

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vevzuo 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

Eċċipjent b'effetti magħruf

Kull 1.7 mL ta' soluzzjoni fihom 79.9 mg sorbitol.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Prevenzjoni ta' avvenimenti relatati mal-ġhadam (ksur patoloġiku, radjazzjoni fl-ġhadam, kompressjoni tas-sinsla tad-dahar jew kirurġija fl-ġhadam) f'adulti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-ġhadam (ara sezzjoni 5.1).

Trattament ta' adulti u adolexxenti bi skelettru matur b'tumuri taċ-ċelluli ġganti tal-ġhadam li ma jistax jitneħħa jew fejn tneħħija kirurġika x'aktarx twassal għal morbidità severa.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Vevzuo għandu jingħata taħt ir-responsabbiltà ta' professjonista tal-kura tas-saħħa.

Pożoloġija

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

Pazjenti ttrattati b'Vevzuo għandhom jingħataw il-fuljett ta' tagħrif u l-kartuna ta' tfakkir lill-pazjent.

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

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

Tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ġhadam

Id-doża rakkomandata ta' Vevzuo hija 120 mg mogħtija bħala injezzjoni waħda taħt il-ġilda darba kull 4 ġimghat fil-koxxa, fl-addome jew fil-parti ta' fuq tad-driegħ b'doži addizzjonali ta' 120 mg f'jiem 8 u 15 tat-trattament tal-ewwel xahar ta' terapija.

Pazjenti fl-istudju ta' fażi II li kellhom tneħħija kompluta ta' tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ġhadam irċevew 6 xhur ta' trattament addizzjonali wara l-kirurġija skont il-protokoll tal-istudju.

Pazjenti b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ġhadam għandhom jiġu valutati f'intervalli regolari biex jiġi determinat jekk dawn ikomplux jibbenefikaw minn trattament. F'pazjenti li l-marda tagħhom hija kkontrollata b'denosumab, l-effett ta' interruzzjoni jew waqfien tat-trattament ma ġiex evalwat, madankollu *data* limitata f'dawn il-pazjenti ma tindikax effett *rebound* wara l-waqfien tat-trattament.

Indeboliment renali

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4 għal rakkomandazzjonijiet dwar il-monitoraġġ tal-kalċju, sezzjoni 4.8 u sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' denosumab ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku (arasezzjoni 5.2).

Pazjenti anzjani (età ta' ≥ 65)

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' denosumab għadhom ma ġewx determinati f'pazjenti pedjatriċi (età ta' <18) minbarra adolexxenti bi skelettru matur (età ta' 12-17-il sena) b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ġhadam.

Vevzuo mhux rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi (età ta' <18) minbarra adolexxenti bi skelettru matur (età ta' 12-17-il sena) b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ġhadam (ara sezzjoni 4.4).

Trattament ta' adolexxenti bi skelettru matur b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ġhadam li ma jistax jitneħħa jew fejn tneħħija kirurġika x'aktarx twassal għal morbidità severa: il-pożoloġija hija l-istess bħal fl-adulti.

Inibizzjoni ta' RANK/ligand RANK (RANKL - *RANK ligand*) fi studji fuq l-annimali kien konness ma' inibizzjoni tat-tkabbir tal-ġhadam u man-nuqqas ta' ħruġ tas-snien, u dawn il-bidliet kienu parzjalment reversibbli mal-waqfien tal-inibizzjoni ta' RANKL (ara sezzjoni 5.3).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal taħt il-ġilda.

L-Vevzuo 120 mg/1.7 mL soluzzjoni f'kunjett għall-użu ta' darba:

L-ġhoti tal-kunjett 120 mg/1.7 mL għandu jsir biss minn professjonist tal-kura tas-saħħa

Għal istruzzjonijiet dwar l-użu, l-immaniġġjar u r-rimi ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Ipokalcimija severa u mhux ittrattata (ara sezzjoni 4.4).

Leżjonijiet li ma jkunux fiequ wara kirurġija dentali jew fil-ħalq.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex titjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar.

Supplimentazzjoni ta' kalċju u vitamina D

Supplimentazzjoni bil-kalċju u bil-vitamina D hija meħtieġa fil-pazjenti kollha sakemm ma jkunx hemm iperkalċimija preżenti (ara sezzjoni.4.2).

Ipokalċimija

Ipokalċimija eżistenti minn qabel għandha tiġi kkoreġuta qabel tinbeda terapija b'Vevzuo. Ipokalċimija tista' ssehh fi kwalunkwe hin matul it-terapija b'Vevzuo. Monitoraġġ tal-livelli tal-kalċju għandu jitwettaq (i) qabel id-doża inizjali ta' Vevzuo, (ii) fi żmien ġimagħtejn wara d-doża inizjali, (iii) jekk isseħhu sintomi suspettati li huma kkawżati minn ipokalċimija (ara sezzjoni 4.8 għal sintomi). Monitoraġġ addizzjonali tal-livell tal-kalċju għandu jiġi kkunsidrat waqt it-terapija f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal ipokalċimija, jew jekk indikat mod ieħor abbażi tal-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

Il-pazjenti huma mhegġa biex jirrappurtaw sintomi li jindikaw ipokalċimija. Jekk issehh ipokalċimija waqt riċeviment ta' Vevzuo, għandhom mnejn ikunu meħtieġa supplimentazzjoni addizzjonali ta' kalċju u monitoraġġ addizzjonali.

Fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq, giet irrappurtata ipokalċimija sintomatika severa (inklużikażijiet fatali) (ara sezzjoni.4.8), bil-biċċa l-kbira tal-każijiet jseħhu fl-ewwel ġimgħat ta' bidu ta' terapija, iżda jistgħu jseħhu aktar tard.

Indeboliment renali

Pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija tal-kreatinina < 30 mL/min) jew li qed jirċievu dijalisi huma f'riskju akbar li jiżviluppaw ipokalċimija. Ir-riskju li jiżviluppaw ipokalċimija u židiet fl-istess waqt fl-ormon tal-paratirojde jiżdied b'żieda fil-grad ta' indeboliment renali. Monitoraġġ regolari tal-livelli tal-kalċju huwa importanti ħafna f'dawn il-pazjenti.

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

ONJ giet irrappurtata b'mod komuni f'pazjenti li jirċievu denosumab (ara sezzjoni 4.8).

Il-bidu ta' trattament/kors ta' trattament ġdid għandu jiġi ttardjat f'pazjenti b'leżjonijiet miftuħin li għadhom ma fixx tat-tessut l-artab fil-ħalq. Eżami dentali b'dentistrija preventiva u stima tal-benefiċċju u r-riskju individwali huma rrakkomandati qabel trattament b'denosumab.

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

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

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mhegġin iżommu iġjene orali tajba, isirulhom eżaminazzjonijiet dentali ta' rutina, u jirrappurtaw immedjatement kwalunkwe sintomu orali bħal snien jiċċaqalqu, uġiġħ jew nefha jew feriti li ma jfixx jew tnixxija waqt trattament b'denosumab. W Waqt it-

trattament, proċeduri dentali invażivi għandhom isiru biss wara konsiderazzjoni bir-reqqa u jiġu evitati qrib ta' għoti ta' Vevzuo.

Il-pjan ta' ġestjoni tal-pazjenti li jiżviluppaw ONJ għandu jiġi stabbilit b'kollaborazzjoni mill-qrib bejn it-tabib li jkun qed jagħti t-trattament u d-dentist jew il-kirurgu tal-halq b'esperjenza f'ONJ. Interruzzjoni temporanja ta' Vevzuo għandha tiġi kkunsidrata sakemm il-kondizzjoni tghaddi 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 inkluzi infezzjonijiet kroniċi fil-widna.

Ksur mhux tipiku tal-wirk

F'pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab ġie rrapportat ksur mhux tipiku tal-wirk (ara sezzjoni 4.8). Ksur mhux tipiku tal-wirk jista' jsehh bi trawma żgħira jew bl-ebda trawma fil-partijiet subtrokanterici u dijafiseali tal-wirk. Sejbiet radjografici speċifiċi jikkaratterizzaw dawn l-avvenimenti. Ksur mhux tipiku tal-wirk ġie rrapportat ukoll f'pazjenti b'ċertu kondizzjonijiet komorbużi (eż. defiċjenza ta' vitamina D, artrite reumatika, ipofosfatasja) u bl-użu ta' ċertu prodotti mediċinali (eż. bisfosfonats, glukokortikoidi, inibituri tal-pompa tal-protoni). Dawn l-avvenimenti sehhew ukoll mingħajr terapija kontra risorbiment. Ksur simili rrapportat f'assoċjazzjoni ma' bisfosfonats hafna drabi jkun bilaterali; għalhekk, il-wirk kontrolaterali għandu jiġi eżaminat f'pazjenti ttrattati b'denosumab li kellhom ksur fil-parti vertikali u twila tal-wirk (femoral shaft). F'pazjenti maħsuba li għandhom ksur mhux tipiku tal-wirk, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif tat-terapija b'Vevzuo sakemm il-pazjent issirli 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 (groin). Pazjenti li jkollhom sintomi bħal dawn għandha ssirilhom evalwazzjoni għal ksur mhux komplut tal-wirk.

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

Iperkalċimija klinikament sinifikanti li tirrikjedi li l-pazjent jiġi rikoverat l-isptar u kkomplicata minn korrimment renali akut ġiet irrappurtata f'pazjenti ttrattati b'denosumab b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ġhadam ġimġhat sa xhur wara t-twaqqif tat-trattament.

Wara li jitwaqqaf it-trattament, immonitorja lill-pazjenti għal sinjali u sintomi tal-iperkalċimija, ikkunsidra l-valutazzjoni perijodika tal-kalċju fis-serum u evalwa mill-ġdid ir-rekwiżiti tas-supplimentazzjoni ta' kalċju u ta' vitamina D tal-pazjent (ara sezzjoni 4.8).

Vevzuo mhuwiex rakkomandat f'pazjenti bi skeletri li jkunu għadhom qed jiżviluppaw (ara sezzjoni 4.2). Iperkalċimija klinikament sinifikanti ġiet irrappurtata wkoll f'dan il-grupp ta' pazjenti ġimġhat sa xhur wara li waqqfu t-trattament.

Oħrajn

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

Pazjenti li jkunu qed jiġu ttrattati b'Vevzuo m'għandhomx jiġu ttrattati fl-istess waqt b'bisfosfonati.

Tumur malinn f'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ġhadam jew progressjoni għal marda metastatika huma

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

Twissijiet dwar l-eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih sorbitol. Wieħed għandu jikkunsidra l-effett addittiv ta' prodotti li fihom sorbitol (jew fructose) mogħtija fl-istess hin kif ukoll it-teħid ta' sorbitol (jew fructose) mad-dieta.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 120 mg, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

Din il-mediċina fiha 0.17 mg ta' polysorbate 20 f'kull kunjett ta' 120 mg/1.7 mL li huwa ekwivalenti għal 0.1 mg/mL. Il-polisorbati jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Il-pazjent jeħtieġ li jingħata struzzjonijiet biex jgħid lit-tabib tiegħu jekk għandux xi allergiji magħrufa.

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Fi provi kliniċi, denosumab ingħata flimkien ma' trattament standard kontra l-kanċer u f'individwi li qabel kienu qed jirċievu bisfosfonati. Ma kien hemm l-ebda tibdil klinikament rilevanti fil-konċentrazzjoni l-aktar baxxa fis-serum u fil-farmakodinamiċi ta' denosumab (N-telopeptide fl-awrina aġġustata għall-kreġatinina, uNTX/Cr) ikkawżat minn kimoterapija u/jew terapija bl-ormoni fl-istess waqt jew b'esponiment minn qabel għal bisfosfonati fil-vini.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Vevzuo 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-trattament b'Vevzuo. Kwalunkwe effett ta' Vevzuo 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 jiġi trasferit matul it-tielet trimestru.

Treddigh

Mhux magħruf jekk denosumab jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Studji fuq grieden *knockout* jissuggerixxu li n-nuqqas ta' RANKL waqt it-tqala jista' jinterferixxi mal-maturazzjoni tal-glandola tal-halib u dan iwassal għal diffikultajiet fit-treddigh wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Għandha tittieħed deċiżjoni fuq jekk it-treddigh għandux jitwaqqaf jew jekk hux it-terapija b'Vevzuo għandha titwaqqaf, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija tat-twelid/tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil generali tas-sigurtà huwa konsistenti fl-indikazzjonijiet approvati kollha għal Vevzuo.

Ipokalċimija għet irrappurtata b'mod komuni ħafna wara l-għoti ta' denosumab, l-aktar fl-ewwel ġimagħtejn. Ipokalċimija tista' tkun severa u sintomatika (ara sezzjoni 4.8 - deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula). It-tnaqqis fil-kalċju fis-serum ġeneralment kien immaniġġjat b'mod xieraq permezz ta' supplimentazzjoni ta' kalċju u vitamina D. L-aktar reazzjoni avversa komuni b'denosumab hija uġiġh muskoluskelettriku. Każijiet ta' osteonekrosi tax-xedeq (ara sezzjoni 4.4 u s-sezzjoni 4.8 - deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula) ġew osservati b'mod komuni f'pazjenti li kienu qed jieħdu denosumab.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-konvenzjoni li ġejja ntuzat għall-klassifikazzjoni tar-reazzjonijiet avversi ibbażata fuq rati ta' incidenza f'erba' studji kliniċi ta' fażi III, f'żewġ studji kliniċi ta' fażi II u waqt esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara tabella 1): komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza u f'kull klassi tas-sistemi u tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji l-ewwel.

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam, mijeloma multipla, jew b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam

Sistema tal-klassifika tal-organi tad-database MedDRA	Kategorija tal-frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Neoplażmi beninni, malinni u dawgħa mhux speċifikati (inklużiċesti u polipi)	Komuni	Tumur malinn primarju ġdid ¹
Disturbi fis-sistema immuni	Rari	Sensittività eċċessiva għall-medicin
	Rari	Reazzjoni anafilattika ¹
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Ipokalċimija ^{1,2}
	Komuni	Ipofofosfatimija
	Mhux komuni	Iperkalċimija wara twaqqif tat-trattament f'pazjenti b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam ³
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni ħafna	Qtuġh ta' nifs
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dijarea
	Komuni	Qluġh ta' snien
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' ta' il-ġilda	Komuni	Għaraq eċċessiv
	Mhux komuni	Eruzzjonijiet Lichenoid minħabba l-medicina ¹
Disturbi muskolu-skelettriċi utat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Uġiġh muskolu-skelettriku ¹
	Komuni	Osteonekrosi tax-xedeq ¹
	Mhux komuni	Ksur mhux tipiku tal-wirk ¹
	Mhux magħrufa	Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġh ^{3,4}

¹ Ara s-sezzjoni Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

² Ara s-sezzjoni Popolazzjonijiet speċjali oħra

³ Ara s-sezzjoni 4.4

⁴ Effett tal-klassi

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ipokalcimija

Fi provi kliniċi dwar prevenzjoni ta' SRE giet osservata inċidenza oghla ta' ipokalcimija fost individwi ttrattati b'denosumab meta mqabbla ma' zoledronic acid.

L-oghla inċidenza ta' ipokalcimija giet osservata fi prova ta' fażi III f'pazjenti b'mijeloma multipla. L-ipokalcimija giet irrappurtata f'16.9 % tal-pazjenti ttrattati b'denosumab u fi 12.4 % tal-pazjenti ttrattati b'zoledronic acid. Kien hemm tnaqqis ta' grad 3 fil-livelli tal-kalcju fis-serum f'1.4 % tal-pazjenti ttrattati b'denosumab u f'0.6 % tal-pazjenti ttrattati b'zoledronic acid. Tnaqqis ta' grad 4 fil-livelli tal-kalcju fis-serum kien esperjenzat f'0.4 % tal-pazjenti ttrattati b'denosumab u f'0.1 % tal-pazjenti ttrattati b'zoledronic acid.

Fi tliet provi kliniċi ta' fażi III ikkontrollati bl-attiv f'pazjenti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-ghadam, ipokalcimija giet irrappurtata f'9.6 % tal-pazjenti ttrattati b'denosumab u f' 5.0 % tal-pazjenti ttrattati b'zoledronic acid.

Kien hemm tnaqqis ta' grad 3 fil-livelli tal-kalcju fis-serum fi 2.5 % tal-pazjenti ttrattati b'denosumab u f'1.2 % tal-pazjenti ttrattati b'zoledronic acid. Kien hemm tnaqqis ta' grad 4 fil-livelli tal-kalcju fis-serum f'0.6 % tal-pazjenti ttrattati b'denosumab u f'0.2 % tal-pazjenti ttrattati b'zoledronic acid (ara sezzjoni 4.4).

F'żewġ provi kliniċi ta' fażi II ta' ferġha waħda f'pazjenti b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam, ipokalcimija giet irrappurtata f'5.7 % tal-pazjenti. L-ebda wiehed mill-avvenimenti avversi ma kien meqjus bħala wiehed serju.

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, giet irrappurtata ipokalcimija sintomatika severa (inklużi każijiet fatali), bil-biċċa l-kbira tal-każijiet isseħħu fl-ewwel ġimgħat mill-bidu tat-terapija. Eżempji ta' manifestazzjonijiet kliniċi ta' ipokalcimija sintomatika severa inkludew titwil tal-intervall QT, tetanja, aċċessjonijiet u stat mentali mibdul (inkluż koma) (ara sezzjoni 4.4). Sintomi ta' ipokalcimija fi studji kliniċi inkludew parasteżija jew ebusija fil-muskoli, kontrazzjonijiet, spażmi u bugħawwieġ fil-muskoli.

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

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

Fi provi kliniċi dwar prevenzjoni ta' SRE giet osservata inċidenza oghla ta' ONJ fost individwi trattati b'denosumab meta mqabbla ma' zoledronic acid. L-oghla inċidenza ta' ONJ giet osservata fi prova ta' fażi III f'pazjenti b'mijeloma multipla. Fil-fażi ta' trattament double-blind ta' din il-prova, ONJ giet ikkonfermata f'5.9 % tal-pazjenti ttrattati b'denosumab (esponiment medjan ta' 19.4-il xahar; medda 1 - 52) u fi 3.2 % tal-pazjenti ttrattati b'zoledronic acid. Mat-tlestija tal-fażi ta' trattament double-blind ta' din il-prova, l-inċidenza agġustata għas-sena tal-pazjent ta' ONJ ikkonfermata fil-grupp ta' denosumab (esponiment medjan ta' 19.4 xhur; medda 1 - 52) kienet 2.0 kull 100 sena ta' pazjent matul l-ewwel sena ta' trattament, 5.0 fit-tieni sena, u 4.5 kull sena wara dan. Iż-żmien medjan għal ONJ kien ta' 18.7-il xahar (medda: 1 - 44).

Fil-fażijiet primarji tat-trattament ta' tliet provi kliniċi ta' fażi III ikkontrollati bl-attiv f'pazjenti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-ghadam, ONJ giet ikkonfermata f'1.8% tal-pazjenti ttrattati b'denosumab (esponiment medjan ta' 12.0-il xahar; firxa: 0.1 – 40.5) u f'1.3% tal-pazjenti ttrattati b'zoledronic acid. Karatteristiċi kliniċi ta' dawn il-każijiet kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament. Fost l-individwi b'ONJ ikkonfermata, il-biċċa l-kbira (81% fiż-żewġ gruppi ta' trattament) kellhom passat ta' qluġħ ta' snien, iġjene orali hażina, u/jew użu ta' apparat dentali. Il-biċċa l-kbira tal-individwi kienu qed jirċievu jew kienu rċevew kimoterapija.

Il-provi f'pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-prostata inkludew fażi ta' estensjoni ta' trattament b'denosumab (esponiment globali medjan ta' 14.9-il xahar; medda: 0.1 – 67.2). ONJ għet ikkonfermata f'6.9% tal-pazjenti b'kanċer tas-sider u b'kanċer tal-prostata matul il-fażi ta' estensjoni tat-trattament.

L-inċidenza globali aġġustata għal sena ta' pazjent ta' ONJ ikkonfermata kienet ta' 1.1 kull 100 sena ta' pazjent matul l-ewwel sena ta' trattament, 3.7 fit-tieni sena u ta' 4.6 wara dan. Iż-żmien medjan sa ONJ kien ta' 20.6 xhur (firxa: 4 - 53).

Studju ta' osservazzjoni, retrospettiv, mhux randomizzat f'2,877 pazjent bil-kanċer ittrattati b'denosumab jew zoledronic acid fl-Iżvezja, id-Danimarka, u n-Norveġja wera li l-proporzjonijiet ta' inċidenza ta' 5 snin ta' ONJ ikkonfermata b'mod mediku kienu ta' 5.7% (CI ta' 95%: 4.4, 7.3; żmien medjan ta' segwitu ta' 20 xahar [medda 0.2-60]) f'koorti ta' pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab u 1.4 % (CI ta' 95%: 0.8, 2.3; żmien medjan ta' segwitu ta' 13-il xahar [firxa 0.1-60]) f'koorti separat ta' pazjenti likienu qed jirċievu zoledronic acid. Il-proporzjon ta' inċidenza ta' hames snin ta' ONJ f'pazjenti li biddlu minn zoledronic acid għal denosumab kien ta' 6.6% (CI ta' 95%: 4.2, 10.0; żmien medjan ta' segwitu ta' 13-il xahar [firxa 0.2-60]).

Fi prova ta' fażi III f'pazjenti b'kanċer mhux metastatiku tal-prostata (popolazzjoni ta' pazjenti li għalihom denosumab mhux indikat), b'esponiment itwal għat-trattament ta' massimu ta' 7 snin, l-inċidenza aġġustata għal sena ta' pazjent ta' ONJ ikkonfermata kienet ta' 1.1 kull 100 sena ta' pazjent matul l-ewwel sena ta' trattament, 3.0 fit-tieni sena, u 7.1 wara dan.

Fi prova klinika open-label ta' fażi II fit-tul f'pazjenti b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam (Studju 6, ara sezzjoni 5.1), ONJ għet ikkonfermata f'6.8 % tal-pazjenti, inkluż pazjent adolexxenti wiehed (numru medjan ta' 34 doża; medda 4 – 116). Mat-tlestija tal-prova, il-hin medjan fil-prova inkluż il-fażi ta' segwitu għas-sigurtà kien ta' 60.9 xahar (medda: 0 – 112.6). L-inċidenza globali aġġustata għal sena ta' pazjent ta' ONJ ikkonfermata kienet ta' 1.5 kull 100 sena ta' pazjent (0.2 kull 100 sena ta' pazjent matul l-ewwel sena ta' trattament, 1.5 fit-tieni sena, 1.8 fit-tielet sena, 2.1 fir-raba'sena, 1.4 fil-hames sena, u 2.2 minn hemm 'il quddiem). Iż-żmien medjan sa ONJ kien ta' 41 xahar (medda: 11 - 96).

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva relatati mal-medicina

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

Ksur mhux tipiku tal-wirk

Fil-programm tal-provi kliniċi, ksur mhux tipiku tal-wirk ġie rrapportat b'mod mhux komuni f'pazjenti ttrattati b'denosumab u r-riskju żdied b'tul ta' żmien itwal ta' trattament. Sehhew avvenimenti matul it-trattament u sa 9 xhur wara li twaqqaf it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Ugħigh muskolu-skeletriku

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, ugħigh muskolu-skeletriku, inklużi każijiet severi, kien irrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab. Fi provi kliniċi, ugħigh muskolu-skeletriku kien komuni hafna kemm fil-gruppi ta' trattament ta' denosumab kif ukoll f'dawk ta' zoledronic acid. Ugħigh muskolu-skeletriku li jwassal għal waqfien tat-trattament tal-istudju kellu frekwenza mhux komuni.

Tumur malinn primarju ġdid

Fil-fażijiet primarji tat-trattament double-blind ta' erba' provi kliniċi ta' fażi III ikkontrollati bl-attiv f'pazjenti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam, tumor malinn primarju ġdid ġie rrapportat f'54/3691 (1.5%) tal-pazjenti ttrattati b'denosumab (esponiment medjan ta' 13.8-il xahar; medda: 1.0-51.7) u 33/3688 (0.9%) ta' pazjenti ttrattati b'zoledronic acid (esponiment medjan ta' 12.9-il xahar; firxa: 1.0-50.8).

L-inċidenza kumulattiva f'sena kienet ta' 1.1% għal denosumab u 0.6% għal zoledronic acid,

rispettivamente.

Ma kien evidenti l-ebda mudell relatat mat-trattament f'kanċers individwali jew fi gruppi ta' kanċers.

Eruzzjonijiet Lichenoid minhabba l-mediċina

Eruzzjonijiet Lichenoid minhabba l-mediċina (eż. reazzjonijiet simili għal lichen planus), ġew irrappurtati f'pazjenti fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Popolazzjoni pedjatrika

Denosumab ġie studjat fi prova open-label li rreġistrat 28 adolexxent bi skelettu matur b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam. Ibbażat fuq din id-data limitata, il-profil ta' avvenimenti avversi deher li huwa simili għall-adulti.

Iperkalċimija klinikament sinifikanti wara twaqqif tat-trattament ġiet irrappurtata fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Indeboliment renali

Fi studju kliniku ta' pazjenti mingħajr kanċer avanzat b'indeboliment sever tal-kliwi (tnehhija tal-krejinina ta' <30 mL/min) jew li jirċievu d-dijalisi, kien hemm riskju akbar li tiżviluppa ipokalċimija fin-nuqqas ta' supplimentazzjoni tal-kalċju. Ir-riskju li tiżviluppa ipokalċimija waqt it-trattament b'denosumab huwa akbar b'żieda fil-grad ta' indeboliment renali. Fi studju kliniku f'pazjenti mingħajr kanċer avanzat, 19% tal-pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (tnehhija tal-krejinina ta' <30 mL/min) u 63% tal-pazjenti li jirċievu dijalisi żviluppaw ipokalċimija minkejja supplimentazzjoni tal-kalċju. L-inċidenza globali ta' ipokalċimija klinikament sinifikanti kienet 9 %.

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu 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

M'hemm l-ebda esperjenza b'doża eċċessiva fl-istudji kliniċi. Fi studji kliniċi denosumab ingħata bl-użuta' doži sa 180 mg kull 4 ġimgħat u 120 mg kull ġimgħa għal 3 ġimgħat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Mekkanizmu ta' azzjoni

RANKL jeżisti bħala proteina transmembranika jew li tinhall. RANKL huwa essenzjali għall-

formazzjoni, funzjoni u sopravivenza tal-osteoklasti, it-tip ta' ċellula unika responsabbli għall-assorbiment mill-ġdid tal-għadam. Żieda fl-attività tal-osteoklasti, stimolata minn RANKL, hija medjatur ewlieni tad-distruzzjoni tal-għadam fil-marda metastatika tal-għadam u f'mijeloma multipla. Denosumab huwa antikorp monoklonali uman (IgG2) li jimmira u jehel b'affinità u speċifità għolja ma' RANKL, u b'hekk jipprevjeni l-interazzjoni ta' RANKL/RANK milli ssehh u jwassal għal tnaqqis fil-kwantità u fil-funzjoni tal-osteoklasti, b'hekk inaqqas l-assorbiment mill-ġdid tal-għadam u d-distruzzjoni tal-għadam indotta mill-kanċer.

Tumuri taċ-ċelluli ġganti tal-għadam huma kkaratterizzati minn ċelluli stromali neoplastiċi li jesprimu l-ligand RANK u ċelluli ġganti simili għall-osteoklasti li jesprimu RANK. F'pazjenti b'tumuri taċ-ċelluli ġganti tal-għadam, denosumab jehel mal-ligand RANK, u jnaqqas jew jelimina ċelluli ġganti simili għall-osteoklasti b'mod sinifikanti. Konsegwentement, l-osteolisi jitnaqqas u stroma proliferattiva tat-tumuri tinbidel ma' għadam ġdid, mhux proliferattiv, differenzjat, u minsuġ b'mod dens.

Effetti farmakodinamiċi

Fi studji kliniċi ta' fażi II f'pazjenti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam, dożaġġ taht il-ġilda (SC - subcutaneous) ta' denosumab mogħti kull 4 ġimgħat (Q4W) jew kull 12-il ġimgħa wassal għal tnaqqis rapidu fil-markaturi tal-assorbiment mill-ġdid tal-għadam (uNTX/Cr, CTx tas-serum), bi tnaqqis medjan ta' madwar 80 % għal uNTX/Cr li jsehh fi żmien ġimgħa irrISPettivament mit-terapija bil-bisfosfonat li ngħatat qabel jew mil-livell ta' uNTX/Cr fil-linja bażi. Fi provi kliniċi ta' fażi III ta' pazjenti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam, inżamm tnaqqis uNTX/Cr medjan ta' madwar 80 % matul 49 ġimgħa ta' trattament b'denosumab (120 mg kull Q4W).

Immunogeniċità

Antikorpi kontra denosumab jistgħu jiżviluppaw matul trattament b'denosumab. Ma għet osservata l-ebda korelazzjoni apparenti ta' żvilupp t'antikorpi b'rispons farmakokinetiku, kliniku jew effett avvers.

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' 120 mg denosumab SC kull 4 ġimgħat jew 4 mg zoledronic acid (doża aġġustata għal tnaqqis fil-funzjoni renali) IV kull 4 ġimgħat tqabblu fi tliet studji randomizzati, double-blind u kkontrollati bl-attiv, f'pazjenti li qatt ma ħadu bisfosfonat IV, b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam: adulti b'kanċer tas-sider (studju 1), tumuri solidi ohra jew mijeloma multipla (studju 2), u kanċer tal-prostata reżistenti għal tnehhija tal-androgeni (studju 3). F'dawn il-provi kliniċi kkontrollati bl-attiv, is-sigurtà għet evalwata f'5,931 pazjent. Pazjenti b'passat ta' ONJ jew osteomjelite tax-xedaq, kondizzjoni dentali jew tax-xedaq attiva li tehtieg kirurgija orali, kirurgija dentali/orali mhux imfejqa, jew kwalunkwe proċedura dentali invażiva ppjanata, ma kinux eligibbli biex jiġu inkluzi f'dawn l-istudji. Il-punti finali primarji u sekondarji evalwaw l-okkorrenza ta' avveniment skelettriku relatat (SREs - skeletal related events) wiehed jew aktar. Fi studji li wrew is-superjorità ta' denosumab għal zoledronic acid, il-pazjenti ġew offruti denosumab open-label f'fażi ta' estensjoni tat-trattament ta' sentejn speċifikata minn qabel. SRE kien definit bħala kwalunkwe wiehed minn dawn li ġejjin: ksur patoloġiku (vertebrali jew mhux vertebrali), terapija ta' radjazzjoni għall-għadam (inkluz l-użu ta' radjuisotopi), kirurgija fl-għadam, jew kompressjoni tan-nerv li jgħaddi mis-sinġla tad-dahar.

Denosumab naqqas ir-riskju li jiżviluppa SRE, u li jiżviluppaw SREs multipli (l-ewwel u sussegwenti) f'pazjenti b'metastasi fl-għadam minn tumuri solidi (ara Tabella 2).

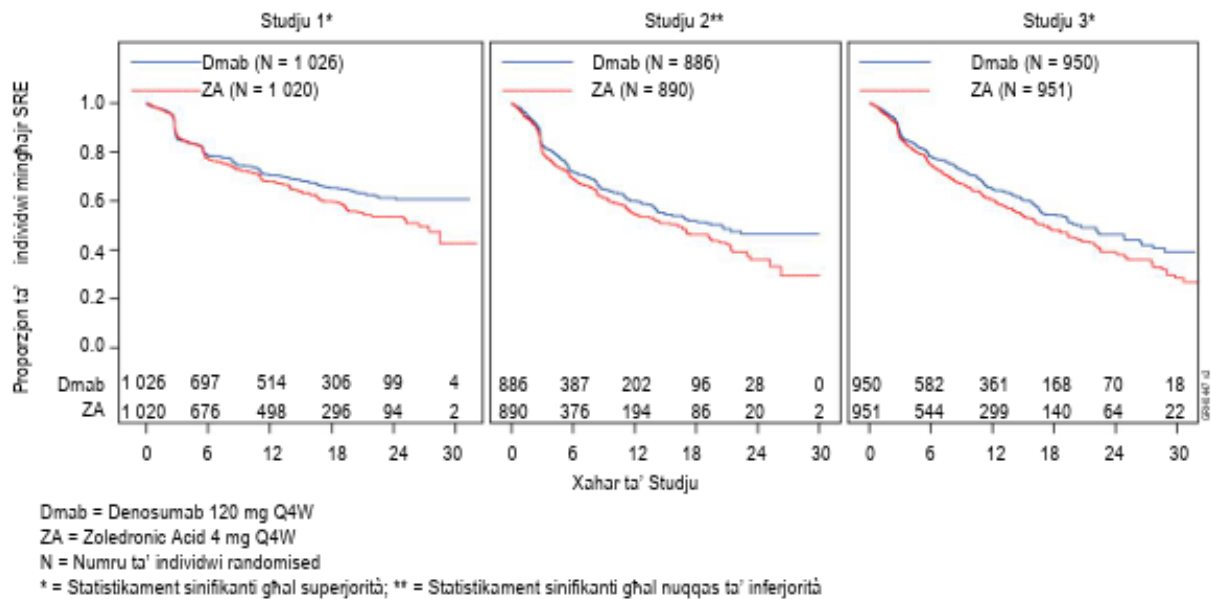
Tabella 2. Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-ghadam

	Studju 1 kanċer tas-sider		Studju 2 tumuri solidi ohra* jew mijelomamultipla		Studju 3 kanċer tal-prostata		Kanċer avvanzatikkombinat	
	Denosumab	zoledronicacid	Denosumab	zoledronicacid	Denosumab	zoledronicacid	Denosumab	zoledronicacid
N	1,026	1,020	886	890	950	951	2,862	2,861
L-ewwel SRE								
Żmien medjan(xhur)	NR	26.4	20.6	16.3	20.7	17.1	27.6	19.4
Differenza bhala żmien medjan (xhur)	NA		4.2		3.5		8.2	
HR (CI ta’ 95 %) / RRR (%)	0.82 (0.71, 0.95) / 18		0.84 (0.71, 0.98) / 16		0.82 (0.71, 0.95) / 18		0.83 (0.76, 0.90) / 17	
Valuri p Mhux ta’ inferjor / Superjorità	< 0.0001 [†] / 0.0101 [†]		0.0007 [†] / 0.0619 [†]		0.0002 [†] / 0.0085 [†]		< 0.0001 / < 0.0001	
Proporzjon ta’individwi (%)	30.7	36.5	31.4	36.3	35.9	40.6	32.6	37.8
L-ewwel SRE u dawk sussegwenti*								
Numru medju/pazjent	0.46	0.60	0.44	0.49	0.52	0.61	0.48	0.57
Proporzjon tar-rata (CI ta 95 %) / RRR(%)	0.77 (0.66, 0.89) / 23		0.90 (0.77, 1.04) / 10		0.82 (0.71, 0.94) / 18		0.82 (0.75, 0.89) / 18	
Valur p ta’superjorità	0.0012 [†]		0.1447 [†]		0.0085 [†]		< 0.0001	
SMR kullSena	0.45	0.58	0.86	1.04	0.79	0.83	0.69	0.81
L-ewwel SRE jew HCM								
Żmien medjan (xhur)	NR	25.2	19.0	14.4	20.3	17.1	26.6	19.4
HR (CI ta’ 95 %) / RRR (%)	0.82 (0.70, 0.95) / 18		0.83 (0.71, 0.97) / 17		0.83 (0.72, 0.96) / 17		0.83 (0.76, 0.90) / 17	
Valur p ta’ superjorità	0.0074		0.0215		0.0134		< 0.0001	
L-ewwel radjazzjoni lill-ghadam								
Żmien medjan (xhur)	NR	NR	NR	NR	NR	28.6	NR	33.2
HR (CI ta’ 95 %) / RRR (%)	0.74 (0.59, 0.94) / 26		0.78 (0.63, 0.97) / 22		0.78 (0.66, 0.94) / 22		0.77 (0.69, 0.87) / 23	
Valur p ta’superjorità	0.0121		0.0256		0.0071		< 0.0001	

NR = ma ntlahaqx; NA = mhux disponibbli; HCM = iperkalċimija tat-tumur malinn; SMR = rata ta' morbidità skeletrika; HR = Proporzjon ta' Periklu; RRR = Tnaqqis Relattiv tar-Riskju [†]Valuri p aġġustati huma ppreżentati għall-istudji 1, 2 u 3 (l-ewwel SRE u punti finali tal-ewwel SRE u ta' dawk sussegwenti); *Jiġbor l-avvenimenti skelettriċi kollha maż-żmien; magħdud in biss avvenimenti li sehhew ≥ 21 ġurnata wara l-avveniment ta' qabel.

** Inkluz NSCLC, kanċer taċ-ċellula renali, kanċer tal-kolorektum, kanċer taċ-ċellula żgħira tal-pulmun, kanċertal-bużżieqa tal-awrina, kanċer tar-ras u tal-ghonq, kanċer tal-GI/apparat ġenitali u tal-awrina u ohrajn, esklużi kanċer tas-sider u tal-prostata.

Figura 1. Plots Kaplan-Meier ta' żmien sal-ewwel SRE waqt l-istudju



Progressjoni tal-marda u sopravivenza globali b'metastasi fl-għadam minn tumuri solidi

Il-progressjoni tal-marda kienet simili bejn denosumab u zoledronic acid fit-tliet studji kollha u fl-analizi speċifikata minn qabel tat-tliet studji kollha kkombinati.

Fi studji 1, 2 u 3, is-sopravivenza globali kienet bilanċjata bejn denosumab u zoledronic acid f'pazjenti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam: pazjenti b'kanċer tas-sider (proporzjon ta' periklu u CI ta' 95 % kienu 0.95 [0.81, 1.11]), pazjenti b'kanċer tal-prostata (proporzjon ta' periklu u CI ta' 95 % kienu 1.03 [0.91, 1.17]), u pazjenti b'tumuri solidi oħra jew mijeloma multipla (proporzjon ta' periklu u CI ta' 95 % kienu 0.95 [0.83, 1.08]). Analizi *post-hoc* fi studju 2 (pazjenti b'tumuri solidi oħra jew b'mijeloma multipla) eżamina s-sopravivenza globali għat-3 tipi ta' tumuri użati għall-istratifikazzjoni (kanċer tal-pulmun taċ-ċellula mhux żgħira, mijeloma multipla, u oħrajn). Is-sopravivenza globali kienet itwal għal denosumab fil-kanċer tal-pulmun taċ-ċellula mhux żgħira (proporzjon ta' periklu [CI ta' 95 %] ta' 0.79 [0.65, 0.95]; n = 702) u itwal għal zoledronic acid f'mijeloma multipla (proporzjon ta' periklu [CI ta' 95 %] ta' 2.26 [1.13, 4.50]; n = 180) u kienet simili bejn denosumab u zoledronic acid f'tipi oħra ta' tumuri (proporzjon ta' periklu [CI ta' 95 %] ta' 1.08 [0.90, 1.30]; n = 894). Dan l-istudju ma kellux kontroll għall-ksur pronjostiku u għal trattamenti anti-neoplastiċi. F'analizi kkombinata speċifikata minn qabel mill-istudji 1, 2 u 3, is-sopravivenza globali kienet simili bejn denosumab u zoledronic acid (proporzjon ta' periklu u CI ta' 95 % ta' 0.99 [0.91, 1.07]).

Effett fuq l-uġiġh

Iż-żmien biex jitjib l-uġiġh (jiġifieri tnaqqis ta' ≥ 2 punti mil-linja bażi fil-punteġġ tal-agħar uġiġh ta' BPI-SF) kien simili għal denosumab u zoledronic acid f'kull studju u fl-analizi integrata. F'analizi *post-hoc* tad-*dataset* ikkombinata, iż-żmien medjan sakemm jaggrava l-uġiġh (punteġġ tal-agħar uġiġh ta' > 4 punti) f'pazjenti b'uġiġh ħafif jew bl-ebda uġiġh fil-linja bażi kien ittardjat għal denosumab meta mqabbel ma' zoledronic acid (198 kontra 143 jum) ($p = 0.0002$).

Effikaċja klinika f'pazjenti b'mijeloma multipla

Denosumab ġie evalwat fi studju internazzjonali, randomizzat (1:1), double-blind, ikkontrollat bl-attiv liqabbel denosumab ma' zoledronic acid f'pazjenti b'mijeloma multipla dijanjostikata reċentement, studju 4.

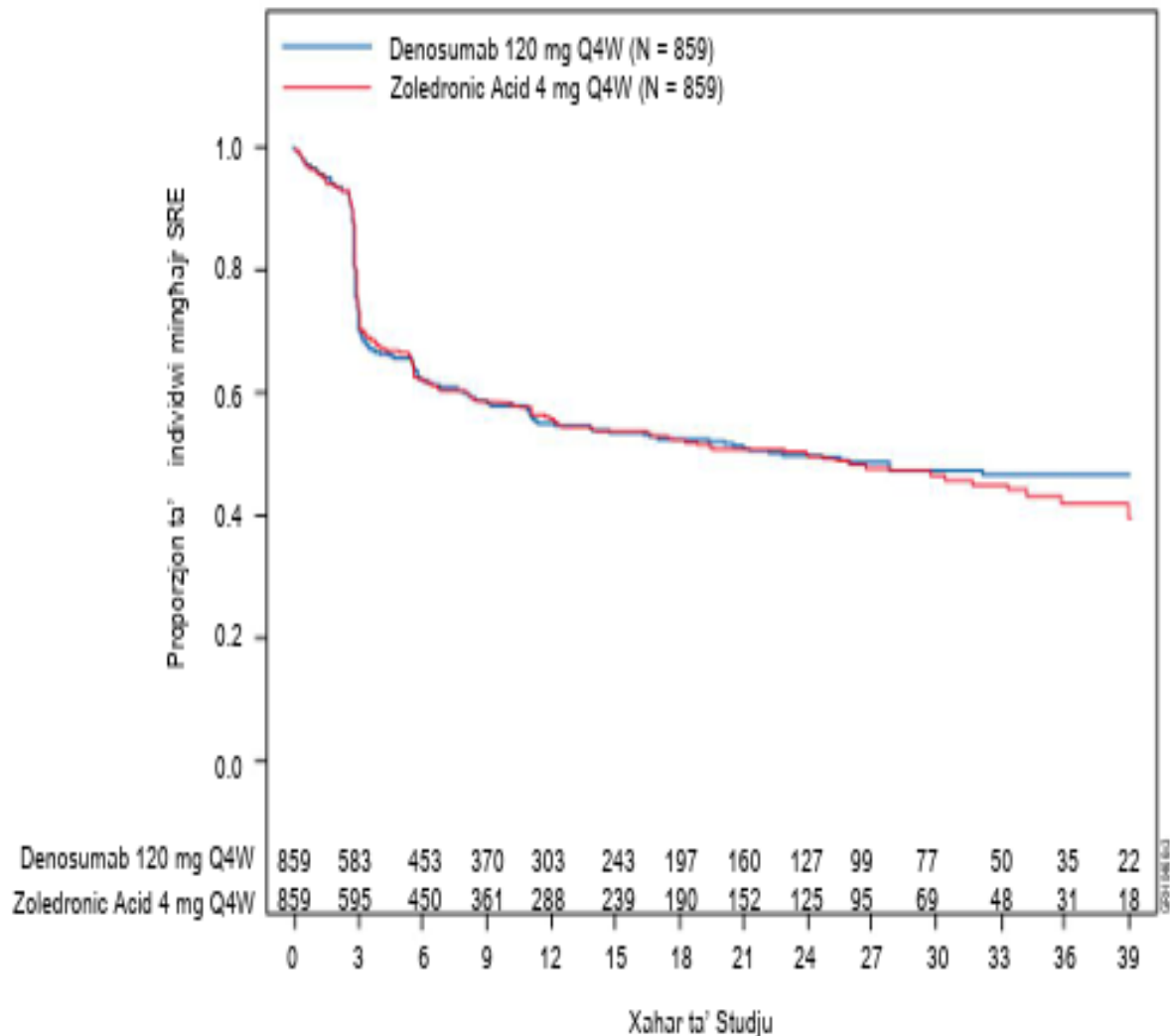
F'dan l-istudju, 1,718-il pazjent b'mijeloma multipla b'tal-anqas leżjoni waħda fl-għadam ġew randomizzati biex jirċievu 120 mg denosumab taħt il-ġilda kull 4 ġimgħat (Q4W) jew 4 mg zoledronic

acid fil-vini (IV - *intravenously*) kull 4 ġimgħat (aġġustati għad-doża għal funzjoni renali). Il-kejl tar-riżultat primarju kien dimostrarazzjoni ta' nuqqas ta' inferjorità taż-żmien għall-ewwel avveniment relatat mal-għadam (SRE - *skeletal related event*) waqt l-istudju meta mqabbel ma' zoledronic acid. Kejl ta' riżultati sekondarji inkluda superjorità ta' żmien għall-ewwel SRE, superjorità ta' żmien għall-ewwel SRE u dak sussegwenti, u s-sopravivenza totali. SRE kien definit bħala wieħed minn dawn li ġejjin: ksur patoloġiku (vertebrali jew mhux vertebrali), terapija ta' radjazzjoni għall-għadam (inkluż l-użu ta' radjuisotopi), kirurġija fl-għadam, jew kompressjoni tan-nerv li jgħaddi mis-sinla tad-dahar.

Tul iż-żewġ gruppi tal-istudju, 54.5 % tal-pazjenti kellhom jagħmlu trapjant awtologu ta' PBSC, 95.8 % tal-pazjenti użaw/kien ippjanat li jużaw sustanza ġdida kontra l-mijeloma (terapija ġodda jinkludu bortezomib, lenalidomide, jew thalidomide) fit-terapija tal-ewwel għażla, u 60.7 % tal-pazjenti kellhom SRE preċedenti. In-numru ta' pazjenti tul iż-żewġ gruppi tal-istudju b'ISS stadju I, stadju II, u stadju III fid-dijanjozi kien 32.4 %, 38.2 % u 29.3 %, rispettivament.

In-numru medjan ta' doži mogħtija kien ta' 16 għal denosumab u 15 għal zoledronic acid. Ir-riżultati tal-effikaċja minn studju 4 huma ppreżentati fil-figura 2 u fit-tabella 3.

Figura 2. Plot Kaplan-Meier għaż-żmien sal-ewwel SRE waqt l-istudju f'pazjenti b'mijeloma multipla ddijanostikata reċentement



N = numru ta' individwi randomised

Tabella 3. Riżultati tal-effikaċja għal denosumab meta mqabbla ma' zoledronic acid f'pazjenti b'mijeloma multipla ddijanġostikata reċentement

	Denosumab (N = 859)	Zoledronic Acid (N = 859)
L-ewwel SRE		
Numru ta' pazjenti li kellhom SREs (%)	376 (43.8)	383 (44.6)
Żmien medjan għal SRE (xhur)	22.8 (14.7, NE)	23.98 (16.56, 33.31)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95 %)	0.98 (0.85, 1.14)	
L-ewwel SRE u SRE sussegwenti		
Numru medju ta' avvenimenti/pazjent	0.66	0.66
Proporzjon tar-rata (CI ta' 95 %)	1.01 (0.89, 1.15)	
Rata ta' morbożità skeletrika kull sena	0.61	0.62
L-ewwel SRE jew HCM		
Żmien medjan (xhur)	22.14 (14.26, NE)	21.32 (13.86, 29.7)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95 %)	0.98 (0.85, 1.12)	
L-ewwel radjazzjoni għall-ghadam		
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95 %)	0.78 (0.53, 1.14)	
Sopravivenza globali		
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95 %)	0.90 (0.70, 1.16)	

NE = ma jistax jiġi stmat

HCM = iperkalcimija ta' tumur malinn

Effikaċja klinika u sigurtà f'adulti u adolexxenti bi skeletru matur b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' denosumab ġew studjati f'żewġ provi ta' fażi II open-label, bi grupp wiehed (studju 5 u 6) li rreġistraw 554 pazjent b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam li ma setax jitneħħa jew li għalihom kirurġija tkun assoċjata ma' morbidità severa. Il-pazjenti rċevew 120 mg denosumab taħt il-ġilda kull 4 ġimgħat b'doża għolja tal-bidu (*loading dose*) ta' 120 mg f'jiem 8 u 15. Pazjenti li waqqfu denosumab mbagħad daħlu fil-fażi ta' segwitu għas-sigurtà għal minimu ta' 60 xahar. Trattament mill-ġdid b'denosumab waqt is-segwitu għas-sigurtà kien permess għal individwi li għall-bidu wrew rispons għal denosumab (eż. fil-każ ta' mard rikorrenti).

Studju 5 irreġistra 37 pazjent adulti b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam ikkonfermat istoloġikament li ma jistax jitneħħa jew rikorrenti. Il-kejl tar-riżultat ewlieni tal-prova kien rata ta' rispons, definita jew bhala mill-inqas eliminazzjoni ta' 90 % ta' ċelluli ġganti relattiva għal-linja bażi (jew eliminazzjoni kompleta ta' ċelluli ġganti f'każijiet fejn iċ-ċelluli ġganti jirrappreżentaw < 5 % taċ-ċelluli tat-tumur), jew nuqqas ta' progressjoni tal-leżjoni mmirata permezz ta' kejl radjografiku f'każijiet fejn l-istopatoloġija ma kinitx disponibbli. Mill-35 pazjent inkluzi fl-analiżi tal-effikaċja, 85.7 % (CI ta' 95 %: 69.7, 95.2) kellhom rispons għal trattament ta' denosumab. L-20 pazjent kollha (100 %) b'valutazzjonijiet istoloġiċi ssodisfaw kriterji ta' rispons. Mill-15-il pazjent li baqa', 10 (67 %) kejl radjografiku ma wrew l-ebda progressjoni tal-leżjoni fil-mira.

Studju 6 irreġistra 535 adult jew adolexxenti bi skeletru matur b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam. Minn dawn il-pazjenti, 28 kienu ta' età ta' bejn 12 u 17-il sena. Il-pazjenti ġew assenjati għal wiehed minn tliet ko-orti: ko-ort 1 inkluda pazjenti b'marda li ma tistax titneħħa permezz ta' kirurġija (eż. leżjonijiet sakrali, spinali jew multipli, inkluda metastazi pulmonari); ko-orti 2 inkluda pazjenti b'marda li tista' titneħħa permezz ta' kirurġija li l-kirurġija ppjanata tagħhom kienet assoċjata ma' morbidità severa (eż. resezzjoni tal-ġogi, amputazzjoni tar-riglejn, jew emipelvektomija); ko-orti 3 inkluda individwi li qabel kienu pparteċipaw fi studju 5 u komplew f'dan l-istudju. L-għan primarju

kien li jiġi evalwat il-profil ta' sigurtà ta' denosumab f'individwi b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam. Il-kejl tar-riżultat sekondarju tal-istudju inkluda żmien għall-progressjoni tal-marda (abbazi ta' valutazzjoni tal-investigatur) għal ko-orti 1 u proporzjon ta' pazjenti minghajr kwalunkwe kirurġija f'xahar 6 għal ko-orti 2.

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

Effett fuq l-uġiġh

Fl-analiżi finali, f'ko-orti 1 u 2 ikkombinati, tnaqqis klinikament sinifikanti fl-aġħar uġiġh (jiġifieri tnaqqis ta' ≥ 2 punti mil-linja bażi) kien irrappurtat għal 30.8 % tal-pazjenti f'riskju (jiġifieri dawk li kellhom punteġġ tal-aġħar uġiġh ta' ≥ 2 fil-linja bażi) fi żmien ġimġha ta' trattament, u għal ≥ 50 % f'ġimġha 5. Dan it-titjib fl-uġiġh inżamm fl-evalwazzjonijiet sussegwenti kollha.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'denosumab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' avvenimenti relatati mal-ghadam f'pazjenti b'metastasi fl-ghadam u sottogruppi tal-popolazzjoni pedjatrika taħt l-età ta' 12-il sena fit-trattament ta' tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

F'individwi b'kanċer avanzat, li rċewew dożi multipli ta' 120 mg kull 4 ġimġhat ġiet osservata akkumulazzjoni ta' madwar id-doppju fil-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' denosumab u stat fiss intlaħaq wara 6 xhur, konsistenti ma' farmakokinetika indipendenti miż-żmien. F'individwi b'mjeloma multipla li rċewew 120 mg kull 4 ġimġhat, livelli minimi medjani varjaw b'inqas minn 8 % bejn xhur 6 u 12. F'individwi b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam li rċewew 120 mg kull 4 ġimġhat b'doża għolja tal-bidu (*loading dose*) f'jiem 8 u 15, il-livelli ta' stat fiss intlaħqu fi żmien l-ewwel xahar ta' trattament. Bejn ġimġhat 9 u 49, l-inqas livelli medjani varjaw b'inqas minn 9 %. F'individwi li waqqfu 120 mg kull 4 ġimġhat, il-*half-life* medja kienet ta' 28 jum (medda 14 sa 55

jum).

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma indikatx bidliet klinikament sinifikanti fl-esponiment sistemiku ta' denosumab fi stat fiss rigward l-età (18 sa 87 sena), razza/etniċità (esplorati Suwed, Ispaniċi, Asjatiċi u Kawkasi), sess jew tipi ta' tumuri solidi jew pazjenti b'mijeloma multipla. Żieda fil-piż tal-ġisem kienet assoċjata ma' tnaqqis fl-esponiment sistemiku, u viċi versa. L-alterazzjonijiet ma ġewx ikkunsidrati klinikament rilevanti, peress li l-effetti farmakodinamiċi bbażati fuq markaturi tal-bidla tal-ġhadam kienu konsistenti tul firxa wiesgħa ta' piż tal-ġisem.

Linearità/nuqqas ta' linearità

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

Indeboliment renali

Fi studji ta' denosumab (60 mg, n = 55 u 120 mg, n = 32) f'pazjenti mingħajr kanċer avanzat iżda bi gradi differenti ta' funzjoni renali, inkluż pazjenti fuq dijalisi, il-grad ta' indeboliment renali ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' denosumab; għalhekk aġġustament tad-doża għal indeboliment renali ma jkunx meħtieġ. Mhux meħtieġa sorvejljanza renali bid-dożaġġ ta' Vevzuo.

Indeboliment epatiku

Ma sar l-ebda studju speċifiku fuq pazjenti b'indeboliment epatiku. B'mod ġenerali, antikorpi monoklonali mhumix eliminati permezz ta' mekkanizmi metabolici epatici. Il-farmakokinetici ta' denosumab mhumix mistennija li jiġu affettwati minn indeboliment epatiku.

Anzjani

Ma ġewx osservati differenzi globali fis-sigurtà jew fl-effikaċja bejn pazjenti anzjani u pazjenti iżgħar. Studji klinici kkontrollati ta' denosumab f'pazjenti b'tumuri malinni avanzati li jinvolvu l-ġhadam, b'età 'l fuq minn 65 sena wrew effikaċja u sigurtà simili f'pazjenti anzjani u f'dawk iżgħar. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

F'adolessenti bi skelettru matur (età ta' 12-17-il sena) b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ġhadam li rċewew 120 mg kull 4 ġimgħat b'doża għolja tal-bidu (*loading dose*) f'jiem 8 u 15, il-farmakokinetika ta' denosumab kienet simili għal dik osservata f'individwi adulti b'GCTB.

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

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

F'mudelli ta' metastasi fl-ġhadam fil-ġrieden ta' kanċer tas-sider uman pożittiv u negattiv għar-riċettur tal-estrogenu, kanċer tal-prostata u kanċer tal-pulmun taċ-ċellula mhux żgħira, OPG-Fc naqqas il-leżjonijiet osteolitici, osteoblastici, u osteolitici/osteoblastici, ittardja l-formazzjoni ta' metastasi *de novo* fl-ġhadam, u naqqas it-tkabbir tat-tumur fl-ġhadam. Meta OPG-Fc kien ikkombinat ma' terapija ta' ormoni (tamoxifen) jew kimoterapija (docetaxel) f'dawn il-mudelli, kien hemm inibizzjoni addizzjonali tat-tkabbir tat-tumur skelettriku f'kanċer tas-sider, u tal-prostata jew tal-pulmun rispettivament. F'mudell ta' ġurdien ta' induzzjoni ta' tumur mammarju, RANK-Fc naqqas il-proliferazzjoni indotta mill-ormon fl-epitelju mammarju u ttardja l-formazzjoni tat-tumur.

Testijiet standard biex jigi investigat il-potenzjal ta' ġenotossicità ta' denosumab ma ġewx evalwati, peress li dawn it-testijiet mhumiex rilevanti għal din il-molekula. Madankollu, minhabba l-karattru tiegħu mhux probabbli li denosumab għandu xi potenzjal għall-ġenotossicità.

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

Fi studji dwar l-effett tossiku minn doża waħda u minn doži ripetuti f'xadini cynomolgus, doži ta' denosumab li jwasslu għall-esponiment sistemiku minn 2.7 drabi sa 15-il darba oġhla mid-doża rakkomandata fil-bniedem ma kellhom l-ebda effett fuq il-fizjoloġija kardjovaskulari, fertilità maskili jew femminili, u ma wasslux għal tossicità speċifika tal-organi mmirati.

Fi studju fuq xadini cynomolgus li ngħataw denosumab matul il-perjodu ekwivalenti għall-ewwel trimestru tat-tqala, doži ta' denosumab li jwasslu għall-esponiment sistemiku ta' 9 darbiet oġhla mid-doża rakkomandata fil-bniedem ma kkaġunawx tossicità lill-omm jew hsara lill-fetu matul perjodu ekwivalenti għall-ewwel trimestru, għalkemm il-glandoli tal-limfa fil-fetu ma ġewx eżaminati.

Fi studju ieħor fuq xadini cynomolgus li ngħataw denosumab matul it-tqala kollha f'esponimenti sistemici 12-il darba oġhla mid-doża fil-bniedem, kien hemm żieda fil-frieħ imwiġda mejta u fil-mortalità wara t-twelid; tkabbir mhux normali tal-għadam li rriżulta f'għadam aktar debboli, ematopoesi mnaqqsa, u allinjament hażin tas-snien; nuqqas ta' glandoli tal-limfa periferali, u tnaqqis fit-tkabbir ta' wara t-twelid. Ma ġiex stabbilit livell fejn ma kien osservat l-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 hażin tas-snien ippersistew, u f'annimal wieħed ġiet osservata mineralizzazzjoni minima sa moderata f'tessuti multipli (relazzjoni mat-trattament mhux ċerta). Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' hsara għall-omm qabel il-ħlas; effetti avversi fuq l-omm seħħew b'mod mhux frekwenti waqt il-ħlas. Żvilupp tal-glandola mammarja fl-omm kien normali.

Fi studji preklinici dwar il-kwalità tal-għadam fix-xadini fuq trattament fit-tul b'denosumab, tnaqqis fil-bidla tal-għadam kien assoċjat ma' titjib fis-saħħa tal-għadam u istoloġija tal-għadam normali.

Fi ġrieden irġiel magħmula permezz ta' inġinerija ġenetika biex jesprimu huRANKL (ġrieden *knock-in*), li kienu suġġetti għal ksur transkortikali, denosumab ittardja t-tneħħija tal-qarquċa u l-immudellar mill-ġdid tal-callus tal-ksur meta mqabbel mal-kontroll, iżda s-saħħa bijomekkanika ma kinitx affettwata b'mod negattiv.

Fi studji preklinici ġrieden *knockout* li m'għandhomx RANK jew RANKL kellhom nuqqas ta' treddiġ minhabba inibizzjoni ta' maturazzjoni tal-glandola mammarja (żvilupp tal-glandola lobulo-alveolari waqt it-tqala) u wrew indeboliment fil-formazzjoni tal-glandola tal-limfa. Ġrieden RANK/RANKL *knockout* tat-twelid kellhom tnaqqis fil-piż tal-ġisem, tnaqqis fit-tkabbir tal-għadam, plakek tat-tkabbir mibdula u nuqqas ta' ħruġ ta' snien. Tnaqqis fit-tkabbir tal-għadam, plakek tat-tkabbir mibdula u nuqqas ta' ħruġ ta' snien kienu osservati wkoll fi studji fuq firien tat-twelid li ngħataw inibituri ta' RANKL, u dawn il-bidliet kienu parzjalment reversibbli meta d-dożaġġ tal-inibitur ta' RANKL twaqqaf. Primati adolexxenti ddożati b'denosumab b'2.7 u 15-il darba (doża ta' 10 u 50 mg/kg) l-esponiment kliniku kellhom plakek tat-tkabbir mhux normali. Għalhekk, it-trattament b'denosumab jista' jtellif it-tkabbir tal-għadam fit-tfal bi plakek tat-tkabbir miftuħa u jista' jtellif il-ħruġ tas-snien.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Acetic acid, glacial
Sodium acetate trihydrate
Sodium hydroxide

Sorbitol
Polysorbate 20
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompattibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Ladarba jitneħħa mill-frigġ, Vevzuo jista' jinħażen f' temperatura tal-kamra (sa 25°C) għal mhux iktar minn 30 jum fil-kontenitur oriġinali. Għandu jintuża fi hdan dan il-perjodu ta' 30 jum.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

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

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

Soluzzjoni ta' 1.7 mL f' kunjett għall-użu ta' darba (ħġieg tat-tip I) b'tapp (gomma klorobutil miksi b'fluoropolymer) u siġill (aluminju) b'għatu 'flip-off'.

Kull pakkett fih kunjett wieħed, tlieta jew erba li jintuża darba.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

- Qabel l-għoti, is-soluzzjoni ta' Vevzuo għandha tiġi spezzjonata viżwalment. Tinjettax is-soluzzjoni jekk ikollha kulur imdardar jew tkun bidlet il-kulur.
- Thawwadx.
- Biex tevita skumdità fis-sit tal-injezzjoni, halli l-kunjett jilhaq temperatura ambjentali (sa 25°C) qabel ma tinjettah u injettah bil-mod.
- Għandu jiġi injettat il-kontenut kollu tal-kunjett.
- Hija rrakkomandata labra ta' 27 gauge għall-għoti ta' denosumab.
- Tergax titfa' s-soluzzjoni lura fil-kunjett.

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

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

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

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

EU/1/25/1945/001
EU/1/25/1945/002
EU/1/25/1945/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' Ġunju 2025

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Biocon Biologics Limited

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

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building,
Santry, Demesne,
Dublin, D09 C6X, Ireland

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

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

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

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vevzuo 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
denosumab

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni.
Kunjett wiehed għall-użu ta' darba
3 kunjetti għall-użu ta' darba
4 kunjetti għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

EU/1/25/1945/001 Kunjett wiehed għall-użu ta' darba
EU/1/25/1945/002 3 kunjetti għall-użu ta' darba
EU/1/25/1945/003 4 kunjetti għall-użu ta' darba

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vevzuo

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Vevzuo 120 mg injezzjoni
denosumab
Użu għal taħt il-ġilda.

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

1.7 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Vevzuo 120 mg soluzzjoni għall-injezzjoni Denosumab

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok 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, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- It-tabib tiegħek ser jagħtik kartuna ta' tfakkir għall-pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li jeħtieġ li tkun taf qabel u matul it-trattament tiegħek b'Vevzuo.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Vevzuo u għalxiex jintuża

Vevzuo fih denosumab, proteina (antikorp monoklonali) li taħdem biex tittardja t-tifrik tal-ghadam ikkawżat minn kanċer li jinfirex għall-ghadam (metastasi fl-ghadam) jew minn tumor taċ-ċelluli ġgantital-ghadam.

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

Vevzuo jintuża wkoll biex jittratta tumor taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam, li ma jistax jiġi ttrattat permezz ta' kirurġija jew meta kirurġija ma tkunx l-aħjar għażla, f'adulti u adolexxenti li l-ghadam tagħhom waqaf jikber.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Vevzuo

Tużax Vevzuo

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

Il-professjonista tal-kura tas-saħħa tiegħek mhux se jagħtik Vevzuo jekk għandek livell baxx hafna ta' kalċju fid-demmi li ma giex ittrattat.

Il-professjonista tal-kura tas-saħħa tiegħek mhux se jagħtik Vevzuo jekk għandek feriti li għadhom mafiqux wara kirurġija dentali jew orali.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Vevzuo.

Supplimentazzjoni tal-kalcju u tal-vitamina D

Għandek tiegħu supplimenti tal-kalcju u tal-vitamina D waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'Vevzuo sakemm il-kalcju fid-demm tiegħek ma jkunx għoli. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek. Jekk il-livell ta' kalcju fid-demm tiegħek ikun baxx, it-tabib tiegħek għandu mnejn jiddeċiedi li jagħtik supplimenti ta' kalcju qabel tibda t-trattament b'Vevzuo.

Livelli baxxi ta' kalcju fid-demm

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok spażmi, kontrazzjonijiet, jew bugħawwieġ fil-muskoli tiegħek, u/jew tnefnim jew tingiż fis-swaba tal-idejn jew tas-saqajn, jew madwar il-ħalq u/jew aċċessjonijiet, konfużjoni jew telf ta' koxjenza waqt li tkun qed tiġi ttrattat(a) b'Vevzuo. Jista' jkun li jkollok livelli baxxi ta' kalcju fid-demm tiegħek.

Indeboliment renali

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew kellek problemi severi fil-kliewi, insuffiċjenza tal-kliewi jew kellek b'żonn dijaliżi, għaliex dawn jistgħu jżidu r-riskju tiegħek li jkollok ammont baxx ta' kalcju fid-demm, speċjalment jekk inti ma tihux supplimenti tal-kalcju.

Problemi f'ħalqek, snien jew xedaq

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

Huwa importanti li ttipprova tipprevjeni l-iżvilupp ta' osteonekrosi tax-xedaq għaliex tista' tkun kondizzjoni li tohloq uġiġh li għandha mnejn tkun diffiċli biex tittratta. Sabiex jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa osteonekrosi tax-xedaq, hemm xi prekawzjonijiet li għandek tiegħu:

- Qabel ma tirċievi it-trattament, għid lit-tabib/infermier (professjonista tal-kura tas-saħħa) tiegħek jekk għandek xi problemi f'ħalqek jew fi snienek. It-tabib tiegħek għandu jittardja l-bidu tat-trattament tiegħek jekk għandek feriti li għadhom ma fiqux f'ħalqek wara proċeduri dentali jew kirurġija orali. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda eżami tas-snien qabel tibda it-trattament b'Vevzuo.
- Waqt it-trattament, għandek iżżomm iġjene orali tajba u tirċievi check-ups dentali b'mod regolari. Jekk tilbes dentaturi għandek tagħmel ċert li dawn jehlu sew u ma jkunux laxki jew issikkati żżejjed.
- Jekk qed tirċievi trattament dentali jew se tagħmel kirurġija dentali (eż. qluġh ta' snien), għarraff lit-tabib tiegħek dwar it-trattament dentali tiegħek u għid lid-dentist tiegħek li qed tiġi ttrattat b'Vevzuo.
- Ikkuntattja lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih jekk ikollok xi problemi fil-ħalq jew fis-snien tiegħek bħal snien laxki, uġiġh jew nefha, feriti li ma jfiqux jew tnixxi, peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' osteonekrosi tax-xedaq.

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

Ksur mhux tas-soltu tal-għadma tal-koxxa

Xi persuni kellhom ksur mhux tas-soltu fl-għadma tal-koxxa waqt li kienu qed jiġu ttrattati b'denosumab. Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġh għid jew mhux tas-soltu f'ġenbejk, fl-irqiq

ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa, jew fil-koxxa.

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

Xi pazjenti b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam żviluppaw livelli għoljin ta' kalċju fid-demm ġimgħat sa xhur wara li waqqfu t-trattament. It-tabib tiegħek se jimmonitorja għal sinjali u sintomi ta' livelli għoljin ta' kalċju wara li tieqaf tirċievi Vevzuo.

Tfal u adolexxenti

Vevzuo mhux rakkomandat għal tfal u adolexxenti taht it-18-il sena hliet għall-adolexxenti b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-ghadam li l-ghadam tagħhom waqaf jikber. L-użu ta' denosumab ma ġiex studjat fi tfal u adolexxenti b'kanċers oħra li nfirxu fl-ghadam.

Mediċini oħra u Vevzuo

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

- mediċina oħra li fiha denosumab
- bisfosfonat

M'għandekx tiehu Vevzuo flimkien ma' mediċini oħra li fihom denosumab jew bisfosfonats.

Tqala u treddigh

Denosumab ma ġiex ittestjat f'nisa tqal. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila; taħseb litista' tkun tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija. Vevzuo mhuwiex rakkomandat għall-użu jekk inti tqila. Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt li jkun qad jigu ttrattati b'Vevzuo u għal mill-inqas 5 xhur wara li jwaqqfu t-trattament b'Vevzuo.

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

Mhux magħruf jekk denosumab jitneħħiex fil-halib tas-sider. Huwa importanti 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' Vevzuo għall-omm, it-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk twaqqafx it-treddigh, jew jekk tiqafx tiehu Vevzuo.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Vevzuo fih sorbitol

Din il-mediċina fiha 79.9 mg sorbitol f'kull kunjett.

Vevzuo fih sodium

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

Vevzuo fih Polysorbate 20

Din il-medicina fiha 0.17 mg ta' polysorbate 20 f'kull kunjett ta' 120 mg/1.7 mL li huwa ekwivalenti ghal 0.1 mg/mL. Il-polisorbati jistghu jikkawżaw reazzjonijiet allergici. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom xi allergiji magħrufa.

3. Kif għandek tuża Vevzuo

Vevzuo għandu jingħata taħt ir-responsabbiltà ta' professjonista tal-kura tas-saħħa.

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

Thawwad.

Għandek tiehu wkoll supplimenti ta' kalċju u ta' vitamina D waqt li tkun qed tiġi ttrattat(a) b'Vevzuosakemm ma jkollokx kalċju żejjed fid-demm. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa xi sintomi minn dawn waqt li tkun qed tiġi ttrattat(a) b'Vevzuo (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

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

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

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

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

- uġiġħ fl-ġhadam, ġogi u/jew fil-muskoli li kultant ikun sever,
- qtugħ ta' nifs,
- dijarea.

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

- livelli baxxi ta' fosfat fid-demm (ipofosfatimija),
- qlugħ ta' sinna,
- ġharaq eċċessiv,
- f'pazjenti b'kanċer avanzat: l-iżvilupp ta' forma oħra ta' kanċer.

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

- livelli għoljin ta' kalċju fid-demem (iperkalċimija) wara t-twaqqif tat-trattament f'pazjenti b'tumur taċ-ċelluli ġganti tal-għadam,
- uġiġh ġdid jew mhux tas-soltu f'genbejk, fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa, jew fil-koxxa (dan jista' jkun indikazzjoni bikrija ta' possibbiltà ta' ksur tal-għadma tal-koxxa),
- raxx li jista' jsehh fuq il-ġilda jew feriti fil-ħalq (eruzzjonijiet Lichenoid minhabba l-medicina).

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

- reazzjonijiet allergiċi (eż. tharhir jew diffikultà biex tiehu n-nifs; nefha fil-wiċċ, xufftejn, ilsien, grizmejn jew partijiet oħra tal-ġisem; raxx, ħakk jew horriqija fil-ġilda). F'każijiet rari r-reazzjonijiet allergiċi jistgħu jkunu severi.

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, lill-ispiżjar jew lill-infermier 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 nazżjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Vevzuo

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

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

Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friża.

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

Il-kunjett jista' jithalla barra mill-frigġ biex jilhaq temperatura tal-kamra (sa 25°C) qabel l-injezzjoni. Dan jagħmel l-injezzjoni aktar komda. Ladarba l-kunjett jithalla jilhaq temperatura tal-kamra (sa 25°C), għandu jintuża fi żmien 30 ġurnata.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Vevzuo

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

Kif jidher Vevzuo u l-kontenut tal-pakkett

Vevzuo huwa soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Vevzuo huwa soluzzjoni ċara sa f'tit opalexxenti, bla kulur sa safra ċara.

Kull pakkett fih kunjett wiehed, tlieta jew erba li jintuża darba.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Manifattur

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

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

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

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

- Qabel l-ġhoti, is-soluzzjoni ta' Vevzuo għandha tiġi eżaminata viżwalment. Tinjettax is-soluzzjoni jekk ikollha kulur imdardar jew tkun bidlet il-kulur.
- Thawwadx.
- Biex jiġi evitat uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, halli l-kunjett jilhaq temperatura tal-kamra (sa 25 °C) qabel tinjetta u injetta bil-mod.
- Il-kontenut kollu tal-kunjett għandu jiġi injettat.
- Huwa rrakkomandat li tintuża labra ta' ħxuna 27 għall-ġhoti ta' denosumab.
- Tergax titfa' s-soluzzjoni lura fil-kunjett.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kifjitolbu l-liġijiet lokali.