

## **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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

### Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 46 mg ta' sorbitol (E420) u 0.1 mg ta' polysorbate 20 (E432) f'kull ml ta' soluzzjoni.

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

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Likwidu minn bla kulur sa safrani.

## **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, ZADENVI jnaqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' ksur vertebrali.

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

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 60 mg ZADENVI 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'ZADENVI għandhom jingħataw il-fuljett ta' tagħrif u l-kartuna biex tfakkar lill-pazjent.

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

*Anzjani (età ta'  $\geq 65$ )*

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-kalcju).

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

*Indeboliment tal-fwied*

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

*Popolazzjoni pedjatrika*

ZADENVI m'għandux jintuża fi tfal b'età ta'  $< 18$ -il sena minhabba tħassib dwar is-sigurtà rigward iperkalċemija serja, u inibizzjoni potenzjali tat-tkabbir tal-għadam u nuqqas ta' hruġ 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.

Ipokalcimija (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' Kalcju u vitamina D

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

## Prekawzjonijiet għall-użu

### *Ipokalcimija*

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

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

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

### *Indeboliment renali*

Pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-krejinina  $< 30$  ml/min) jew li jirċievu d-dijalisi huma f'riskju akbar li jiżviluppaw ipokalcimija. Ir-riskji li jiżviluppaw ipokalcimija flimkien ma' židiet fl-ormon tal-paratirojde jżied 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-osteoporozżi (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-sniien b'dentistrija preventiva u valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju individwali qabel trattament b'denosumab.

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

- qawwa tal-prodott mediċinali li jinibbixxi assorbiment mill-ġdid tal-għadam (riskju oġġla għal komposti potenti hafna), ir-rotta tal-ġhoti (riskju oġġla 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-aṅġjoġenesi, radjuterapija għar- ras u l-għonq.
- iġene orali fqira, mard perijodontali, dentaturi mwahlin ħażin, storja ta' mard tas-sniien, proċeduri dentali invażivi (eż. qluġħ ta' sinna).

Il-pazjenti kollha għandhom ikunu mhegġa biex tinzamm iġjene orali tajba, jirċievu eżaminazzjonijiet dentali ta' rutina, u jirrapportaw 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 jitratta u dentist jew kirurgu tal-halq b'esperjenza f'ONJ. Interruzzjoni temporanja tat-trattament għandha tiġi kkunsidrata sakemm il-kondizzjoni tgħaddi u fatturi ta' riskju li jikkontribwixxu jittaffew fejn possibbli.

#### *Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġh*

Ġiet irrappurtata osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġh b'denosumab. Fatturi ta' riskju possibbli għal osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġh jinkludu l-użu ta' sterojdi 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 kien irrappurtat ksur mhux tipiku tal-wirk (ara sezzjoni 4.8). Ksur mhux tipiku tal-wirk jista' jsehh bi trawma żgħira jew bl-ebda trawma fil-partijiet *subtrochanteric* u *diaphyseal* tal-wirk. Sejbiet radjografiċi speċifiċi jikkaratterizzaw dawn l-avvenimenti. Ksur mhux tipiku tal-wirk kien irrappurtat ukoll f'pazjenti b'ċertu kondizzjonijiet komorbużi (eż. deficjenza ta' vitamina D, artrite reumatika, ipofosfatasja) u bl-użu ta' ċertu prodotti mediċinali (eż. bisphosphonates, glukokortikoidi, inibituri tal-pompa tal-protoni). Dawn l-avvenimenti sehhew ukoll mingħajr terapija kontra assorbiment mill-ġdid. Ksur simili rappurtat f'assoċjazzjoni ma' bisphosphonates hafna drabi jkun fuq iż-żewġ naħat; għalhekk, il-wirk oppost għandu jiġi eżaminat f'pazjenti ttrattati b'denosumab li kellhom ksur fil-parti vertikali u twila tal-wirk. F'pazjenti maħsuba li għandhom ksur mhux tipiku tal-wirk, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif tat-terapija bi denosumab sakemm il-pazjent issirlu evalwazzjoni, fuq bażi ta' stima individwali ta' benefiċċju u riskju. Waqt trattament b'denosumab il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jirrappurtaw kwalunkwe uġiġh ġdid jew mhux tas-soltu fil-koxxa, fil-ġenbejn jew fl-irqiq ta' bejn iż-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 (inkluzi kemm denosumab kif ukoll bisphosphonates) jista' jikkontribwixxi għal riskju akbar ta' riżultati avversi bħal osteonekrosi tax-xedaq u ksur mhux tipiku tal-wirk minhabba soppressjoni sinifikanti ta' immudellar mill-ġdid tal-ġhadam (ara sezzjoni 4.2).

#### *Twaqqif tat-trattament*

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

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

Pazjenti li qed jiġu ttrattati b'ZADENVI 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-ġhadam minn tumuri solidi).

#### *Iperkalċemija f'pazjenti pedjatriċi*

ZADENVI 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.

#### Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 0.1 mg ta' polysorbate 20 (E432) f'kull siringa. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. F'dan il-kuntest, pazjenti b'allergiji magħrufa għandhom jiġu kkunsidrati.

Dan il-prodott mediċinali fih 46 mg ta' sorbitol (E420) f'kull ml ta' soluzzjoni. Għandhom jitqiesu l-effett addittiv ta' prodotti amministrati flimkien li fihom is-sorbitol (jew il-fructose) u l-konsum djetetiku ta' sorbitol (jew fructose).

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

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali 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-ghoti ta' denosumab flimkien ma' terapija ta' sostituzzjoni tal-ormon (oestrogen), madankollu l-potenzjal għal interazzjoni farmakodinamika huwa meqjus li huwa baxx.

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

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Tqala

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

ZADENVI 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 jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Fi grieden maħluqa permezz ta' inginerija ġenetika fejn RANKL intefa permezz ta' tneħħija tal-ġene ("gurdien *knockout*"), studji jissuġġerixxu li n-nuqqas ta' RANKL (il-mira ta' denosumab, ara sezzjoni 5.1) waqt it-tqala jista' jinterferixxi mal-maturazzjoni tal-glandola tal-ħalib li jwassal għall-indeboliment fit-treddigh wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Għandha tittiehed deċiżjoni jekk twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-terapija b'ZADENVI, 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 *dejta* disponibbli dwar l-effett ta' denosumab fuq il-fertilità umana. Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ħżiena diretti jew indiretti rigward il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

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

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

## Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar effetti sekondarji komuni bi denosumab (jidhru f'aktar minn persuna waħda minn kull għaxra) huma uġiġh muskolu-skelettriku u uġiġh fl-estremityajiet. 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 - deskrezzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula) ġew osservati f'pazjenti li jieħdu denosumab.

## Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Id-data f'tabella 1 hawn taħt 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-ormoni; u/jew minn rappurtar spontanju.

Il-konvenzjoni li ġejja ntuzat għall-klassifikazzjoni tar-reazzjonijiet avversi (ara tabella 1): komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1\,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10\,000$  sa  $< 1/1\,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10\,000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittejjed 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 tal-frekwenza                                      | Reazzjonijiet avversi                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet                    | Komuni<br>Komuni<br>Mhux komuni<br>Mhux komuni<br>Mhux komuni | Infezzjoni fl-apparat tal-awrina<br>Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq<br>Divertikulite <sup>1</sup><br>Ċellulite <sup>1</sup><br>Infezzjoni fil-widnejn                                      |
| Disturbi fis-sistema immunitarja                      | Rari<br>Rari                                                  | Sensittività eċċessiva għall-medicina <sup>1</sup><br>Reazzjoni anafilattika <sup>1</sup>                                                                                                             |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni              | Rari                                                          | Ipokalcimija <sup>1</sup>                                                                                                                                                                             |
| Disturbi fis-sistema nervuża                          | Komuni                                                        | Xjatika                                                                                                                                                                                               |
| Disturbi gastro-intestinali                           | Komuni<br>Komuni                                              | Stitikezza<br>Skumdità addominali                                                                                                                                                                     |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti taħt il-ġilda        | Komuni<br>Komuni<br>Komuni<br>Mhux komuni<br><br>Rari ħafna   | Raxx<br>Ekżema<br>Alopeċja<br>Eruzzjonijiet lichenoid minhabba l-medicina <sup>1</sup><br>Vaskulite minn sensittività eċċessiva                                                                       |
| Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi | Komuni ħafna<br>Komuni ħafna<br>Rari<br>Rari<br>Mhux magħruf  | Uġiġh fl-estremityajiet<br>Uġiġh muskoluskelettriku <sup>1</sup><br>Osteonekrosi tax-xedaq <sup>1</sup><br>Ksur femorali atipiku <sup>1</sup><br>Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġh <sup>2</sup> |

<sup>1</sup> Ara s-sezzjoni Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

<sup>2</sup> Ara s-sezzjoni 4.4.

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

kienx identifikat permez 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'osteoporozī, 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-ġħoti 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'osteoporozī.

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienu rrappurtati każijiet rari ta' ipokalcimija sintomatika severa li rriżultaw fi dħul l-isptar, avvenimenti ta' theddida għall-ħajja, u każijiet fatali l-aktar f'pazjenti b'riskju akbar ta' ipokalcimija li kienu qed jirċievu denosumab, bil-biċċa l-kbira tal-każijiet isseħħu fl-ewwel ġimġhat 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'osteoporozī (plaċebo [1.2%, 50 minn 4,041] kontra denosumab [1.5%, 59 minn 4,050]); f'irġiel b'osteoporozī (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 rrappurtati f'0.1% (3 minn 4,041) ta' nisa wara l-menopawsa b'osteoporozī 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 rrappurtati 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'osteoporozī u f'pazjenti b'kanċer tas-sider u tal-prostata li qed jirċievu asportazzjoni tal-ormoni inkluż total ta' 23,148 pazjent (ara sezzjoni 4.4). Tlettax minn dawn il-każijiet ta' ONJ seħħew f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporozī 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 b'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-osteoporozī, 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' divetikulite kienet komparabbli bejn il-gruppi ta' trattament f'nisa wara l-menopawsa jew irġiel b'osteoporozzi u f'nisa li kienu qed jieħdu terapija ta' inibitur ta' aromatase għall-kanċer mhux metastatiku tas-sider.

#### *Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva relatati mal-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 rrappurtati 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-mediċina*

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

#### Popolazzjonijiet speċjali oħra

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Denosumab m'għandux jintuża f'pazjenti pedjatriċi (età ta' < 18). Ġiet irrappurtata iperkalċemija 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/ir-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 kinux osservati reazzjonijiet avversi oħra.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

ZADENVI 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>.

## 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-ghadam f'ghadam kortikali kif ukoll trabekulari.

## Effetti farmakodinamiċi

Trattament 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 jerġa' jinbeda, it-tnaqqis f'CTX minn denosumab kien simili għal dak osservat f'pazjenti li bdew trattament primarju b'denosumab.

## Immunogeniċità

Antikorpi kontra denosumab jistgħu jiżviluppaw waqt it-trattament b'denosumab. Ma ġiet osservata l-ebda korrelazzjoni apparenti bejn l-iżvilupp tal-antikorpi u l-farmakokinetika, ir-rispons kliniku jew avveniment avvers.

## 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 investigati f'nisa wara l-menopawsa (7 808 mara b'età ta' 60-91 sena, li fosthom 23.6% kellhom ksur vertebrali prevalenti) b'punteġġi T tad-densità tal-minerali fl-ghadam (BMD - *bone mineral density*) fil-linja bażi fl-ispina lumbari jew ġenbejn totali ta' bejn -2.5 u -4.0 u medja assoluta ta' probabbiltà ta' ksur fuq medda ta' 10 snin ta' 18.60% (*deciles*: 7.9-32.4%) għall-ksur osteoporetiku maġġuri u 7.22% (*deciles*: 1.4-14.9%) għall-ksur tal-ġenbejn. Nisa b'mard ieħor jew fuq terapiji li jistgħu jaffettwaw l-ghadam kienu esklużi minn dan l-istudju. In-nisa rċewew 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 (%)<br>(CI ta' 95%) | Tnaqqis relattiv tar-riskju (%)<br>(CI ta' 95%) |
|-----------|----------------------------------|------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|           | Placebo<br>n = 3 906             | Denosumab<br>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-placebo meta mqabbel ma' 0.7% fil-grupp ta' denosumab wara 3 snin.

F'analisi 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 (%) <sup>+</sup> |                        | Tnaqqis assolut tar-riskju (%)<br>(CI ta' 95%) | Tnaqqis relattiv tar-riskju (%)<br>(CI ta' 95%) |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                           | Plaċebo<br>n = 3 906                         | Denosumab<br>n = 3 902 |                                                |                                                 |
| Kull ksur kliniku <sup>1</sup>            | 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 <sup>2</sup>         | 8.0                                          | 6.5                    | 1.5 (0.3, 2.7)                                 | 20 (5, 33)**                                    |
| Ksur mhux vertebrali maġġuri <sup>3</sup> | 6.4                                          | 5.2                    | 1.2 (0.1, 2.2)                                 | 20 (3, 34)*                                     |
| Ksur osteoporotiku maġġuri <sup>4</sup>   | 8.0                                          | 5.3                    | 2.7 (1.6, 3.9)                                 | 35 (22, 45)***                                  |

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

<sup>+</sup> Rati ta' avveniment ibbażati fuq stimi Kaplan-Meier wara 3 snin.

<sup>1</sup> Jinkludi ksur vertebrali kliniku u ksur mhux vertebrali.

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

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

<sup>4</sup> 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'  $\leq -2.5$ , denosumab naqqas ir-riskju ta' ksur mhux vertebrali (tnaqqis relattiv tar-riskju ta' 35%, tnaqqis assolut tar-riskju ta' 4.1%,  $p < 0.001$ , analizi esploratorja).

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

#### Effett fuq id-densità tal-minerali fl-ghadam

Meta mqabbel mal-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' oghla 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 inġhata 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 investigat fl-istudju piviali deskritt fuq u temmew il-vista tal-istudju ta' xahar 36 qablu li jinkitbu fi studju ta' estensjoni ta' 7 snin, multinazzjonali, multiċentriku, open-label, bi grupp wieħed biex jiġu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' denosumab. In-nisa kollha fl-istudju ta' estensjoni kellhom jirċievu denosumab 60 mg kull 6 xhur, kif ukoll kalċju (mill-inqas 1 g) u vitamina D (mill-inqas 400 IU) kuljum. Total ta' 2 626 individwu (58% tan-nisa inkluzi fl-istudju ta' estensjoni, jiġifieri 34% tan-nisa inkluzi fl-istudju piviali)

spiċċaw l-istudju ta' estensjoni.

F'pazjenti ttrattati b'denosumab sa 10 snin, il-BMD żdiedet mill-linja bażi tal-istudju pivotali 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-tmien tal-istudju kien ta' -1.3 f'pazjenti ttrattati għal 10 snin.

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

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

#### Effikaċja klinika u sigurtà f'irġiel b'osteoporozzi

L-effikaċja u s-sigurtà ta' denosumab darba kull 6 xhur għal sena kienu investigati f'242 raġel b'età minn 31 sa 84 sena. Pazjenti b'eGFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 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- kiska ma kinitx evalwata. Meta mqabbel ma' trattament bi placebo denosumab zied il-BMD fis-siti kliniċi mkejla kollha b'mod sinifikanti wara 12-il xahar: fl-ispina lombari b'4.8%, fil-ġenbejn totali b'2.0%, fl-ghonq tal-wirk b'2.2%, fit-trochanter tal-ġenbejn b'2.3%, fid-distal 1/3 radius b'0.9% (kollha p < 0.05). Denosumab zied BMD fl-ispina lombari mill-linja bażi f'94.7% tal-irġiel fi sena. Żidiet sinifikanti fil-BMD fl-ispina lombari, l-ġenbejn totali, l-ghonq tal-wirk u t-trochanter tal-ġenbejn kienu osservati minn 6 xhur (p < 0.0001).

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

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

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

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

Meta mqabbel ma' trattament bil-placebo denosumab zied il-BMD fis-siti kliniċi mkejla kollha b'mod sinifikanti wara 3 snin: fl-ispina lombari b'7.9%, fil-ġenbejn totali b'5.7%, fl-

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 għdid: 85% (tnaqqis fir-riskju assolut ta' 1.6%) wara sena, 69% (tnaqqis fir-riskju assolut ta' 2.2%) wara sentejn u 62% (tnaqqis fir-riskju assolut ta' 2.4%) wara 3 snin (kollha  $p < 0.01$ ).

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

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

Il-varjabbli primarja tal-effikaċja kienet il-bidla perċentwali fil-BMD tal-ispina lombari, l-effikaċja tal-ksur ma kinitx evalwata. Meta mqabbel ma' trattament bil-plaċebo 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' $\geq 7.5$  mg ta' prednisolone orali kuljum (jew ekwivalenti).

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

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

Fis-subpopolazzjoni li kompliet il-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 għdid 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 għdid u 5.3% versus 3.8% għal ksur mhux vertebrali għdid. 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 irċiew denosumab 1 mg/kg taht il-ġilda (s.c. - *subcutaneous*), sa massimu ta' 60 mg, kull 6 xhur għal 36 xahar. Sittin individwu għaddew għad-dożaġġ kull 3 xhur.

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

L-avvenimenti avversi l-aktar komuni li ġew irrappurtati waqt id-dożaġġ kull 6 xhur kienu artralġja (45.8%), uġiġh fl-estremityet (37.9%), uġiġh fid-dahar (32.7%), u iperkalcijurja (32.0%). Ġiet irrappurtata iperkalcemija waqt id-dożaġġ kull 6 xhur (19%) u kull 3 xhur (36.7%). Ġew irrappurtati xi avvenimenti avversi serji ta' iperkalcemija (13.3%) waqt id-dożaġġ kull 3 xhur.

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

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

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

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Wara għoti taht 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 taht 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 10 ijiem (firxa 2-28 ġurnata).

### Bijotrasformazzjoni

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

### Eliminazzjoni

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

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

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

#### Linearità/nuqqas ta' linearità

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

#### Indeboliment renali

Fi studju fuq 55 pazjent bi gradi varji ta' funzjoni renali, 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

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

Fi studju ta' fażi III fil-pazjenti pedjatriċi b'osteogenesi imperfecta (N = 153), il-konċentrazzjonijiet massimi ta' denosumab fis-serum ġew osservati biss f'jum 10 fil-gruppi kollha tal-età. Għad-dożaġġ kull 3 xhur u kull 6 xhur, il-konċentrazzjonijiet minimi medji ta' denosumab fis-serum kienu osservati li kienu oġħla għat-tfal b'età ta' 11 sa 17-il sena, filwaqt li t-tfal b'età ta' sentejn sa 6 snin kellhom l-aktar konċentrazzjonijiet minimi medji baxxi.

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

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

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

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

Fi studju fuq xadini cynomolgus li ngħataw denosumab matul il-perijodu ekwivalenti għall-ewwel trimestru tat-tqala f'esponiment tal-AUC sa 99 darba oghla mid-doża tal-bniedem (60 mg kull 6 xhur), ma kien hemm l-ebda evidenza ta' ħsara lill-omm jew lill-fetu. F'dan l-istudju, il-glandoli tal-limfa tal- fetu ma ġewx eżaminati.

Fi studju ieħor fuq xadini cynomolgus li ngħataw denosumab matul it-tqala kollha f'esponimenti tal- AUC 119-il darba oghla mid-doża tal-bniedem (60 mg kull 6 xhur), kien hemm żieda fil-frieħ imwiġda mejta u fil-mortalità wara t-twelid; tkabbir mhux normali tal-ghadam li rriżulta f'ghadam aktar debboli, ematopoesi mnaqqsa, u allinjament ħażin tas-snien; nuqqas ta' glandoli tal-limfa periferali; u tnaqqis fit-tkabbir ta' wara t-twelid. Ma kienx stabbilit livell fejn ma kien osservat l-ebda effett avvers għall-effetti fuq is-sistema riproduttiva. Wara perjodu ta' 6 xhur wara t-twelid, bidliet relatati mal-ghadam urew irkupru u ma kien hemm l-ebda effett fuq il-ħruġ tas-snien. Madankollu, l- effetti fuq il-glandoli tal-limfa u l-allinjament ħażin tas-snien ippersistew, u f'animal 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-ghadam f'xadini fuq trattament fit-tul b'denosumab, tnaqqis fil-bidla tal-ghadam kien assoċjata ma' titjib fis-saħħa tal-ghadam u istoloġja normali tal- ghadam. Il-livelli tal-kalċju naqsu b'mod temporanju u l-livelli tal-ormon tal-paratirojde żiedu b'mod temporanju f'xadini li tneħħew l-ovarji ttrattati b'denosumab.

Fi ġrieden maskili maħluqa permezz ta' inġinerija genetika 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-ghadam u nuqqas ta' ħruġ ta' snien. F'firien tat-twelid, l-inibizzjoni ta' RANKL (il-mira ta' terapija b'denosumab) b'dożi għolja ta' sustanza magħmula minn osteoprotegerin imwahaħal ma' Fc (OPG-Fc) kienet assoċjata ma' inibizzjoni tat-tkabbir tal-ghadam u ħruġ ta' snien.

Dawn il-bidliet kienu parzjalment reversibbli f'dan il-mudell meta d-dosaġġ b'inibituri ta' RANKL kien imwaqqaf. Primati adolexxenti iddożati b'denosumab 27 u 150 darba l-esponiment kliniku (doża ta' 10 u 50 mg/kg) kellhom pjanċi tat-tkabbir (partijiet tal-ghadam li qed jikbru) mhux normali. Għalhekk, trattament b'denosumab jista' jtellef it-tkabbir tal-ghadam fi tfal bi pjanċi tat-tkabbir miftuħa u jista' jtellef il-ħruġ tas-snien.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Acetic acid, glacial\*

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)\*

Sorbitol (E420)

Polysorbate 20 (E432)

Ilma għall-injezzjonijiet

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

Soluzzjoni b'pH bejn 5.0 u 5.5.

## **6.2 Inkompatabiltajiet**

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

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

2 snin.

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

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

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

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

1 ml ta' soluzzjoni f'siringa mimlija għal-lest għall-użu ta' darba magħmula minn ġieġ tat-tip I b'labra tal-azzar li ma jissaddax ta' ħxuna 29, b'għatu għall-plaġer tal-bromobutyl miski b'rita tal-fluoropolymer u bi protezzjoni tal-labra.

Daqs tal-pakkett ta' siringa mimlija għal-lest wahda, ippreżentat f'kaxxa tal-kartun (siringa mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labra).

## **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, hija mdardra jew bidlet il-kulur.
- Thawwadx.
- Biex jiġi evitat uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, halli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq temperatura tal-kamra (sa 25°C) qabel tinjetta u injetta bil-mod.
- Injetta l-kontenut kollu tas-siringa mimlija għal-lest.

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

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

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Praga 10

Ir-Repubblika Ċeka

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

EU/1/25/1937/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Ġunju 2025.

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

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

## **ANNESS II**

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza/i bijoloġika/ċi attiva/i

GH GENHELIX S.A.  
Parque Tecnológico de León  
Edificio GENHELIX  
C/Julia Morros, s/n  
Armunia, 24009 León, Spanja

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

GH GENHELIX S.A.  
Parque Tecnológico de León  
Edificio GENHELIX  
C/Julia Morros, s/n  
Armunia, 24009 León, 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 REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI  
GHAT- TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-  
UŻU SIGUR U EFFIKAĊI 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 ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlahaq 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 TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Acetic acid, glacial; sodium hydroxide; sorbitol (E420); polysorbate 20; ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx 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-friża.  
Żomm is-siringa mimlija għal-lest 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**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praga 10  
Ir-Repubblika Ċeka

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

EU/1/25/1937/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

ZADENVI

**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**  
**SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST BI PROTEZZJONI TAL-LABRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

**ZADENVI 60 mg**, injezzjoni  
**denosumab**  
S.C.

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**1 ml**

**6. OHRAJN**

Logo ta' Zentiva

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>KITBA FUQ IL-KARTUNA BIEX TFAKKAR (inkluzja fil-pakkett)</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

**Kartuna biex tfakkar**

**ZADENVI 60 mg** injezzjoni  
**denosumab**

S.C.

Injezzjoni li jmiss f'6 xhur:

Uża ZADENVI sakemm it-tabib tiegħek jagħtik riċetta għalih

Logo ta' Zentiva

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## **Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent**

### **ZADENVI 60 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest denosumab**

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux 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 b'ZADENVI.

#### **F'dan il-fuljett**

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

#### **1. X'inhu ZADENVI u għalxiex jintuża**

##### **X'inhu ZADENVI u kif jahdem**

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

L-għadam huwa tessut ħaj li jinbidel kontinwament. Oestrogen jgħin biex iżomm l-għadam f'saħħtu. Wara l-menopawsa, il-livell ta' oestrogen jonqos u b'hekk l-għadam jista' jsir irqiq u fragli. Eventwalment, dan jista' jwassal għall-kondizzjoni li tissejjaħ osteoporozzi. Osteoporozzi tista' sseħħ ukoll fl-irġiel minhabba numru ta' kawżi inklużi x-xjuħija u/jew livell baxx tal-ormon maskili, testosterone. Tista' sseħħ ukoll f'pazjenti li jirċievu glukokortikojdi. 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 ZADENVI**

ZADENVI jintuża biex jittratta:

- osteoporozzi f'nisa wara l-menopawsa u irġiel li għandhom riskju miżjud ta' ksur (għadam miksuri) biex inaqqas ir-riskju ta' ksur fis-sinsla tad-dahar, ksur mhux fis-sinsla tad-dahar u ksur fil-ġenbejn.

- telf ta' għadam ikkawżat minn tnaqqis fil-livell tal-ormoni (testosterone) ikkawżat minn kirurġija jew 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 ZADENVI

### Tużax ZADENVI

- 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 ZADENVI.

Waqt li qed tiġi ttrattat b'ZADENVI 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 b'ZADENVI. It- tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

Inti jista' jkollok livelli baxxi ta' kalċju fid-demm tiegħek waqt li tirċievi ZADENVI. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek immedjatement 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 b'żonn dijalisi jew qed tiehu mediċini li jissejju 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 xedaq

Effett sekondarju imsejjah osteonekrosi tax-xedaq (ONJ - *osteonecrosis of the jaw*) (ħsara fl-għadam fix-xedaq) ġie irrappurtat b'mod rari (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 1,000 persuna) f'pazjenti li kienu qed jirċievu 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- għadam).
- qed tiehu mediċini msejha kortikosteroidi (bħal prednisolone jew dexamethasone).
- għandek kanċer.

It-tabib tiegħek jista' jsaqsik tagħmel eżaminazzjoni dentali qabel tibda t-trattament b'ZADENVI. Waqt li qed tiġi ttrattat għandek iżżomm igjene orali tajba u tagħmel eżaminazzjonijiet dentali ta' spiss. Jekk tilbes dentaturi għandek tiżgura ruġek 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 b'ZADENVI.

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 għid jew mhux tas-soltu f'genbejk, fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa, jew fil-koxxa.

#### **Tfal u adolexxenti**

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

#### **Mediċini ohra u ZADENVI**

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

M'għandekx tiehu ZADENVI flimkien ma' mediċina ohra li fiha denosumab.

#### **Tqala u treddigh**

ZADENVI ma kienx ittestjat f'nisa tqal. Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. ZADENVI 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 b'ZADENVI u għal mill-inqas 5 xhur wara li jwaqqfu t-trattament b'ZADENVI.

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

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

Jekk qed tredda' waqt trattament b'ZADENVI, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek.

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

#### **Sewqan u thaddim ta' magni**

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

### **ZADENVI fih sorbitol**

Din il-medicina fiha 46 mg sorbitol (E420) f'kull ml ta' soluzzjoni.

### **ZADENVI fih sodium**

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

### **ZADENVI fih polysorbate**

Din il-medicina fiha 0.1 mg ta' polysorbate 20 (E432) f'kull siringa li hija ekwivalenti għal 0.1 mg/1 ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergici. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

## **3. Kif għandek tuża ZADENVI**

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija siringa waħda mimlija għal-lest ta' 6 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 tiehu ħsiebek tista' tuża wkoll il-parti ta' barra tad-driegħ tiegħek. Jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek dwar id-data għal injezzjoni potenzjali li jmiss. Kull pakkett ta' ZADENVI fih kartuna biex tfakkar, li tista' tintuża biex jinżamm rekord tad-data tal-injezzjoni li jmiss.

Wagt li qed tiġi ttrattat b'ZADENVI għandek tiehu 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 tiehu ħsiebek tinjettaw ZADENVI. It-tabib jew professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek se juruk jew lill-persuna li tiehu ħsiebek kif tużaw ZADENVI. Għall-istruzzjonijiet dwar kif tinjetta ZADENVI, jekk jogħġbok aqra s-sezzjoni fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

Thawwadx.

Qabel l-ġoti, is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata. Tinjettax is-soluzzjoni jekk fiha xi frak, hija mdardra jew bidlet il-kulur.

### **Jekk tinsa tuża ZADENVI**

Jekk tintnesa doża ta' ZADENVI, 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 tiegħaf tuża ZADENVI**

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

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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

possibilment b'sintomi ta' deni.

Rarament, pazjenti li jkunu qed jirċievu ZADENVI jistgħu jiżviluppaw uġiġh fil-halq u/jew xedaq, nefha jew feriti li ma jfiqux fil-halq jew xedaq, tnixxija, tnefnim jew sensazzjoni ta' toqpla 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 b'ZADENVI jew wara li twaqqaf it-trattament.

Rarament, pazjenti li jkunu qed jirċievu ZADENVI jista' jkollhom livelli baxxi ta' kalċju fid-dem (ipokalcimija); livelli baxxi hafna ta' kalċju fid-dem jistgħu jwasslu għal dħul l-isptar u jistgħu jkunu wkoll ta' theddida għall-ħajja. Sintomi jinkludu spażmi, kontrazzjonijiet, jew bughawwieġ fil-muskoli tiegħek, u/jew tnefnim jew tingiż fis-swaba ta' idejġ, swaba ta' riġlejġ jew madwar ħalqek u/jew aċċessjonijiet, konfużjoni, jew telf ta' koxjenza. Jekk xi wiehed minn dawn japplika għalik, **għid lit- tabib tiegħek immedjatament**. Kalċju baxx fid-dem 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' jseħħ b'mod rari f'pazjenti li jirċievu ZADENVI. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek** jekk ikollok uġiġh ġdid jew mhux tas-soltu f'ġenbejġ, fl-irqiq ta' bejn iż-żaq u l-koxxa, jew fil-koxxa peress li dan jista' jkun indikazzjoni bikrija ta' possibiltà ta' ksur tal-għadma tal-koxxa.

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

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

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

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

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

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

- deni, rimettar u uġiġh jew skomdu addominali (divertikulite),
- infezzjoni fil-widnejn,
- raxx li jista' jseħħ fuq il-ġilda jew selħiet fil-halq (eruzzjonijiet lichenoid minħabba l-medicina).

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

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

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

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

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

### **5. Kif taħżen ZADENVI**

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-frیża.

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

Qabel l-injezzjoni, is-siringa mimlija għal-lest tiegħek tista' tithalla barra mill-frigġ biex tilhaq temperatura tal-kamra (sa  $25^{\circ}\text{C}$ ). Dan jagħmel l-injezzjoni aktar komda. La darba s-siringa tithalla tilhaq temperatura tal-kamra (sa  $25^{\circ}\text{C}$ ), għandha tintuża fi żmien 30 ġurnata.

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

### **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

#### **X'fih ZADENVI**

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

#### **Kif jidher ZADENVI u l-kontenut tal-pakkett**

ZADENVI huwa likwidu għall-injezzjoni mingħajr kulur jew safrani, ipprovdut f'siringa mimlija għal-lest, lesta għall-użu.

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

#### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Ir-Repubblika Ċeka

#### **Manifattur**

GH GENHELIX S.A.

Parque Tecnológico de León

Edificio GENHELIX

C/Julia Morros, s/n

Armunia, 24009 León, Spanja

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

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 (78) 700 112  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел.: +35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf.: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva Spain S.L.U.  
Tel: +34 671 365 828  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2034 1796  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 5025  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39 800081631  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**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 dawn l-istruzzjonijiet qabel tibda tuża s-siringa mimlija għal-lest ta' ZADENVI bi protezzjoni tal-labra u kull darba li tiegħu pakkett ġdid. Jista' jkun hemm informazzjoni ġdida. Għandek tkellem ukoll lill-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek dwar il-kondizzjoni medika tiegħek jew it-trattament tiegħek.

Żomm dawn l-Istruzzjonijiet għall-Użu sabiex tkun tista' terġa' taqrahom, jekk meħtieġ.

### INFORMAZZJONI IMPORTANTI

Informazzjoni importanti li trid tkun taf qabel tinjetta ZADENVI:

- Huwa important li ma tippruvax tinjetta lilek innifsek jekk ma rċevjtx tahrig dwar il-mod it-tajjeb biex tinjetta ZADENVI mit-tabib jew il-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek.
- ZADENVI huwa għal injezzjoni taħt il-ġilda biss (injetta direttament taħt il-ġilda).
- **Tiftaħx** il-kaxxa ta' barra qabel ma tkun lest biex tuża din il-medicina.
- **Tnehhix** l-għatu tal-labra mis-siringa mimlija għal-lest qabel ma tkun lest biex tinjetta.
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk tkun giet imwaqqa fuq wiċċ iebs. Uża siringa mimlija għal-lest ġdida u ċempel lit-tabib jew lill-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek.
- **Tippruvax** tattiva s-siringa mimlija għal-lest qabel l-injezzjoni.
- **Tippruvax** tneħhi l-protezzjoni tal-labra mis-siringa mimlija għal-lest.

Ċempel lit-tabib jew lill-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek jekk int jew min jiehu ħsiebek għandu xi mistoqsijiet dwar il-mod it-tajjeb kif tinjetta ZADENVI.

Il-Figura 1 turi kif tidher is-siringa mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labra qabel (a) u wara (b) l-użu.

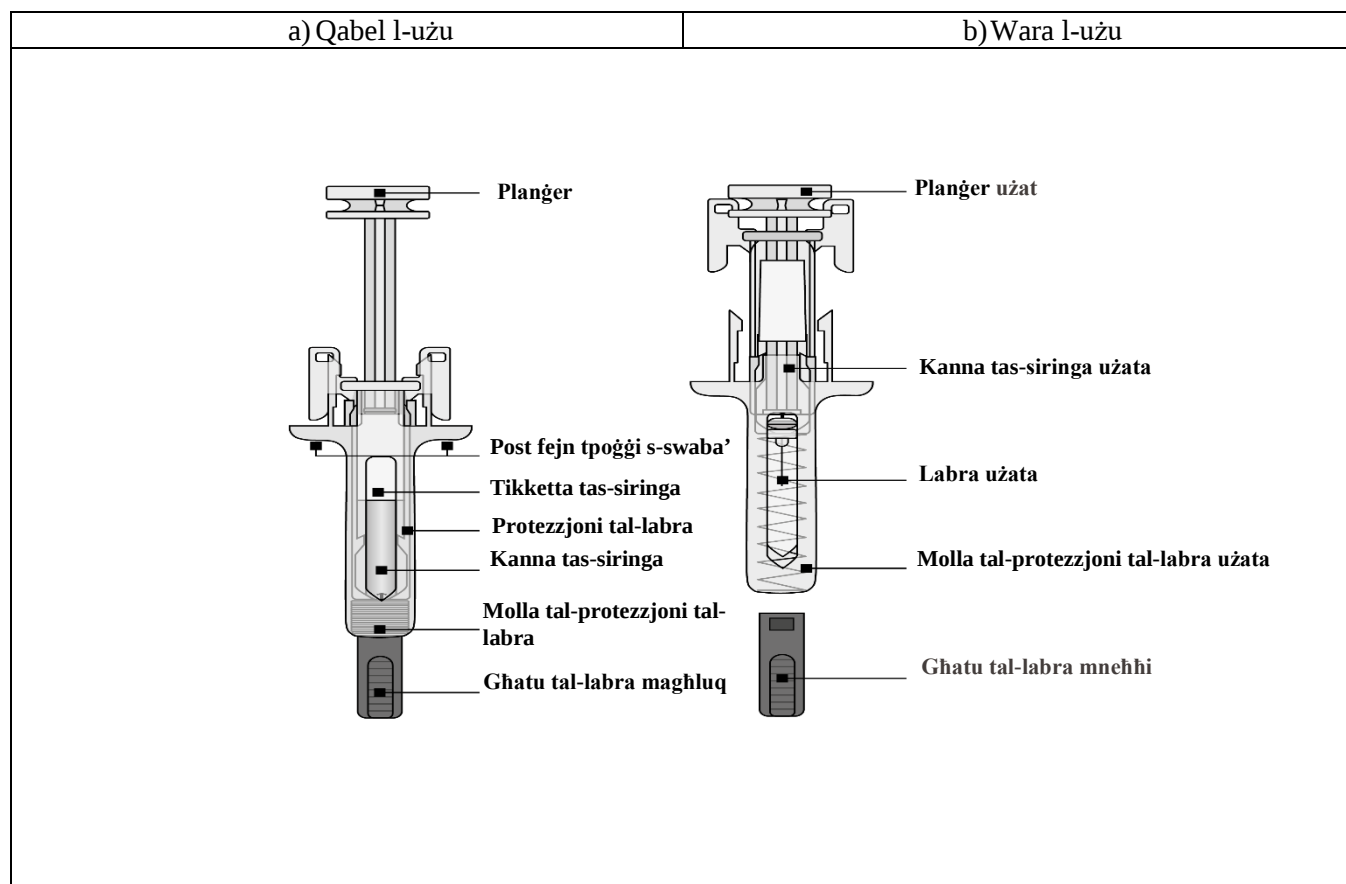


Figura 1.

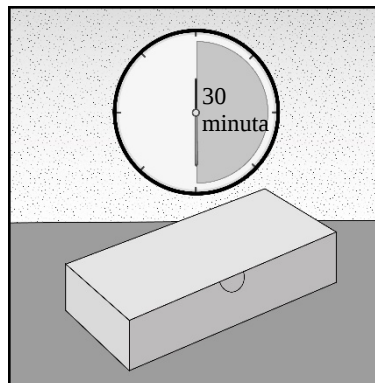
## 1. Ipprepara biex tinjetta ZADENVI

### Igħbor il-provvisti

- Fuq wiċċ nadif u mdawwal sew, iġbor il-provvisti meħtieġa għall-injezzjoni tiegħek:
  - o Kartuna bis-siringa mimlija għal-lest ta' ZADENVI
  - o Imsielah tal-alkoħol
  - o Tajjara jew garża
  - o Stikk
  - o Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu

### Halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra

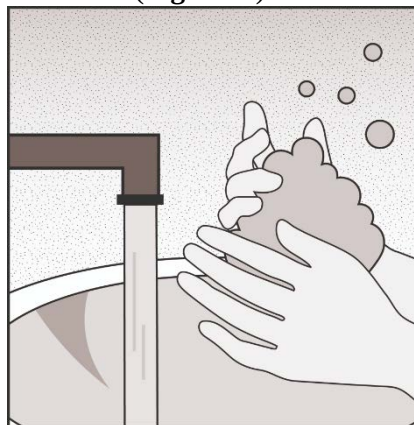
- Għal injezzjoni aktar komda, halli l-kartuna bis-siringa mimlija għal-lest fit-temperatura tal-kamra għal madwar 30 minuta qabel tinjetta (**Figura A**).
  - o **Tippruvax** issaħħan is-siringa mimlija għal-lest billi tuża sors ta' shana bħal mishun jew microwave.
  - o **Thallix** is-siringa mimlija għal-lest esposta għal dawl tax-xemx dirett.
  - o **Thawwadx** is-siringa mimlija għal-lest.
  - o **Żomm** is-siringa mimlija għal-lest fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.



**Figura A**

### Aħsel idejk

- Aħsel idejk sewwa bis-sapun u l-ilma (**Figura B**).



**Figura B**

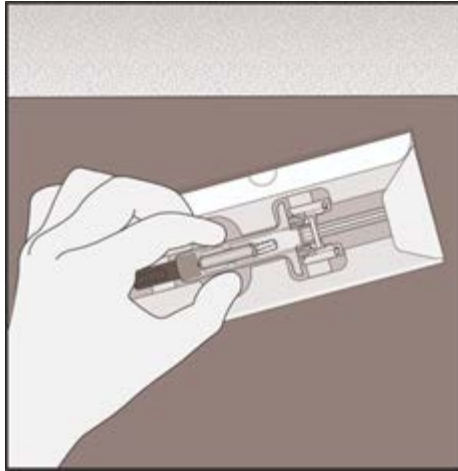
### Nehhi s-siringa mimlija għal-lest mill-kartuna

- Iftah il-kartuna.
- Aqbad is-siringa mimlija għal-lest mill-parti prinċipali (**Figura Ċ**).
- Oħroġ is-siringa 'l barra mill-kartuna.
- Poġġi s-siringa fuq wiċċ nadif u ċatt.

Għal raġunijiet ta' sigurtà:

- **Taqbadx** il-planger.

- **Taqbadx** l-ghatu tal-labra.



**Figura Ċ**

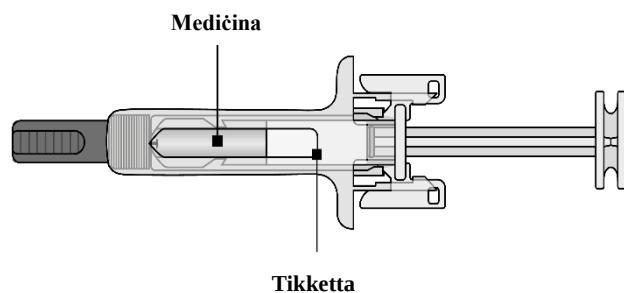
#### **Iċċekkja l-mediċina u s-siringa mimlija għal-lest**

- Iċċekkja li l-isem tal-prodott “ZADENVI” huwa stampat fuq it-tikketta (**Figura D**).
- Iċċekkja d-data ta’ skadenza stampata fuq it-tikketta (**Figura D**).
- Iċċekkja li l-mediċina tkun soluzzjoni trasparenti, bla kulur sa kemxejn safra (**Figura D**).
- Iċċekkja s-siringa mimlija għal-lest għal xi hsara.

**Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk:

- Il-mediċina tkun imdardra jew fiha l-frak.
- Hemm xi parti li tihder imxaqqa jew miksura.
- L-ghatu tal-labra huwa nieqes jew mhux imwaħħal sew.
- Id-data ta’ meta tiskadi stampata fuq it-tikketta għaddiet; l-aħħar ġurnata tax-xahar muri għaddiet.

F’kull każ inkluz hawn fuq, ċempel lit-tabib tiegħek jew lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek.



**Figura D**

## **2. Lesti**

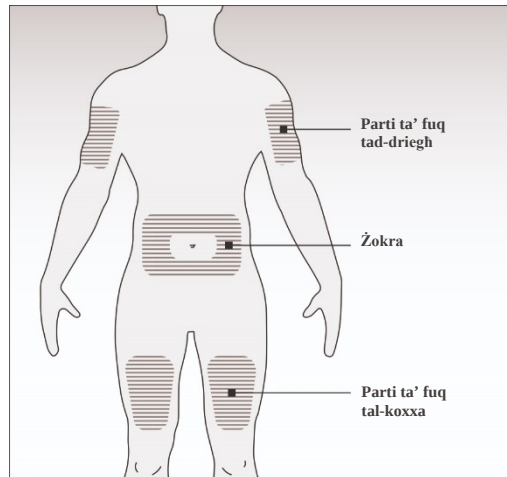
#### **Ipprepara s-sit tal-injezzjoni**

- Aghżel is-sit tal-injezzjoni tiegħek (**Figura E**):

Tista’ tuża:

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

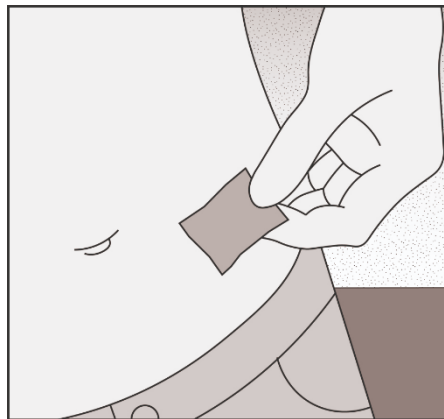
- **Tinjettax** go partijiet fejn il-ġilda tuġa’, hija mbengla, hamra, jew iebsa. Evita li tinjetta f’żoni b’ċikatriċi jew stretch marks.



**Figura E**

#### **Naddaf is-sit tal-injezzjoni**

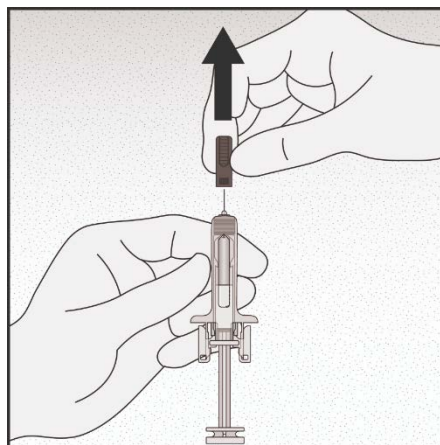
- Naddaf is-sit tal-injezzjoni bi mselha tal-alkoħol (**Figura F**).
- Ħalli l-ġilda tinxf.
- **Tmissx** is-sit tal-injezzjoni qabel ma tinjetta.



**Figura F**

#### **Nehhi l-ghatu tal-labra**

- Iġbed b'attenzjoni l-ghatu tal-labra dritt 'il barra u 'l bogħod minn ġismek (**Figura G**).
- Armi l-ghatu tal-labra.
- **Tippruvax** terġa' tpoġġi l-ghatu tal-labra.



**Figura G**

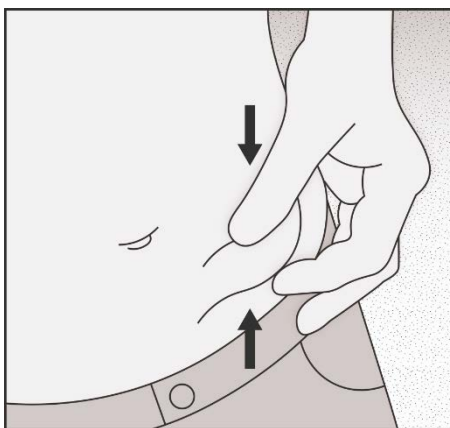
### 3. Injetta ZADENVI

#### Dahhal il-labra

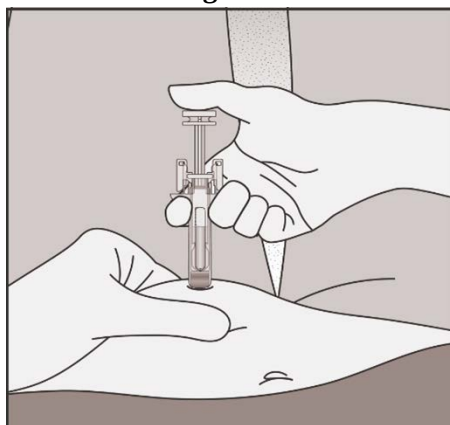
- Oqros is-sit tal-injezzjoni tieghek biex tohloq wiċċ sod (**Figura H**).
- **Tmissx** is-sit imnaddaf tal-ġilda.

**Nota:** Huwa importanti li żżomm il-ġilda maqrusa meta tinjetta.

- Dahhal il-labra f'angolu ta' 45 sa 90 grad fil-ġilda maqrusa (**Figura I**).



**Figura H**

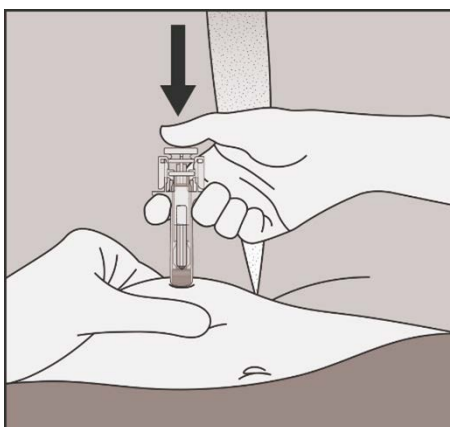


**Figura I**

#### Injetta ZADENVI

- Imbotta bil-mod il-plaġer kollu ġewwa sakemm il-likwidu kollu jiġi injettat, u s-siringa tkun vojta (**Figura J**).

**Nota:** Il-plaġer irid jiġi mbuttat 'l isfel kollu biex jiġi żgurat li d-doża sħiħa tkun ġiet injettata u l-protezzjoni tal-labra se tattiva.



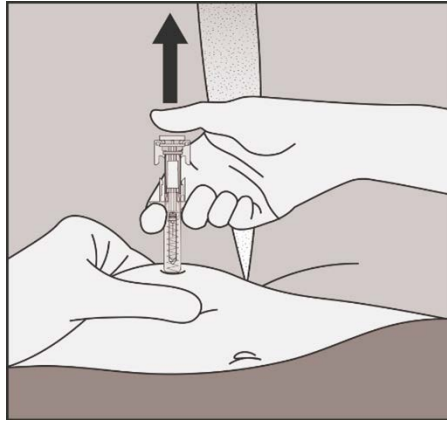
**Figura J**

### Erhi s-saba' l-kbir

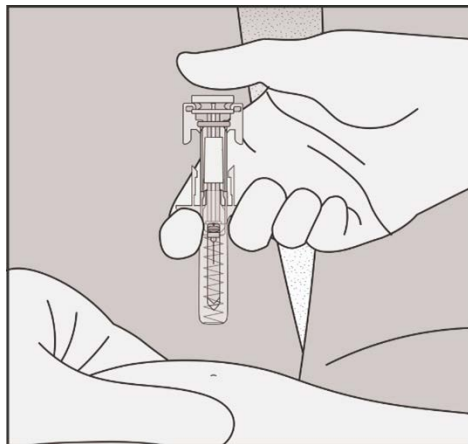
- Nehhi s-saba' l-kbir mill-planger biex thalli l-protezzjoni tal-labra tkopri l-labra (**Figura K**).
- Imbagħad nehhi s-siringa mill-ġilda (**Figura L**).
- Itlaq il-ġilda maqrusa.

Ċempel lit-tabib jew lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek minnufih jekk:

- Ma injetta tx id-doża sħiħa jew
- Il-protezzjoni tal-labra ma tattivax wara l-injezzjoni.



**Figura K**



**Figura L**

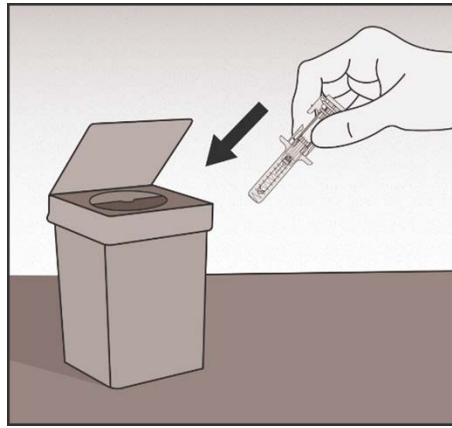
## 4. Armi ZADENVI

### Armi s-siringa

- Armi s-siringa mimlija għal-lest użata u l-affarijiet l-oħra fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta (**Figura M**).

**Nota:** Il-mediċini għandhom jintremew kif jitolbu l-ligijiet lokali. Staqsi lit-tabib jew lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadhomx meħtieġa. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

- **Tpoġġix** l-għatu tal-labra lura fuq is-siringa mimlija għal-lest użata.
- **Terġax** tuża s-siringa mimlija għal-lest anki jekk il-mediċina kollha ma ġietx injetтата.
- **Tirriċiklax** is-siringi mimlija għal-lest u tarmi homx mal-iskart domestiku.
- **Żomm** is-siringi u l-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta fejn ma jidhrux u ma jintlahqux mit-tfal.



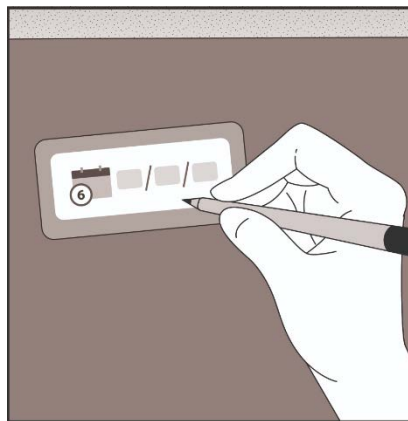
**Figura M**

**Eżamina s-sit tal-injezzjoni**

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

**Niżżel id-data tal-injezzjoni li jmiss**

- Niżżel id-data tal-injezzjoni li jmiss tiegħek fuq il-kartuna biex tfakkar inkluża fil-pakkett (**Figura N**).



**Figura N**

#### **ANNESS IV**

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

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

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

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

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

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

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

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