

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-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Stoboclo 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 mammarji (ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż) permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Din il-medicina fiha 47 mg ta' sorbitol (E420) u 0.1 mg ta' polysorbate 20 (E432) f' kull mL ta' soluzzjoni.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

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

L-aħjar tul ta' żmien ta' trattament totali kontra l-assorbiment mill-ġdid għall-osteoporozzi (inklużi kemm denosumab kif ukoll biphosphonates) 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 kienux studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu taħt il-ġilda.

L-ghoti għandu jsir minn individwu mħarreg 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

Trasmissibilità

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

Supplimentazzjoni ta' Kalċju u vitamina D

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

Prekawzjonijiet għall-użu

Ipokalċimija

Huwa importanti li jiġu identifikati pazjenti b'riskju ta' ipokalċimija. Ipokalċimija għandha tiġi kkoreġuta permezz ta' teħid adegwat ta' kalċju u vitamina D qabel tinbeda t-terapija. Sorveljanza klinika tal-livelli tal-kalċju hija rakkomandata qabel kull doża u, f'pazjenti predisposti għall-ipokalċimija fi żmien ġimagħtejn, wara d-doża tal-bidu. Jekk xi pazjent ikollu sintomi li jissuggerixxu ipokalċimija waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.8 għal sintomi) il-livelli tal-kalċju għandhom jitkejlu. Il-pazjenti għandhom ikunu mhegġa 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-ħajja, u każijiet fatali). Filwaqt li l-biċċa l-kbira tal-każijiet seħhew fl-ewwel ftit ġimgħat mill-bidu tat-terapija, din seħhet 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-osteoporozì (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 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-demm, 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. qluġħ ta' sinna).

Il-pazjenti kollha għandhom ikunu mhegġa biex tinzamm iġjene orali tajba, jirċievu eżaminazzjonijiet dentali ta' rutina, u jirrappurtaw immedjatament kwalunkwe sintomi orali bħal snien jiċċaqalqu, uġiġħ jew nefħa 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-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-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 jkunu qed jirċievu denosumab li jkollhom sintomi fil-widnejn inklużi infezzjonijiet kroniċi fil-widna.

Ksur mhux tipiku tal-wirk

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

Trattament fit-tul kontra l-assorbiment mill-ġdid

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

Trattament fl-istess waqt bi prodotti mediċinali 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

Denosumab m'għandux jintuża f'pazjenti pedjatriċi (età ta' < 18). Ġiet irrappurtata iperkalċemija serja. Xi każijiet ta' provi kliniċi kienu kkomplikati minn ħsara akuta fil-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 jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

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

Fi studju ta' interazzjoni, denosumab ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' midazolam, li 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 *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' denosumab f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Denosumab mhux rakkomandat għall-użu f'nisa tqal u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhux qed jużaw kontraċezzjoni. In-nisa għandhom jingħataw parir biex ma joħorġux tqal waqt u għal mill-inqas 5 xhur wara t-trattament b'denosumab. Kwalunkwe effetti ta' denosumab x'aktarx ikunu akbar waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala peress li antikorpi monoklonali huma trasportati mill-plaċenta b'mod lineari hekk kif it-tqala tavvanza, bl-akbar ammont ittrasferit matul it-tielet trimestru.

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi f' tabella

Id-*data* f' tabella 1 hawn taht tiddekrivi r-reazzjonijiet avversi rappurtati 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 jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi rappurtati 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 Ugħiġ 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	Ugħiġ fl-estrematajiet Ugħiġ muskuloskelettriku 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' analiżi 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-analiżi miġbura, ma kienx identifikat permezz ta' analiżi 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-ġothi 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). Tlett 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 gie 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 jiehdu terapija ta' inibitur ta' aromatase għall-kanċer mhux metastatiku tas-sider.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva relatati mal-mediċina

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

Ugħigh muskoluskelettriku

Ugħigh muskoluskelettriku, 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. Ugħigh muskoluskelettriku li wassal għal waqfien tat-trattament tal-istudju ma kienx komuni.

Eruzzjonijiet Lichenoid minħabba l-medicina

Kienu rrappurtati 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

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

Indeboliment renali

Fi studji kliniċi, pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina < 30 mL/min) jew li qed jirċievu d-dijalisi kienu f'riskju akbar li jiżviluppaw ipokalcimija fin-nuqqas ta' supplimenti ta' kalċju. Teħid 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 rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw 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 kienux 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

Stoboclo 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 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 farmakodinamici

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

Immunogenicità

Antikorpi kontra denosumab jistgħu jiżviluppaw waqt it-trattament b'denosumab. Ma giet osservata l-ebda korrelazzjoni evidenti tal-iżvilupp ta' antikorpi mal-farmakokinetika, ir-rispons kliniku jew l-avvenimenti avversi.

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' denosumab mogħti darba kull 6 xhur għal 3 snin kienu nvestigati f'nisa wara l-menopawsa (7,808 mara b'età ta' 60-91 sena, li fosthom 23.6% kellhom ksur vertebrali prevalenti) b'punteġġi T tad-densità tal-minerali fl-ghadam (BMD - *bone mineral density*) fil-linja bażi fl-ispina lumbari jew ġenbejn totali ta' bejn -2.5 u -4.0 u medja assoluta ta' probabbiltà ta' ksur fuq medda ta' 10 snin ta' 18.60% (*deciles*: 7.9-32.4%) għall-ksur osteoporetiku maġġuri u 7.22% (*deciles*: 1.4-14.9%) għall-ksur tal-ġenbejn. Nisa b'mard ieħor jew fuq terapiji li jistgħu jaffettwaw l-ghadam 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% b'denosumab (tnaqqis assolut tar-riskju ta' 1.4%, $p < 0.01$).

Effett fuq kull ksur kliniku

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

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

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

*p ≤ 0.05, **p = 0.0106 (*punt finali sekondarju inkluż fl-aġġustament ta' multipliċità*), ***p ≤ 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-ghonq tal-wirk fil-linja bażi ta' ≤ -2.5, denosumab naqqas ir-riskju ta' ksur mhux vertebrali (tnaqqis relattiv tar-riskju ta' 35%, tnaqqis assolut tar-riskju ta' 4.1%, p < 0.001, analiżi esploratorja).

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

Effett fuq id-densità tal-minerali fl-ghadam

Meta mqabbel mal-plaċebo denosumab żied il-BMD fis-siti kliniċi mkejla kollha b'mod sinifikanti wara sena, sentejn u 3 snin. Fuq perjodu ta' 3 snin denosumab żied il-BMD fl-ispina lombari b'9.2%, fil-ġenbejn totali b'6.0%, fl-ghonq 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-plaċebo sa 18-il xahar wara l-aħħar doża. Din id-data tindika li biex jinżamm l-effett tal-prodott mediċinali huwa meħtieġ trattament kontinwu b'denosumab. Bidu mill-ġdid ta' denosumab wassal għal żidiet fil-BMD simili għal dawk ta' meta denosumab ingħata għall-ewwel darba.

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

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

F'pazjenti ttrattati b'denosumab sa 10 snin, il-BMD żdiedet mill-linja bażi tal-istudju piviali b'21.7% fl-ispina lombari, b'9.2% fil-ġenbejn totali, b'9.0% fl-ghonq 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-xedax (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'osteoporożi

L-effikaċja u s-sigurtà ta' denosumab darba kull 6 xhur għal sena kienu nvestigati 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 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-għonq 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-għonq tal-wirk u t-trochanter tal-ġenbejn kienu osservati minn 6 xhur ($p < 0.0001$).

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

Istoloġija tal-għadam kienet evalwata fi 62 mara wara l-menopawsa b'osteoporożi jew b'massa tal-għadam baxxa li qatt ma kienu rċevew terapija għall-osteoporożi jew li qalbu minn terapija minn qabel b'alendronate wara sena sa 3 snin ta' trattament b'denosumab. Disgħa u ħamsin mara pparteċipaw fis-sotto-studju tal-bijopsija tal-għadam 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-għadam giet evalwata wkoll fi 17-il raġel bl-osteoporożi wara trattament ta' sena b'denosumab. Riżultati tal-bijopsija tal-għadam 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'osteoporożi wrew li l-effetti kontra l-assorbiment mill-ġdid ta' denosumab, kif imkejla mill-frekwenza ta' attivazzjoni u r-rati ta' formazzjoni tal-għadam, inżammu matul iż-żmien.

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' denosumab darba kull 6 xhur għal 3 snin kienu nvestigati 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 bħala > 70 sena, jew < 70 sena b'puntegġ T ta' BMD fl-ispina lombari, ġenbejn totali, jew għonq tal-wirk ta' < -1.0 jew b'passat ta' ksur osteoporotiku). L-irġiel kollha rċevew supplimenti ta' kalċju (tal-inqas 1,000 mg) u vitamina D (tal-inqas 400 IU) kuljum.

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

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

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' denosumab darba kull 6 xhur għal sentejn kienu investigati f'nisa b'kanċer mhux metastatiku tas-sider (252 mara b'età ta' 35-84 sena) u b'puntegġi T ta' BMD fil-linja bażi fl-

ispina lombari, ġenbejn totali jew għonq tal-wirk minn -1.0 sa -2.5. In-nisa kollha 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 żied il-BMD fis-siti kliniċi mkejla kollha b'mod sinifikanti wara sentejn: fl-ispina lombari b'7.6%, fil-ġenbejn totali b'4.7%, fl-għonq tal-wirk bi 3.6%, fit-*trochanter* tal-ġenbejn b'5.9%, fid-*distal 1/3 radius* b'6.1% u fil-ġisem totali b'4.2% (kollha $p < 0.0001$).

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' denosumab 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 denosumab 60 mg taħt il-ġilda darba kull 6 xhur jew risedronate orali 5 mg darba kuljum (kontroll attiv) għal sentejn. Il-pazjenti rċewew supplimenti kuljum ta' kalċju (tal-inqas 1,000 mg) u vitamina D (tal-inqas 800 IU).

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

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

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

L-istudju ma twettaqx biex juri differenza fil-ksur. F'sena, l-inċidenza tas-suġġett ta' ksur vertebrali 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 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 inizzjalment 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 lombari 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 sehhew avvenimenti ta' theddida għall-ħajja u dħul fl-isptar minhabba iperkalcemija (ara sezzjoni 4.2).

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

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

5.2 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-koncentrazzjonijiet 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 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 dozi 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 osteoporożi; kanċer tal-prostata jew tas-sider) ma jidhirx li jaffettwaw il-farmakokinetika ta' denosumab b'mod sinifikanti.

Kienet osservata tendenza bejn piż tal-ġisem oghla 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 tneħħija aktar baxxa b'dozi jew konċentrazzjonijiet oghla, iżda b'żidiet fl-esponiment f'it jew wisq proporzjonali mad-doża għal dozi 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-mekkaniżmi metabolici tal-fwied. Il-farmakokinetika ta' denosumab mhux mistennija li tiġi affettwata minn indeboliment tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Fi studju ta' fażi 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-eżatt. Għad-dożaġġ kull 3 xhur u kull 6 xhur, il-konċentrazzjonijiet minimi medji ta' denosumab fis-serum kienu osservati li kienu oġġa għat-tfal b'eżatt ta' 11 sa 17-il sena, filwaqt li t-tfal b'eżatt 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 oġġa 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 stàndard 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 oġġa 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 oġġa mid-doża tal-bniedem (60 mg kull 6 xhur), kien hemm żieda fil-frieħ imwiela mejta u fil-mortalità wara t-twelid; tkabbir mhux normali tal-għadam li rriżulta f'għadam aktar debboli, ematopoesi mnaqqsa, u allinjament ħazin 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 ħazin 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 seħħew 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 żiedu b'mod temporanju f'xadini li tneħħew lhom l-ovarji ttrattati b'denosumab.

Fi ġrieden maskili maħluqa permezz ta' inġinerija ġenetika biex ikollhom huRANKL (ġrieden *knock-in*), li saritilhom kiswa transkortikali, denosumab ittardja t-tneħħija 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'dożi għolja ta' sustanza magħmula minn osteoprotegerin imwahaħhal ma' Fc (OPG-Fc) kienet assoċjata ma' inibizzjoni tat-tkabbir tal-għadam u ħruġ ta' snien. Dawn il-bidliet kienu parzjalment reversibbli f'dan il-mudell meta d-dosaġġ b'inibituri ta' RANKL kien imwaqqaf. Primati adolexxenti iddożati b'denosumab 27 u 150 darba l-esponiment kliniku (doża ta' 10 u 50 mg/kg) kellhom pjanci tat-tkabbir (partijiet tal-għadam li qed jikbru) mhux normali. Għalhekk, trattament b'denosumab jista' jtellf it-tkabbir tal-għadam fi tfal bi pjanci tat-tkabbir miftuħa u jista' jtellf il-ħruġ tas-snien.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Acetic acid*

Sodium acetate trihydrate (għall-aġġustament tal-pH)*

Sorbitol (E420)

Polysorbate 20 (E432)

Ilma għall-injezzjonijiet

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

Ladarba jitneħħa mill-frigġ, Stoboclo 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-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 go fih

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

Daqs tal-pakkett ta' siringa mimlija għal-lest waħda bi protezzjoni għas-sigurtà.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

- Qabel l-għoti, is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata. Tinjettax is-soluzzjoni jekk fiha xi frak viżibbli jew 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.
- Istruzzjonijiet komprensivi għall-preparazzjoni u l-ġhoti ta' Stoboclo huma inklużi fil-pakkett.

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest,
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

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

EU/1/24/1905/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 Frar 2025

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

CELLTRION, Inc.
20, Academy-ro 51 beon-gil,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Ir-Repubblika tal-Korea

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

Nuvisan France S.A.R.L
2400 Route des Colles,
06410 Biot,
Franza

Midas Pharma GmbH
Rheinstrasse 49, West,
55218 Ingelheim Am Rhein,
Rhineland-Palatinate,
Il-Ġermanja

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnològic del Vallès,
Cerdanyola del Vallès,
08290 Barcelona,
Spanja

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

Ir-rekwiziti biex jiġu 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 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. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST BI PROTEZZJONI GHAS-SIGURTÀ

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Stoboclo 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

Eċċipjenti: Acetic acid, sodium acetate trihydrate, sorbitol (E420), polysorbate 20 (E432), ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Siringa waħda mimlija għal-lest bi protezzjoni għas-sigurtà.

60 mg/1 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.

Importanti: aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel ma' timmanigġja 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest,
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

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

EU/1/24/1905/001 1 siringa mimlija għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL BRAILLE

Stoboclo 60 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA GHAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST BI PROTEZZJONI GHAS-SIGURTÀ
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Stoboclo 60 mg injezzjoni
denosumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

60 mg/1 mL

6. OHRAJN

KITBA FUQ IL-KARTUNA BIEX TFAKKAR (inkluża fil-pakkett)
--

Stoboclo 60 mg Injezzjoni
denosumab

SC

Injezzjoni li jmiss f'6 xhur:

Uża Stoboclo sakemm it-tabib tiegħek jagħtik riċetta għalih

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Stoboclo u għalxiex jintuża

X'inhu Stoboclo u kif jahdem

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

L-għadam huwa tessut ħaj li jinbidel kontinwament. Oestrogen jgħin biex iżomm l-għadam f'saħħtu. Wara l-menopawsa, il-livell ta' oestrogen jonqos u b'hekk l-għadam jista' jsir irqiq u fragli. Eventwalment, dan jista' jwassal għall-kondizzjoni li tissejjaħ osteoporozzi. Osteoporozzi tista' sseħħ ukoll fl-irġiel 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-sinsla tad-dahar, fil-ġenbejn u l-polz.

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

Għalxiex jintuża Stoboclo

Stoboclo 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 kirurġija jew trattament b'mediċini f'pazjenti b'kanċer tal-prostata.
- telf ta' għadam ikkawżat minn trattament fit-tul bi glukokortikoidi f'pazjenti li għandhom riskju miżjud ta' ksur.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Stoboclo

Tużax Stoboclo

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

Waqt li qed tiġi ttrattat bi Stoboclo inti tista' tiżviluppa infezzjoni fil-ġilda b'sintomi bħal parti minfuħa u ħamra fil-ġilda, l-aktar komuni fil-parti t'isfel tar-riglejn, 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 Stoboclo. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

Inti jista' jkollok livelli baxxi ta' kalċju fid-demm tiegħek waqt li tirċievi Stoboclo. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi sintomu minn dawn li ġejjin: spażmi, kontrazzjonijiet, jew bughawwieġ fil-muskoli tiegħek, u/jew tnemnim jew tingiż fis-swaba tal-idejn jew tas-saqajn, jew madwar ħalqek, u/jew aċċessjonijiet, 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 dijalisi jew qed tiehu mediċini li jissejġu glukokortikoidi (bħal prednisolone jew dexamethasone), għax dan jista' jżid ir-riskju tiegħek li jkollok livell baxx ta' kalċju fid-demm jekk ma tiehux supplimenti tal-kalċju.

Problemi f'ħalqek, snien jew xedeq

Effett sekondarju imsejjaħ osteonekrosi tax-xedeq (ONJ - *osteonecrosis of the jaw*) (ħsara 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 denosumab għall-osteoporozzi. Ir-riskju ta' ONJ jiżdied f'pazjenti ttrattati għal żmien twil (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 200 persuna jekk jiġu ttrattati għal 10 snin). ONJ tista' sseħħ ukoll wara li twaqqaf it-trattament. Huwa importanti li 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-ghadam).
- qed tiehu mediċini msejha kortikosteroidi (bħal prednisolone jew dexamethasone).
- għandek kanċer.

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

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

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

Ksur mhux tas-soltu tal-għadma tal-koxxa

Xi persuni kellhom ksur mhux tas-soltu fl-għadma tal-koxxa waqt li kienu qed jiġu ttrattati b'denosumab. Kellem 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.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Stoboclo

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 Stoboclo flimkien ma' mediċina oħra li fiha denosumab.

Tqala u treddigh

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

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

Mhux magħruf jekk denosumab jitneħħiex 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' Stoboclo għall-omm, it-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk twaqqafx it-treddigh, jew jekk tieqafx tiehu Stoboclo.

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Stoboclo fih sorbitol (E420)

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

Stoboclo fih sodium

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

Stoboclo fih polysorbate 20 (E432)

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

3. Kif għandek tuża Stoboclo

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

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

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

Thawwadx.

Jekk tinsa tuża Stoboclo

Jekk tintnesa doża ta' Stoboclo, 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 Stoboclo

Biex tiegħu l-aħjar benefiċċju mit-trattament tiegħek fit-tnaqqis tar-riskju ta' ksur, huwa importanti li tibqa' tuża Stoboclo 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 Stoboclo 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 Stoboclo: 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 Stoboclo jistgħu jiżviluppaw uġiġ fil-ħalq u/jew xedaq, nefħa jew feriti li ma jfiqux fil-ħalq jew xedaq, tnixxija, tneħħim jew sensazzjoni ta' toqta 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 Stoboclo jew wara li twaqqaf it-trattament.

Rarament, pazjenti li jkunu qed jirċievu Stoboclo 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 bugħawwieġ fil-muskoli tiegħek, u/jew tneħħim jew tingiż fis-swaba ta' idejk, swaba ta' riġlejk jew ma'dwar ħalqek u/jew aċċessjonijiet, konfużjoni, jew telf ta' koxjenza. Jekk xi wieħed 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' jseħh b'mod rari f'pazjenti li jirċievu Stoboclo. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek** jekk ikollok uġiġ ġdid jew mhux tas-soltu f'ġenbejk, 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 jseħhu b'mod rari f'pazjenti li jirċievu Stoboclo. Is-sintomi jinkludu nefħa fil-wieċ, xufftejn, ilsien, griżmejn jew partijiet oħra tal-ġisem; raxx, ħakk jew ħorriqija fil-ġilda, tħarhir jew diffikultà biex tieħu n-nifs. **Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek** jekk tiżviluppa xi wieħed minn dawn is-sintomi waqt li tkun qed tiġi ttrattat bi Stoboclo.

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

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

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

- uġiġ waqt li tgħaddi l-awrina, awrina ta' spiss, demm fl-awrina, inabilità li żżomm l-awrina,
- infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq,
- uġiġ, tingiż jew tneħħim 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 uġiġ jew skomdu addominali (divertikulite),
- infezzjoni fil-widnejn,
- raxx li jista' jseħh fuq il-ġilda jew selħiet fil-ħalq (eruzzjonijiet lichenoid minħabba l-medicina).

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

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

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

- kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek uġiġ 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 tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżża 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 Stoboclo

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

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

Ahzen fi friġġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-frیža.

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Stoboclo

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

Kif jidher Stoboclo u l-kontenut tal-pakkett

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

Kull pakkett fih siringa wahda mimlija għal-lest bi protezzjoni għas-sigurtà.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest,

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

Manifattur

Nuvisan France S.A.R.L

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Franza

Manifattur

Midas Pharma GmbH
Rheinstrasse 49, West,
55218 Ingelheim Am Rhein,
Rhineland-Palatinate,
Il-Ġermanja

Manifattur

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnològic del Vallès,
Cerdanyola del Vallès,
08290 Barcelona,
Spanja

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 303 464 941 50
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: +31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA

Tél: +33 (0)1 71 25 27 00

Tel: +351 21 936 8542

contact_pt@celltrion.com

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

enquiry_ie@celltrionhc.com

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Sími: +36 1 231 0493

contact_fi@celltrionhc.com

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.

Tel: +39 0247927040

celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Puh/Tel: +358 29 170 7755

contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB

contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

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:

Aqra u segwi l-Istruzzjonijiet għall-użu li jiġu mas-siringa mimlija għal-lest ta' Stoboclo tiegħek qabel ma tibda tużaha u kull darba li tikseb waħda ġdida. Jista' jkun hemm informazzjoni ġdida. Stoboclo jista' jingħata minn professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCPs, healthcare professionals), persuni li jieħdu ħsieb lill-pazjent jew jista' jingħata mill-pazjenti infushom jekk ikunu rċevew taħriġ. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif tagħti l-injezzjoni lilek innifsek.

Informazzjoni Importanti

- Stoboclo jinghata bhala injezzjoni fit-tessut eżatt taht il-ġilda (injezzjoni taht il-ġilda).
- **Tiftaħx** il-kartuna ssiġillata qabel ma tkun lest biex tuża s-siringa mimlija għal-lest.
- **Tneħħix** l-ġhatu tal-labra mis-siringa mimlija għal-lest qabel ma tkun lest biex tagħti l-injezzjoni.
- **Tippruvax** tattiva s-siringa mimlija għal-lest qabel l-injezzjoni.
- **Tippruvax** tneħħi l-protezzjoni għas-sigurtà trasparenti mis-siringa mimlija għal-lest.
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk tkun waqgħet fuq wiċċ iebes. Uża siringa mimlija għal-lest ġdida.
- **Thawwadx** is-siringa mimlija għal-lest. Jekk thawwad bis-saħħa tista' tagħmel hsara lill-medicina.
- Is-siringa mimlija għal-lest ma tistax terġa' tintuża. Armi s-siringa mimlija għal-lest użata immedjatement wara l-użu f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta (ara **Pass 15. Armi Stoboclo**).

Kif taħzen Stoboclo

- **Żomm is-siringa mimlija għal-lest fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal. Fiha partijiet żgħar.**
- Aħżen is-siringa mimlija għal-lest fi friġġ f'temperatura bejn 2 °C u 8 °C. **Tagħmilhiex** fil-friża.
- Ladarba jinħareġ mill-friġġ, Stoboclo m'għandux jiġi espost għal temperaturi 'l fuq minn 25 °C. Stoboclo għandu jinħażen fil-kartuna originali tiegħu u jintuża fi żmien 30 jum. Jekk ma jintużax fi żmien ta' 30 gurnata, Stoboclo għandu jintrema.
- Aħżen is-siringa mimlija għal-lest issiġillata ġewwa l-kartuna tagħha sabiex tilqa' mid-dawl.

Partijiet tas-siringa mimlija għal-lest (ara Figura A)

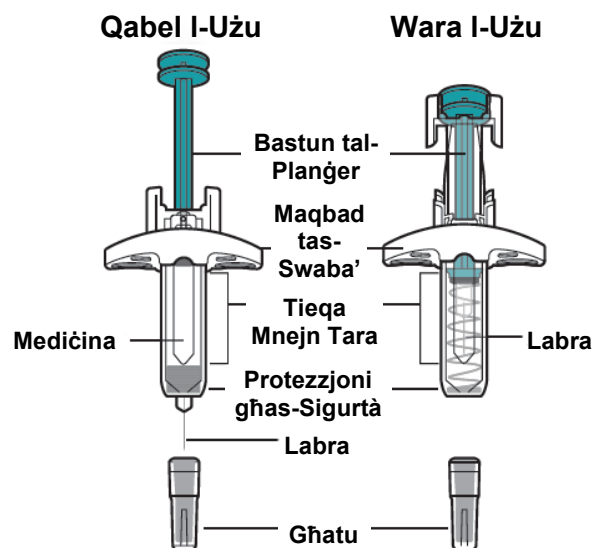
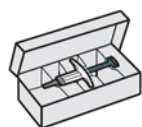


Figura A

Kif tipprepara għall-Injezzjoni



Kartuna li fiha s-siringa mimlija għal-lest



Imselha bl-alkoħol



Biċċa tajjara jew garża



Stikka



Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta

Figura B

1. Iġbor il-provvisti għall-injezzjoni.

1a. Ipprepara wiċċ nadif u ċatt, bħal mejda jew wiċċ ta' bank, f'żona mdawla sew.

1b. Ohroġ il-kartuna li fiha s-siringa mimlija għal-lest minn ġol-frigġ.

1c. Ara li għandek il-provvisti li ġejjin (ara **Figura B**):

- Kartuna li fiha s-siringa mimlija għal-lest

Mhux inkluzi fil-kartuna:

- Imselha bl-alkoħol
- Biċċa tajjara jew garża
- Stikka
- Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta

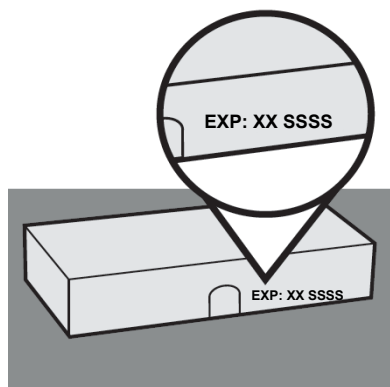


Figura C

2. Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq il-kartuna (ara Figura C).

- **Tużahix** jekk id-data ta' skadenza għaddiet. Jekk id-data ta' skadenza għaddiet, hu l-kartuna kollha lura l-ispjazerija.
- Id-data ta' skadenza stampata tirreferi għall-aħħar ġurnata tax-xahar.

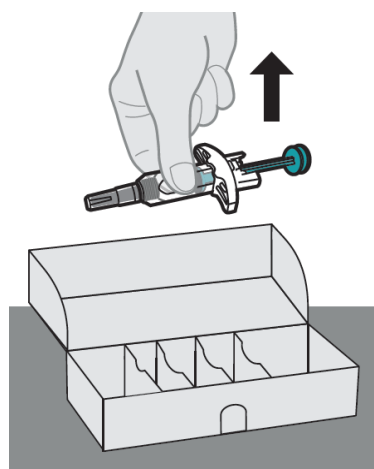


Figura D

3. Ohroġ is-siringa mimlija għal-lest minn ġol-kartuna.

3a. Iftaħ il-kartuna. Billi taqbad it-tubu tas-siringa, għolli s-siringa mimlija għal-lest minn ġol-kartuna (ara **Figura D**).

- **Iżżommhix** mill-parti ta' fuq tal-bastun tal-plaġer, mill-bastun tal-plaġer, mill-protezzjoni għas-sigurtà jew mill-ġhatu tal-labra.
- **M'għandek** tiġbed il-bastun tal-plaġer lura fl-ebda hin.

Kif tipprepara għall-Injezzjoni

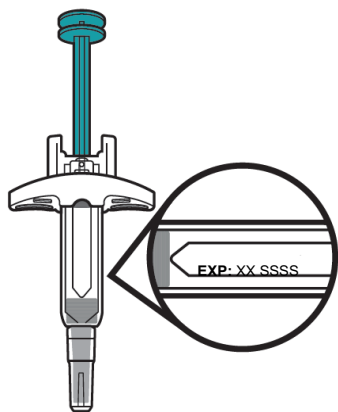


Figura E

4. Spezzjona s-siringa mimlija għal-lest.

4a. Hares lejn is-siringa mimlija għal-lest u ara li għandek il-mediċina t-tajba (Stoboclo).

4b. Hares lejn is-siringa mimlija għal-lest u ara li mhix maqsuma jew bil-ħsara.

4c. Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq it-tikketta tas-siringa mimlija għal-lest (ara **Figura E**).

- **Tużah**iex jekk l-għatu tal-labra huwa nieqes jew mhux imqabblad b'mod sigur.
- **Tużah**iex jekk id-data ta' skadenza għaddiet.
- **Thawwad**x is-siringa mimlija għal-lest.

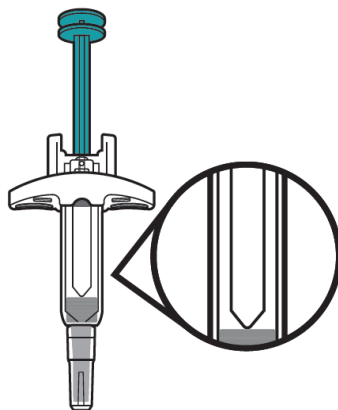


Figura F

5. Spezzjona l-mediċina.

5a. Hares lejn il-mediċina u kkonferma li l-likwidu huwa ċar, bla kulur għal isfar ċar, u li ma fihx xi frak jew biċċiet viżibbli (ara **Figura F**).

- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk il-likwidu bidel il-kulur, huwa mdardar jew fih xi frak jew biċċiet viżibbli.
- Tista' tara b'żiejaq tal-arja fil-likwidu. Dan huwa normali.

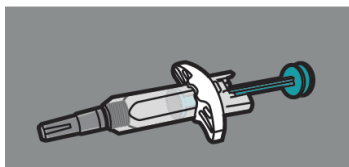


Figura G

6. Stenna 30 minuta.

6a. Halli s-siringa mimlija għal-lest barra mill-kaxxa għal 30 minuta f'temperatura tal-kamra (20 °C sa 25 °C) biex thalliha tishon (ara **Figura G**).

- **Issaħħan**x is-siringa mimlija għal-lest billi tuża sorsi ta' shana bħal ilma jaħraq jew microwave.
- Jekk is-siringa ma tilhaqx it-temperatura tal-kamra, dan jista' jwassal biex l-injezzjoni tinħass skomda.

Kif tipprepara għall-Injezzjoni

-  = Persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent u HCP BISS
-  = Injezzjoni mill-pazjent innifsu u l-Persuna li tiegħu hsiebu

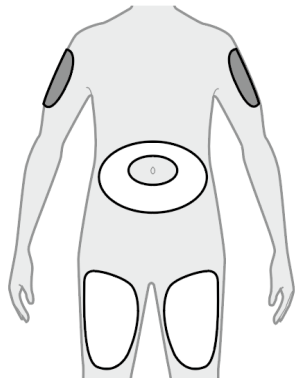


Figura H

7. Aghżel sit tal-injezzjoni xieraq (ara Figura H).

7a. Tista' tinjetta:

- fil-parti ta' fuq tal-koxox.
- fl-addome, minbarra l-5 cm ta' madwar iż-żokra.
- fiż-żona ta' barra tal-parti ta' fuq tad-dirghajn (jekk inti persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent jew HCP biss).
- **Tinjetta** go għazz, ċikatriċi, tbengil, jew żoni fejn il-ġilda hija tenera, ħamra, iebsa, jew jekk hemm xquq fil-ġilda.
- **Tinjetta** minn ġol-hwejjeg.

7b. Aghżel sit tal-injezzjoni differenti għal kull injezzjoni ġdida li huwa mill-inqas 2.5 cm 'il bogħod miż-żona użata għall-aħħar injezzjoni.

8. Ahsel idejk.

8a. Ahsel idejk bis-sapun u bl-ilma u xxottahom sewwa (ara Figura I).

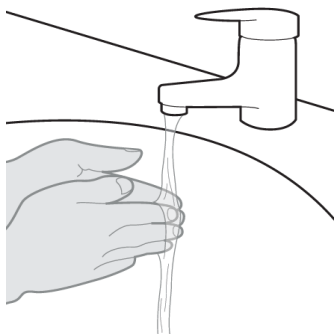


Figura I

9. Naddaf is-sit tal-injezzjoni.

9a. Naddaf is-sit tal-injezzjoni b'imselha bl-alkoħol billi tuża moviment ċirkolari (ara Figura J).

9b. Halli l-ġilda tinxfex qabel tinjetta.

- **Tonfoħ fuq u tergax tmiss** is-sit tal-injezzjoni qabel ma tagħti l-injezzjoni.

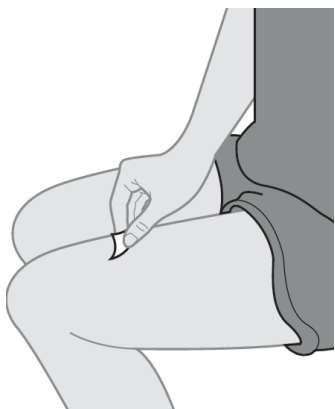


Figura J

Kif taghti l-Injezzjoni

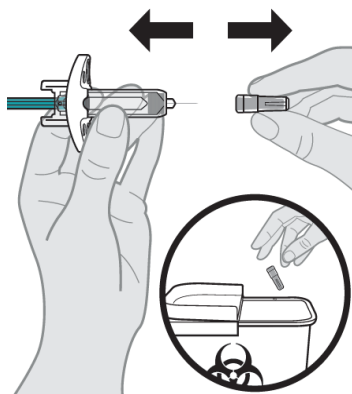


Figura K

10. Nehhi l-ghatu.

10a. Żomm it-tubu tas-siringa mimlija għal-lest b'id waħda bejn is-saba' l-kbir u l-werrej. Bl-id l-oħra, b'attenzjoni, iġbed l-ghatu tal-labra dritt 'il barra (ara **Figura K**).

- **Iżzomm** il-bastun tal-plaġer waqt li tneħhi l-ghatu.
- Tista' tinnotta qatra likwidu fit-tarf tal-labra. Dan huwa normali.

10b. Armi l-ghatu minnufih f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta (ara **Pass 15** u **Figura K**).

- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk waqgħet mingħajr l-ghatu tal-labra f'postu. Jekk jiġri dan, uża siringa mimlija għal-lest ġdida.
- Nehhi l-ghatu tal-labra biss xhin tkun lest biex tinjetta.
- **Terġax** tpoġġi l-ghatu fuq is-siringa mimlija għal-lest.
- **Tmissx** il-labra. Jekk tagħmel hekk tista' titniggeż bil-labra u twegġa'.

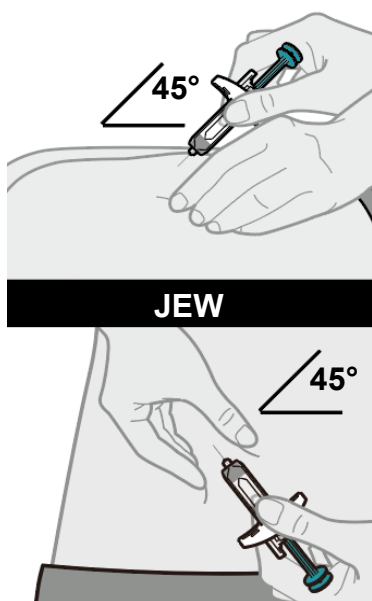


Figura L

11. Dahhal is-siringa mimlija għal-lest fis-sit tal-injezzjoni.

11a. Żomm it-tubu tas-siringa mimlija għal-lest b'id waħda bejn is-saba' l-kbir u l-werrej.

11b. Uża l-id l-oħra biex toqros il-ġilda mnaddfa bil-mod bejn is-saba' l-kbir u l-werrej tiegħek. **Tagħfashiex** hafna.

Nota: Huwa importanti li żżomm il-ġilda maqrusa waqt li ddahhal il-labra biex tiżgura li tinjetta taħt il-ġilda (fiż-żona xaħmija) iżda mhux aktar fil-fond (fil-muskolu).

11c. B'moviment hafif qisek qed titfa' vlegġa, dahhal il-labra kompletament fit-tinja tal-ġilda f'angolu ta' 45 grad (ara **Figura L**).

- **M'għandek** tiġbed il-bastun tal-plaġer lura fl-ebda hin.

12. Agħti l-injezzjoni.

12a. Wara li tidhol il-labra, erħi l-ġilda maqrusa.

12b. Imbotta l-bastun tal-plaġer bil-mod **s'isfel nett** sakemm tiġi injettata d-doża sħiħa tal-medicina, u s-siringa tkun vojta (ara **Figura M**).

- **Tibdilx** il-pożizzjoni tas-siringa mimlija għal-lest wara li tkun bdiet l-injezzjoni.
- Jekk il-bastun tal-plaġer ma jkunx magħfus għalkollox, il-protezzjoni għas-sigurtà mhix se testendi biex tghatti l-labra xhin titneħħa.

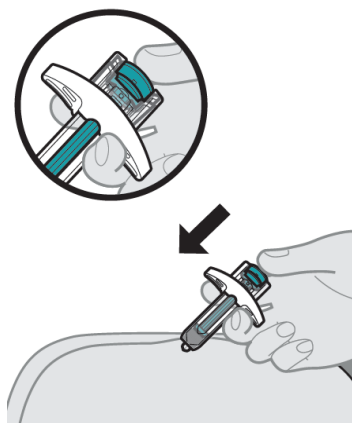


Figura M

Kif taghti l-Injezzjoni

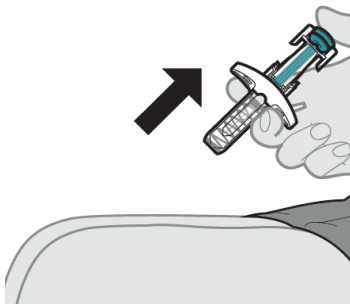


Figura N

13. Nehhi s-siringa mimlija għal-lest mis-sit tal-injezzjoni.

13a. Wara li s-siringa mimlija għal-lest tkun vojta, hekk kif il-labra tkun qed tinhareġ, neħhi l-labra bil-mod billi tneħhi s-saba' l-kbir minn fuq il-bastun tal-plaġer sakemm il-labra titgħatta kompletament bil-protezzjoni għas-sigurtà (ara **Figura N**).

- Jekk il-labra ma titgħattiex, ipproċedi b'attenzjoni biex tarmi s-siringa (ara **Pass 15. Armi Stoboclo**).
- **Terġax** tpoġġi l-għatu tal-labra fuq is-siringi mimlija għal-lest użati.
- **Terġax** tuża s-siringa mimlija għal-lest.
- **Togħrokx** is-sit tal-injezzjoni.

Wara l-Injezzjoni

14. Hu hsieb is-sit tal-injezzjoni.

14a. Jekk johroġ xi demm, ittratta s-sit tal-injezzjoni billi tagħfas bil-mod, mingħajr ma togħrok, biċċa tajjara jew garża fuq is-sit u tapplika stikka jekk ikun meħtieġ.



Figura O

15. Armi s-siringa mimlija għal-lest.

15a. Poġġi s-siringa mimlija għal-lest użata f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta minnufih wara l-użu (ara **Figura O**).

15b. **Tarmix** is-siringa mimlija għal-lest mal-iskart domestiku tiegħek.

- Żomm is-siringa u l-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal.
- Jekk m'għandekx kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta, tista' tuża kontenitur domestiku li jista' jingħalaq u li ma jittaqqabx.
- Għas-sigurtà u s-saħħa tiegħek u tal-oħrajn, labar u siringi użati qatt m'għandhom jerggħu jintużaw. 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.
- **Tarmix** mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.