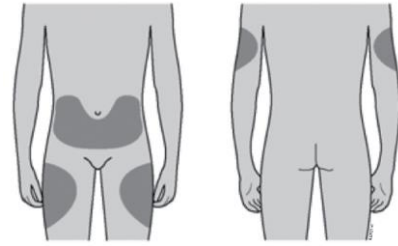
X'għandek tagħmel qabel taghti l-injezzjoni taħt il-ġilda ta' Prolia

1. Ohroġ is-siringa mimlija għal-lest mill-frigġ.
TAQBADX is-siringa mimlija għal-lest mill-plaġer jew mill-għatu tal-labra. Dan jista' jagħmel ħsara lill-apparat.
2. Is-siringa mimlija għal-lest tista' tithalla barra mill-frigġ biex tilhaq temperatura tal-kamra. Dan jagħmel l-injezzjoni aktar komda.
ISSAHHANIEX bl-ebda mod ieħor, per eżempju, fil-forn li jsajjar jew isahħan l-ikel bil-majkrowejv jew f'ilma jaħraq.
THALLIX is-siringa esposta għal dawl tax-xemx dirett.
3. **THAWWADX** is-siringa mimlija għal-lest.
4. **TNEHHIX** l-għatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest qabel tkun lest/a biex tinjetta.
5. Iċċekkja d-data ta' meta tiskadi fuq it-tikketta tas-siringa mimlija għal-lest (EXP).
TUŽAX jekk id-data tkun qabżet l-aħħar ġurnata tax-xahar muri.
6. Iċċekkja d-dehra ta' Prolia. Għandu jkun soluzzjoni ċara u mingħajr kulur sa kemmxejn safra. Is-soluzzjoni m'għandhiex tiġi njetтата jekk ikun fiha xi frak jew jekk tkun imdardra jew bidlet il-kulur.
7. Sib wiċċ komdu, imdawwal sew u nadif, u poġġi l-apparat kollu fejn tista' tilhqu.
8. Aħsel idejk sew.

Fejn għandek tagħti l-injezzjoni?

L-aħjar postijiet biex tinjetta huma l-parti ta' fuq tal-koxox u l-addome.

Il-persuna li tiegħu ħsiebek tista' tuża l-parti ta' barra tad-driegħ ukoll.



Kif għandek tagħti l-injezzjoni?

1. Iddisinfetta l-ġilda billi tuża' imselha tal-alkoħol.

2. Biex tevita li tgħawweg il-labra, nehhi l-ġhatu tal-labra billi tigbdu dritt 'il barra bil-mod mingħajr ma tgħawweg, kif muri fi stampi 1 u 2. **TMISSX** il-labra u timbuttax l-planger.

3. Tista' tinnota bużżieqa żgħira tal-arja fis-siringa mimlija għal-lest. M'għandekx għalfejn tneħhi l-bużżieqa tal-arja qabel ma tinjetta. Injezzjoni ta' soluzzjoni b'bużżieqa tal-arja ma tagħmilx ħsara.

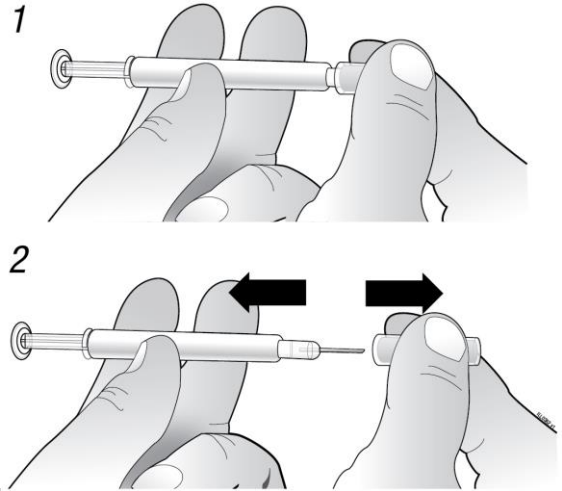
4. Oqros (mingħajr ma tagħfas) il-ġilda bejn subgħajk il-kbir u l-werrej. Dahhal il-labra kollha fil-ġilda kif muri mit-tabib jew mill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.

5. Imbotta l-planger **bil-mod** u b'mod kostanti, waqt li żżomm il-ġilda maqrusa. Imbotta l-planger s'isfel nett biex tinjetta **s-soluzzjoni kollha**.

6. Nehhi l-labra u erhi il-ġilda.

7. Jekk tinnota qatra demm, tista' timsaħa b'mod gentili b'biċċa tajjar jew tixju. M'għandekx toghrok il-post tal-injezzjoni. Jekk hemm bżonn, tista' tgħatti is-sit tal-injezzjoni bi stikk.

8. Uża kull siringa mimlija għal-lest għal injezzjoni waħda biss. **TUŻAX** xi soluzzjoni ta' **Prolia** li jkun fadal fis-siringa.



Ftakar: jekk ikollok xi problemi, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għall-għajnuna u parir.

Rimi ta' siringi wżati

- **TPOĠĠIX** l-ġhatu lura fuq siringi wżati.
- Żomm siringi wżati fejn ma jintlahqux u ma jidhurx mit-tfal.
- Is-siringa wżata għandha tintrema skont il-htigijiet lokali. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

ANNESS IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI
TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal denosumab (indikant għal osteoporozzi u għal telf ta' għadam assoċjat ma' asportazzjoni tal-ormoni f'kanċer tal-prostata), il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Fid-dawl ta' data disponibbli dwar tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam wara t-twaqqif ta' denosumab minn prova/i klinika/ċi u anki dik deskritta f'letteratura ppubblikata reċentement, ir-Rapporteur tal-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom denosumab (indikant għal osteoporozzi u għal telf ta' għadam assoċjat ma' asportazzjoni tal-ormoni f'kanċer tal-prostata) għandu jiġi emendat kif xieraq.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal denosumab (indikant għal osteoporozzi u għal telf ta' għadam assoċjat ma' asportazzjoni tal-ormoni f'kanċer tal-prostata) is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom denosumab (indikant għal osteoporozzi u għal telf ta' għadam assoċjat ma' asportazzjoni tal-ormoni f'kanċer tal-prostata) huwa favorevoli sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq għandhom ikunu varjati.