ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI 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

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

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

Eċċipjent b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 47 mg sorbitol f'kull mL ta' soluzzjoni.

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni ċara sa kemxejn opalexxenti, bla kulur sa kemxejn fl-isfar jew kemxejn fil-kannella b'pH bejn 4.9 u 5.5 u ożmolalità ta' 245 – 345 mOsmol/kg.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

Pazjenti ttrattati b'Jubbonti 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-osteoporożi (inklużi kemm denosumab kif ukoll bisphosphonates) għadu ma ġiex determinat s'issa. Il-ħtieġa ta' trattament kontinwu għandha tiġi evalwata mill-ġdid perjodikament abbażi tal-benefiċċji u r-riskji potenzjali ta' denosumab fuq bażi tal-pazjent individwali, speċjalment wara 5 snin jew aktar ta' użu (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani (età ta' ≥ 65)
Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani.

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

M'hemm l-ebda *data* disponibbli f'pazjenti b'terapija sistemika ta' glukokortikojd fit-tul u indeboliment renali sever (rata ta' filtrazzjoni glomerulari [GFR – *glomerular filtration rate*] < 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
Jubbonti m'għandux jintuża fit-tfal b'età ta' < 18-il sena minħabba tħassib dwar sigurtà rigward iperkalċemija serja, u inibizzjoni potenzjali tat-tkabbir tal-għadam u nuqqas ta' ħruġ ta' snien (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3). *Data* disponibbli bħalissa għal tfal minn età ta' sentejn sa 17-il sena hija deskritta fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu taħt il-ġilda.

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

L-istruzzjonijiet dwar użu, immaniġġar u rimi huma mogħtija fis-sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Ipokalċimija (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

Supplimentazzjoni ta' Kalċju u vitamina D

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

Prekawzjonijiet għall-użu

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

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienet irrappurtata ipokalċimija sintomatika severa (inklużi każijiet fatali) (ara sezzjoni 4.8), bil-biċċa l-kbira tal-każijiet iseħħu fl-ewwel ġimgħat mill-bidu tatterapija, iżda din tista' isseħħ aktar tard.

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

Indeboliment renali
Pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-krejatinina < 30 mL/min) jew li jirċievu d-dijalisi huma f'riskju akbar li jiżviluppaw ipokalċimija. Ir-riskji li jiżviluppaw ipokalċimija flimkien ma' żidiet fl-ormon tal-paratirojde jiżdied b'żieda fil-grad ta' indeboliment renali. 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-osteoporożi (ara sezzjoni 4.8).

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

Il-fatturi ta' riskju li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati fl-evalwazzjoni tar-riskju tal-pazjent li jiżviluppa ONJ:
- qawwa tal-prodott mediċinali li jinibbixxi assorbiment mill-ġdid tal-għadam (riskju ogħla għal komposti potenti ħafna), ir-rotta tal-għoti (riskju ogħla għal għoti 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: kortikosterojdi, kimoterapija, inibituri tal-anġjoġenesi, radjuterapija għar-ras u l-għonq.
- iġene orali fqira, mard perjodontali, dentaturi mwaħlin ħażin, storja ta' mard tas-snien, proċeduri dentali invażivi (eż. qlugħ ta' sinna).

Il-pazjenti kollha għandhom ikunu mħeġġa biex tinżamm iġjene orali tajba, jirċievu eżaminazzjonijiet dentali ta' rutina, u jirrappurtaw immedjatament kwalunkwe sintomi orali bħal snien jiċċaqalqu, uġigħ 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-għoti ta' denosumab.

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

Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smigħ
Ġiet irrappurtata osteonekrosi tal-kanal estern tas-smigħ b’denosumab. Fatturi ta’ riskju possibbli għal osteonekrosi tal-kanal estern tas-smigħ 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-smigħ għandha tiġi kkunsidrata f’pazjenti li jkunu qed jirċievu denosumab li jkollhom sintomi fil-widnejn inklużi infezzjonijiet kroniċi fil-widna.

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

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

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

Iperkalċemija f’pazjenti pedjatriċi
Jubbonti m’għandux jintuża f’pazjenti pedjatriċi (età ta’ < 18). Ġiet irrapportata iperkalċemija serja. Xi każijiet ta’ studji kliniċi kienu kkomplikati minn ħsara akuta fil-kliewi.

Eċċipjenti
Dan il-prodott mediċinali fih 47 mg sorbitol f’kull mL ta’ soluzzjoni. Għandu jittieħed kont tal-effett addittiv ta’ prodotti li fihom sorbitol (jew fructose) mogħtija fl-istess ħin kif ukoll teħid ta’ sorbitol (jew fructose) mad-dieta.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull mL ta’ soluzzjoni, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

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).

L-użu ta’ Jubbonti mhux rakkomandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi. In-nisa għandhom jingħataw parir biex ma joħorġux tqal waqt u għal mill-inqas 5 xhur wara t-trattament b’Jubbonti. Kwalunkwe effetti ta’ Jubbonti 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.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk denosumab jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Fi ġrieden maħluqa permezz ta’ inġinerija ġenetika fejn l-attivatur tar-riċettur tal-fattur nukleari κB ligand (RANKL) intefa permeżż ta’ tneħħija tal-ġene (“ġurdien *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-treddigħ wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Għandha tittieħed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigħ jew twaqqafx it- trattament b’Jubbonti, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta’treddigħ għat-tarbija u l-benefiċċju tat trattament għall-mara.

Fertilità

M’hemmx *dejta* disponibbli dwar l-effett ta’ denosumab fuq il-fertilità umana. Studji f’annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Jubbonti m’għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Lista ta’ reazzjonijiet avversi f’tabella

Id-*data* f’Tabella 1 hawn taħt tiddeskrivi r-reazzjonijiet avversi rrappurtati minn studji kliniċi ta’ fażi II u III f’pazjenti b’osteoporożi u b’kanċer tas-sider jew tal-prostata li kienu qed jirċievu asportazzjoni tal-ormon; u/jew minn rappurtar spontanju.

Il-konvenzjoni li ġejja ntużat għall-klassifikazzjoni tar-reazzjonijiet avversi (ara tabella 1): komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000), rari ħafna (< 1/10 000) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed 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 jitniżżlu l-ewwel.

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

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Kategorija ta' frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni Komuni Mhux komuni Mhux komuni Mhux komuni	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq Divertikulite[1] Ċellulite[1] Infezzjoni fil-widna
Disturbi fis-sistema immunitarja	Rari Rari	Sensittività eċċessiva għall-mediċina[1] Reazzjoni anafilatika[1]
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Rari	Ipokalċimija[1]
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Xjatika
Disturbi gastro-intestinali	Komuni Komuni	Stitikezza Uġigħ addominali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni Komuni Komuni Mhux komuni Rari ħafna	Raxx Ekżema Alopeċja Eruzzjonijiet Lichenoid minħabba l-mediċina[1] Vaskulite minn sensittività eċċessiva
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna Komuni ħafna Rari Rari Mhux magħrufa	Uġigħ fl-estremitajiet Uġigħ muskoluskeletriku[1] Osteonekrosi tax-xedaq[1] Ksur mhux tipiku tal-wirk[1] Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smigħ[2]

[1] Ara s-sezzjoni Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.
[2] Ara s-sezzjoni 4.4.

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

<u>Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula</u>

Ipokalċimija
F'żewġ studji kliniċi ta' fażi III ikkontrollati bil-plaċebo f'nisa wara l-menopawsa b'osteoporożi, 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-għoti ta' denosumab. Tnaqqis fil-livelli ta' kalċju fis-serum (inqas minn 1.88 mmol/L) ma kienx irrappurtat fiż-żewġ studji kliniċi ta' fażi III ikkontrollati bil-plaċebo f'pazjenti li kienu qed jirċievu asportazzjoni tal-ormoni u lanqas fi studju kliniku ta' fażi III ikkontrollat bil-plaċebo f'irġiel b'osteoporożi.

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

Infezzjonijiet fil-ġilda

Fi studji 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'osteoporożi (plaċebo [1.2%, 50 minn 4 041] kontra denosumab [1.5%, 59 minn 4 050]); f'irġiel b'osteoporożi (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'osteoporożi 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'osteoporożi 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'osteoporożi matul l-estensjoni tal-istudju kliniku 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.

Ksur mhux tipiku tal-wirk

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

Divertikulite

Fi studju kliniku wieħed ta' fażi III ikkontrollat 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'osteoporożi 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, nefħa fil-wiċċ, eritema, u reazzjonijiet anafilatiċi kienu rrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab.

Uġigħ muskoluskeletriku

Uġigħ muskoluskeletriku, inklużi każijiet gravi, kien irrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fi studji kliniċi, uġigħ fl-għadam kienet komuni ħafna fiż-żewġ gruppi denosumab u plaċebo. Uġigħ muskoluskeletriku 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
Jubbonti m'għandux jintuża f'pazjenti pedjatriċi (età ta' < 18). Ġiet irrapportata iperkalċemija serja (ara sezzjoni 5.1). Xi każijiet ta' studji kliniċi kienu kkomplikati minn ħsara akuta fil-kliewi.

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Fi studji kliniċi m'hemmx esperjenza b'doża eċċessiva. Fi studji kliniċi Denosumab ingħata bl-użu ta' dożi sa 180 mg kull 4 ġimgħat (dożi kumulattivi sa 1 080 mg fuq perjodu ta' 6 xhur), u ma kienux osservati reazzjonijiet avversi oħra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Jubbonti 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 jeħel b'affinità u bi speċifiċità għolja ma' RANKL fuq il-wiċċ ta' prekursuri ta' osteoklasts u ta' osteoklasts, u jipprevjeni l-attivazzjoni tar-riċettur tiegħu, RANK. Il-prevenzjoni tal-interazzjoni RANKL/RANK tinibixxi l-formazzjoni, il-funzjoni u s-sopravivenza tal-osteoklast, u b'hekk tnaqqas l-assorbiment mill-ġdid tal-għadam f'għadam kortikali kif ukoll trabekulari.

Effetti farmakodinamiċi

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

Immunoġeniċità

Jistgħu jiżviluppaw antikorpi kontra denosumab matul it-trattament b'denosumab. Ma ġiet osservata l-ebda korrelazzjoni viżibbli tal-iżvilupp tal-antikorpi mal-farmakokinetika, ir-rispons kliniku jew l-avveniment avvers.

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

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

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

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

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

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

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

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

Effett fuq kull ksur kliniku
Denosumab naqqas b'mod sinifikanti l-ksur tul it-tipi/gruppi ta' ksur kollha (ara Tabella 3).

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

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

*$p \leq 0.05$, **$p = 0.0106$ *(punt finali sekondarju inkluż fl-aġġustament ta' multipliċità)*, ***$p \leq 0.0001$
[+] Rati ta' avveniment ibbażati fuq stimi Kaplan-Meier wara 3 snin.
[1] Jinkludi ksur vertebrali kliniku u ksur mhux vertebrali.

[2] Jeskludi dawk tal-vertebra, qorriegħa, wiċċ, xedaq, metakarpu, u falanġi tas-swaba' tal-idejn u tas-saqajn.
[3] Jinkludi tal-pelvi, tarf tal-wirk, tibja prossimali (qasba tas-sieq), kustilji, omeru prossimali, driegħ, u ġenbejn.
[4] Jinkludi ksur kliniku vertebrali, tal-ġenbejn, driegħ, u tal-omeru, kif definit mid-WHO.

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

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

Effett fuq id-densità tal-minerali fl-għadam
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-għonq 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' ogħla minn dak tal-plaċebo sa 18-il xahar wara l-aħħar doża. Din id-*data* tindika li biex jinżamm l-effett tal-prodott mediċinali huwa meħtieġ trattament kontinwu b'denosumab. Bidu mill-ġdid ta' denosumab wassal għal żidiet fil-BMD simili għal dawk ta' meta denosumab ingħata għall-ewwel darba.

Studju ta' estensjoni open-label fit-trattament ta' osteoporożi ta' wara l-menopawsa
Total ta' 4 550 mara (2 343 denosumab u 2 207 plaċebo) li qabżu mhux aktar minn doża waħda tal-prodott li kien qed jiġi nvestigat fl-istudju pivitali 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 inklużi fl-istudju ta' estensjoni, jiġifieri 34% tan-nisa inklużi fl-istudju pivitali) 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-għonq tal-wirk, bi 13.0% fit-*trochanter* u bi 2.8% fid-*distal 1/3 radius*. Il-punteġġ T medju tal-BMD tal-ispina lumbari fit-tmiem tal-istudju kien ta' −1.3 f'pazjenti ttrattati għal 10 snin.

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

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

<u>Effikaċja klinika u sigurtà f'irġiel b'osteoporożi</u>

L-effikaċja u s-sigurtà ta' denosumab darba kull 6 xhur għal sena kienu nvestigati f'242 raġel b'età minn 31 sa 84 sena. Pazjenti b'rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR – e*stimated glomerular filtration rate*) ta' < 30 mL/min/1.73 m^2 kienu eskludi mill-istudju. L-irġiel kollha rċevew supplimenti ta' kalċju (tal-inqas 1 000 mg) u vitamina D (tal-inqas 800 IU) kuljum.

Il-varjabbli primarja tal-effikaċja kienet il-bidla perċentwali fil-BMD tal-ispina lombari, l-effikaċja tal-kisra ma kinitx evalwata. Meta mqabbel ma' trattament bi plaċebo denosumab żied il-BMD fis-siti kliniċi mkejla kollha b'mod sinifikanti wara 12-il xahar: fl-ispina lombari b'4.8%, fil-ġenbejn totali b'2.0%, fl-għonq tal-wirk b'2.2%, fit-trochanter tal-ġenbejn b'2.3%, fid-distal 1/3 radius b'0.9% (kollha p < 0.05). Denosumab zied BMD fl-ispina lombari mil-linja bażi f'94.7% tal-irġiel fi sena. Żidiet sinifikanti fil-BMD fl-ispina lumbari, l-ġenbejn totali, l-għonq tal-wirk u t-*trochanter* tal-ġenbejn kienu osservati minn 6 xhur (p < 0.0001).

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

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

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

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

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

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

<u>Effikaċja klinika u sigurtà f'pazjenti b'telf tal-għadam assoċjat ma' terapija b'inibitur ta' aromatase flistess waqt</u>

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' glukokortikojd

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

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

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

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jigu ppreżentati riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih denosumab f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' telf tal-għadam assoċjat ma' terapija ta' asportazzjoni tal-ormoni sesswali u f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika taħt l-età ta'sentejn fit-trattament tal-osteoporożi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Bijotrasformazzjoni

Denosumab huwa magħmul biss minn aċidi amminiċi u karboidrati bħala immunoglobulina naturali u mhux probabbli li jiġi eliminat permezz ta' mekkaniżmi metaboliċi 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 jeħlu ma' denosumab u kienet simili fl-irġiel u fin-nisa. L-età (28-87 sena), razza u stat tal-marda (massa tal-għadam baxxa jew osteoporożi; kanċer tal-prostata jew tas-sider) ma jidhirx li jaffettwaw il-farmakokinetika ta' denosumab b'mod sinifikanti.

Kienet osservata tendenza bejn piż tal-ġisem ogħla 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-għadam u fil-BMD kienu konsistenti tul firxa wiesa' ta' piż tal-ġisem.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Fi studji dwar il-firxa tad-doża, denosumab wera farmakokinetika mhux lineari u dipendenti mid-doża, bi tneħħija aktar baxxa b'dożi jew konċentrazzjonijiet ogħla, iżda b'żidiet fl-esponiment ftit jew wisq proprozjonali 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 metaboliċi tal-fwied. Il-farmakokinetika ta' denosumab mhux mistennija li tiġi affettwata minn indeboliment tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Fi studju ta' fażi 3 fil-pazjenti pedjatriċi b'osteoġenesi 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 ogħla 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 ogħla 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, minħabba l-karattru tiegħu mhux probabbli li denosumab għandu xi potenzjal ta' effett tossiku fuq il-ġeni.

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

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku li saru fuq ġrieden *knockout* li ma kellhomx RANK jew RANKL, kien osservat indeboliment fil-formazzjoni tal-glandoli tal-limfa fil-fetu. Fi ġrieden *knockout* li ma kellhomx RANK jew RANKL, kien osservat ukoll nuqqas ta' treddigħ minħabba 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 ogħla 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 ogħla mid-doża tal-bniedem (60 mg kull 6 xhur), kien hemm żieda fil-frieħ imwielda mejta u fil-mortalità wara t-twelid; tkabbir mhux normali tal-għadam li rriżulta f'għadam aktar debboli, ematopoesi mnaqqsa, u allinjament ħażin tas-snien; nuqqas ta' glandoli tal-limfa periferali; u tnaqqis fit-tkabbir ta' wara t-twelid. Ma kienx stabbilit livell fejn ma kien osservat l-ebda effett avvers għall-effetti fuq is-sistema riproduttiva. Wara perjodu ta' 6 xhur wara t-twelid, bidliet relatati mal-għadam urew irkupru u ma kien hemm l-ebda effett fuq il-ħruġ tas-snien. Madankollu, leffetti fuq il-glandoli tal-limfa u l-allinjament ħażin tas-snien ippersistew, u f'annimal wieħed kienet osservata mineralizzazzjoni minima sa moderata f'tessuti multipli (relazzjoni mat-trattament mhux ċerta). Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' ħsara għall-omm qabel il-ħlas; effetti avversi fuq l-omm seħħew b'mod mhux frekwenti waqt il-ħlas. Żvilupp tal-glandola mammarja fl-omm kien normali.

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

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

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

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Acetic acid, glacial*
Sorbitol (E420)
Polysorbate 20
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)*
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet
* Baffer tal-acetate jiġi ffurmat billi jitħallat acetic acid ma' sodium hydroxide

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Ladarba jitneħħa mill-friġġ, Jubbonti jista' jinħażen f'temperatura tal-kamra (sa 25 °C) għal perjodu sa 30 ġurnata fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl. Għandu jintuża fi żmien dan il-perjodu ta' 30 ġurnata.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

Soluzzjoni ta' 1 mL f'siringa mimlija għal-lest għall-użu ta' darba magħmula minn ħġieġ tat-tip I b'labra tal-azzar li ma jissaddadx ta' ħxuna 29, bi lqugħ ta' protezzjoni, għatu tal-labra tal-lasktu (elastomer termoplastiku), tapp għall-planġer tal-lasktu (lasktu bromobutyl) u lasta tal-planġer tal-plastik.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

- Qabel l-għoti, is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata. Tinjettax is-soluzzjoni jekk hija mdardra jew fiha frak viżibbli.
- Tħawwadx.
- Biex jiġi evitat uġigħ fis-sit tal-injezzjoni, ħalli s-siringa mimlija għal-lest tilħaq temperatura tal-kamra (sa 25 °C) qabel tinjetta u injetta bil-mod.
- Injetta l-kontenut kollu tas-siringa mimlija għal-lest.

L-istruzzjonijiet kollha għall-użu huma mogħtija fil-fuljett ta' tagħrif, sezzjoni 7, "Struzzjonijiet għall-Użu".

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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
L-Awstrija

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/24/1813/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Kolodvorska cesta 27
1234 Menges
Slovenja

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
L-Awstrija

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

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:
- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza 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' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAS-SIRINGA MIMLIJA GĦAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

Siringa mimlija għal-lest ta' 1 mL fiha 60 mg ta' denosumab (60 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: acetic acid, glacial, sorbitol (E420), hydrochloric acid, sodium hydroxide, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni għall-injezzjoni
Siringa waħda mimlija għal-lest bi lqugħ ta' protezzjoni.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu għal taħt il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Tħawwadx.
Tużax jekk is-siġilli tas-sigurtà jkunu miksurin.

'Kodiċi QR li għandu jiġi inkluż' + www.jubbonti.eu

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/24/1813/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jubbonti

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

KITBA FUQ IL-FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jubbonti 60 mg injezzjoni
denosumab

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

3. DATA TA' SKADENZA

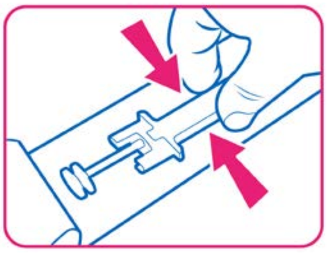
EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

SC



TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA TAS-SIRINGA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

Jubbonti 60 mg injezzjoni
denosumab
SC

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

6. OĦRAJN

KITBA FUQ IL-KARTUNA TAL-KALENDARJU (inkluża fil-pakkett)

Jubbonti 60 mg injezzjoni
denosumab

SC

Injezzjoni li jmiss f'6 xhur:

Uża Jubbonti sakemm it-tabib tiegħek jagħtik riċetta għalih.

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Jubbonti 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 ġiet 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 effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- It-tabib tiegħek se jagħtik kartuna biex tfakkar lill-pazjent, li jkun fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li jeħtieġ li tkun konxju tagħha qabel u matul it-trattament tiegħek b'Jubbonti.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Jubbonti u għalxiex jintuża

X'inhu Jubbonti u kif jaħdem

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

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

Kirurġija 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 fraġli u r-riskju ta' ksur jiżdied.

Għalxiex jintuża Jubbonti

Jubbonti jintuża biex jittratta:

- osteoporożi f'nisa wara l-menopawsa u irġiel li għandhom riskju miżjud ta' ksur (għadam miksur) biex inaqqas ir-riskju ta' ksur fis-sinsla tad-dahar, ksur mhux fis-sinsla tad-dahar u ksur fil-ġenbejn.
- telf ta' għadam ikkawżat minn tnaqqis fil-livell tal-ormoni (testosterone) ikkawżat minn kirurġija jew trattament b'mediċini f'pazjenti b'kanċer tal-prostata.
- telf ta' għadam ikkawżat minn trattament fit-tul bi glukokortikojdi f'pazjenti li għandhom riskju miżjud ta' ksur.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Jubbonti

Tużax Jubbonti

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tuża Jubbonti.

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

Għandek tieħu wkoll supplimenti tal-kalċju u tal-vitamina D waqt li tkun fuq trattament b'Jubbonti. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

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

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew qatt kellek problemi severi fil-kliewi, insuffiċjenza tal-kliewi jew kellek bżonn dijalisi jew qed tieħu mediċini li jissejħu glukokortikojdi (bħal prednisolone jew dexamethasone), għax dan jista' jżid ir-riskju tiegħek li jkollok livell baxx ta' kalċju fid-demm jekk ma tieħux supplimenti tal-kalċju.

Problemi f'ħalqek, snien jew xedaq

Effett sekondarju imsejjaħ osteonekrosi tax-xedaq (ONJ - *osteonecrosis of the jaw*) (ħsara fl-għadam fix-xedaq) ġie irrappurtat b'mod rari (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 1 000 persuna) f'pazjenti li kienu qed jirċievu denosumab għall-osteoporożi. 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 tipprova tipprevjeni ONJ milli tiżviluppa għax tista' tkun kondizzjoni li tuġgħa li għandha mnejn tkun diffiċli biex tittratta. Sabiex jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa ONJ, ħu 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 tieħu mediċini msejħa kortikosterojdi (bħal prednisolone jew dexamethasone).
- għandek kanċer.

It-tabib tiegħek jista' jsaqsik tagħmel eżaminazzjoni dentali qabel tibda t-trattament b'Jubbonti.

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

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

<u>Ksur mhux tas-soltu tal-għadma tal-koxxa</u>
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 uġigħ ġdid jew mhux tas-soltu f'ġenbejk, fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa, jew fil-koxxa.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Jubbonti

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

M'għandekx tieħu Jubbonti flimkien ma' mediċina oħra li fiha denosumab.

Tqala u treddigħ

Denosumab ma kienx ittestjat f'nisa tqal. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila; taħseb li tista' tkun tqila; jew qed tippjana li jkollok tarbija. Jubbonti mhux rakkomandat għall-użu jekk inti tqila. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt li jkunu qed jiġu ttrattati b'Jubbonti u għal mill-inqas 5 xhur wara li jwaqqfu t-trattament b'Jubbonti.

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

Mhux magħruf jekk Jubbonti jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Huwa mportanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda'. Wara konsiderazzjoni tal-benefiċċju tat-treddigħ għat-tarbija u l-benefiċċju ta' Jubbonti għall-omm, it-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk twaqqafx it-treddigħ, jew jekk tieqafx tieħu Jubbonti.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Sewqan u tħaddim ta' magni

Jubbonti m'għandu l-ebda effet jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

Jubbonti fih sorbitol

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

Jubbonti fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull mL ta' soluzzjoni, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Jubbonti

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija siringa waħda mimlija għal-lest ta' 60 mg mogħtija darba kull 6 xhur, bħala injezzjoni waħda taħt il-ġilda. L-aħjar postijiet li tinjetta huma n-naħa ta' fuq ta' kuxxtejk u l-addome. Il-persuna li tieħu 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' Jubbonti fih kartuna tal-kalendarju bi sticker li tista' tintuża biex jinżamm rekord tad-data tal-injezzjoni li jmiss.

Waqt li qed tiġi ttrattat b'Jubbonti għandek tieħu 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 tieħu ħsiebek tinjettaw Jubbonti. It-tabib jew professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek se juruk jew lill-persuna li tieħu ħsiebek kif tużaw Jubbonti.
Għall-istruzzjonijiet dwar kif tinjetta Jubbonti, jekk jogħġbok aqra s-sezzjoni 7 "Struzzjonijiet għall-Użu" fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

Qabel tinjetta, aqra l-fuljett ta' tagħrif kollu li jinkludi l-Istruzzjonijiet għall-Użu. Il-fuljett ta' tagħrif huwa disponibbli wkoll permezz tal-kodiċi QR u s-sit elettroniku mniżżla hawn taħt:

'Kodiċi QR li għandu jiġi inkluż' + www.jubbonti.eu

Tħawwadx.

Jekk tinsa tuża Jubbonti

Jekk tintnesa doża ta' Jubbonti, l-injezzjoni għandha tingħata malajr kemm jista' jkun. Minn hemm 'il quddiem, l-injezzjonijiet għandhom jiġu skedati kull 6 xhur mid-data tal-aħħar injezzjoni.

Jekk tieqaf tuża Jubbonti

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Pazjenti li qed jirċievu denosumab 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'Jubbonti: parti minfuħa u ħamra fil-ġilda, l-aktar komuni fil-parti t'isfel tar-riġlejn, li tinħass sħuna u tuġgħa, u possibilment b'sintomi ta' deni.

Rarament, pazjenti li jkunu qed jirċievu denosumab jistgħu jiżviluppaw uġigħ fil-ħalq u/jew xedaq, nefħa jew feriti li ma jfiqux fil-ħalq jew xedaq, tnixxija, tnemnim jew sensazzjoni ta' toqla fix-xedaq, jew sinna laxka. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-għadam tax-xedaq (osteonekrosi). **Għid lit-tabib u dentist tiegħek immedjatament** jekk ikollok dawn is-sintomi waqt li qed tiġi ttrattat b'Jubbonti jew wara li twaqqaf it-trattament.

Rarament, pazjenti li jkunu qed jirċievu Jubbonti jista' jkollhom livelli baxxi ta' kalċju fid-demm (ipokalċimija). Sintomi jinkludu spażmi, kontrazzjonijiet, jew bugħawwieġ fil-muskoli tiegħek, u/jew tnemnim jew tingiż fis-swaba ta' idejk, swaba ta' riġlejk jew madwar ħalqek u/jew aċċessjonijiet, konfużjoni, jew telf ta' koxjenza. Jekk xi wieħed minn dawn japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**. Kalċju baxx fid-demm jista' jwassal ukoll għal bidla fir-ritmu tal-qalb imsejħa 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 Jubbonti. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek** jekk ikollok uġigħ ġdid jew mhux tas-soltu f'ġenbejk, fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa, jew fil-koxxa peress li dan jista' jkun indikazzjoni bikrija ta' possibilità ta' ksur tal-għadma tal-koxxa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek uġigħ 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-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Jubbonti

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

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

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Qabel l-injezzjoni, is-siringa mimlija għal-lest tiegħek tista' titħalla barra mill-friġġ biex tilħaq temperatura tal-kamra (sa 25 °C). Dan jagħmel l-injezzjoni aktar komda. La darba s-siringa titħalla tilħaq temperatura tal-kamra (sa 25 °C), għandha tintuża fi żmien 30 ġurnata. Informazzjoni dettaljata tinsab f'sezzjoni 7 "Struzzjonijiet għall-Użu" fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Jubbonti

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

Kif jidher Jubbonti u l-kontenut tal-pakkett

Jubbonti huwa soluzzjoni għall-injezzjoni ċara sa kemxejn opalexxenti, mingħajr kulur sa kemxejn fl-isfar jew kemxejn fil-kannella. Jubbonti huwa pprovdut f'siringa lesta għall-użu tal-ħġieġ tat-tip I trasparenti b'labra tal-azzar li ma jissaddadx bi ħxuna ta' 29 bi lqugħ ta' protezzjoni, għatu tal-labra tal-lasktu (elastomer termoplastiku), tapp għall-planġer tal-lasktu (lasktu bromobutyl) u lasta tal-planġer tal-plastik..

Kull pakkett fih siringa waħda mimlija għal-lest bi lqugħ ta' protezzjoni.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
L-Awstrija

Manifattur
Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
L-Awstrija

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: +353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

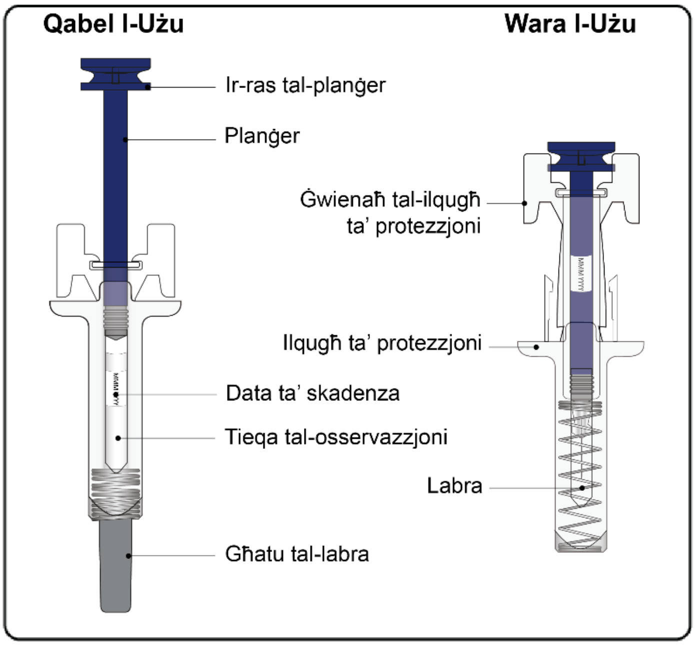
Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: https://www.ema.europa.eu

7. Struzzjonijiet għall-Użu

Dawn l-"Istruzzjonijiet għall-Użu" fihom informazzjoni dwar kif tinjetta Jubbonti.

Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li inti jew il-persuna li tieħu ħsiebek tistgħu tagħtu l-injezzjonijiet tiegħek ta' Jubbonti d-dar, żgura li t-tabib jew l-infermier tiegħek juri lilek jew lill-persuna li tieħu ħsiebek kif għandkom tippreparaw u tinjettaw bis-siringa mimlija għal-lest ta' Jubbonti qabel din tintuża għall-ewwel darba.

Agħmel biċ-ċert li taqra u tifhem dawn l-Istruzzjonijiet għall-Użu qabel tinjetta bis-siringa mimlija għal-lest ta' Jubbonti. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet.



Informazzjoni importanti li għandek tkun taf qabel tinjetta Jubbonti

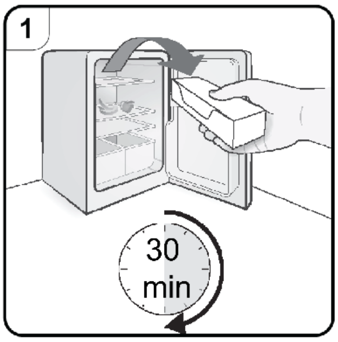
- Jubbonti qiegħed għal injezzjoni taħt il-ġilda biss (injetta direttament fis-saff tax-xaħam taħt il-ġilda).
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk xi wieħed mis-siġilli tas-sigurtà fuq il-kartuna ta' barra jew is-siġill tat-trej tal-plastik ikun miksur.
- **Tħawwadx** is-siringa mimlija għal-lest, fl-ebda ħin.
- **Tużax** jekk is-siringa mimlija għal-lest twaqqgħet fuq wiċċ iebes jew twaqqgħet wara li jkun tneħħa l-għatu tal-labra.
- Is-siringa mimlija għal-lest għandha lqugħ ta' protezzjoni li jiġi attivat biex jgħatti l-labra wara li tkun ingħatat l-injezzjoni. L-ilqugħ ta' protezzjoni jgħin biex jipprevjeni korrimenti minn tingiż tal-labra għal persuni li jimmaniġġjaw is-siringa mimlija għal-lest wara l-injezzjoni.
- **Oqgħod attent li ma tmissx il-ġwienaħ tal-ilqugħ ta' protezzjoni** qabel l-użu. Jekk tmisshom, dan jista' jikkawża biex l-ilqugħ ta' protezzjoni jiġi attivat kmieni wisq.
- **Tippruvax** tuża mill-ġdid jew iżżarma s-siringa mimlija għal-lest.
- **Tiġbidx** il-planġer lura.

Aħżen Jubbonti

- Aħżen fi friġġ f'temperatura ta' 2 °C u 8 °C.
- **Tagħmlux** fil-friża.
- Jekk ikun meħtieġ, tista' taħżen is-siringa mimlija għal-lest f'temperatura tal-kamra sa 25 °C għal perjodu sa 30 ġurnata.
- Armi s-siringa mimlija għal-lest li tkun inħażnet f'temperatura tal-kamra wara 30 ġurnata.
- Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna oriġinali sakemm tkun lesta biex tintuża sabiex tilqa' mid-dawl.
- Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

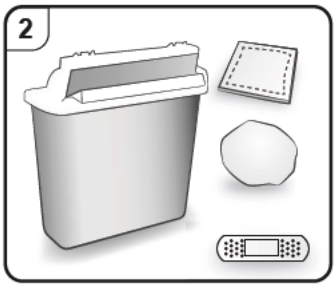
Ipprepara biex tinjetta Jubbonti

Pass 1. Ħallih jilħaq temperatura tal-kamra



Oħroġ il-kartuna li fiha s-siringa mimlija għal-lest mill-friġġ u ħalliha magħluqa għal madwar 15 sa 30 minuta sabiex tilħaq it-temperatura tal-kamra.

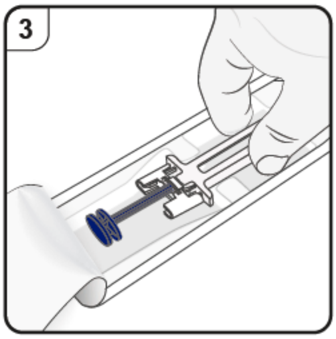
Pass 2. Iġbor l-oġġetti



Żgura li għandek dawn li ġejjin (mhux inklużi fil-kartuna):

- Imselħa tal-alkoħol
- Biċċa tajjara jew garża
- Kontenitur apposta għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu
- Stikk li teħel

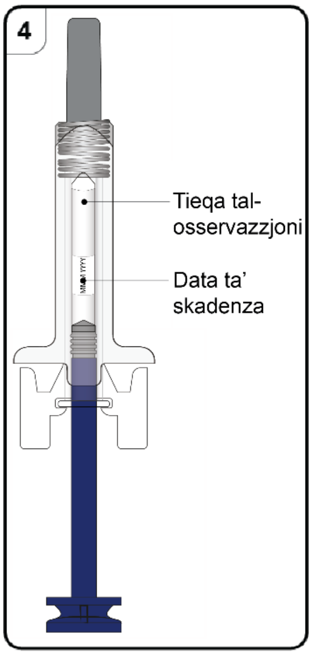
Pass 3. Neħħi mill-pakkett



Iftaħ it-trej tal-plastik billi tqaxxar l-għatu. Neħħi s-siringa mimlija għal-lest billi żżommha min-nofs kif muri.

Tneħħix l-għatu tal-labra qabel ma tkun lest biex tinjetta.

Pass 4. Wettaq il-kontrolli tas-sigurtà



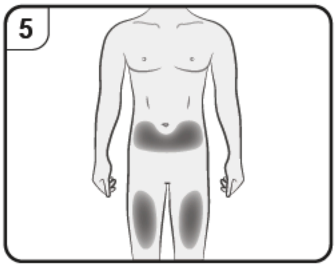
Ħares mit-tieqa tal-osservazzjoni tas-siringa mimlija għal-lest. Il-likwidu ġewwa għandu jkun soluzzjoni ċara sa kemxejn opalexxenti, bla kulur sa kemxejn fl-isfar jew kemxejn fil-kannella. Jaf tara bżieżaq tal-arja fil-likwidu, li huwa normali.

Tippruvax tneħħi l-arja.

- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk il-likwidu huwa mdardar jew fih frak viżibbli.
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk tidher li għandha l-ħsara jew jekk ħareġ xi likwidu minnha.
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest wara d-data ta' meta tiskadi (EXP), li qiegħda stampata fuq it-tikketta u l-kartuna tas-siringa mimlija għal-lest.

F'dawn il-każijiet kollha, ikkuntattja lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek.

Pass 5. Agħżel is-sit tal-injezzjoni



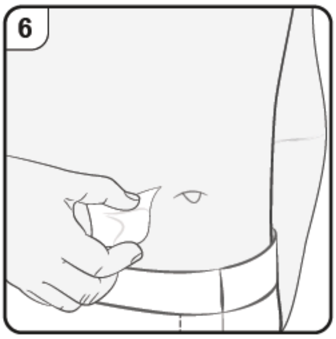
Għandek tinjetta fin-naħa ta' quddiem tal-koxox jew fil-parti t'isfel tal-istonku **iżda mhux** fiż-żona ta' 5 cm madwar iż-żokra.

Tinjettax f'ġilda li hija sensittiva, imbenġla, ħamra, bil-qoxra, iebsa jew f'żoni biċ-ċikatriċi jew b'sinjali ta' ġbid.

Jekk il-persuna li tieħu ħsiebek, it-tabib jew l-infermier qed jagħtuk l-injezzjoni, jistgħu wkoll jinjettaw fil-parti ta' fuq tad-driegħ.

Injetta b'Jubbonti

Pass 6. Naddaf is-sit tal-injezzjoni

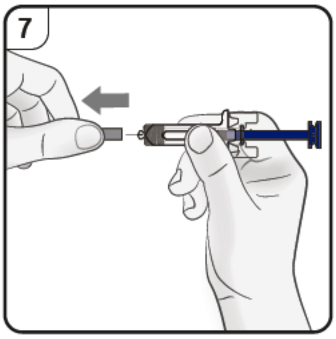


Aħsel idejk bis-sapun u bl-ilma.

Naddaf is-sit tal-injezzjoni magħżul b'imselħa tal-alkoħol. Ħallih jinxef qabel tinjetta.

Tmissx jew **tonfoħx** fuq iż-żona nadifa qabel tinjetta.

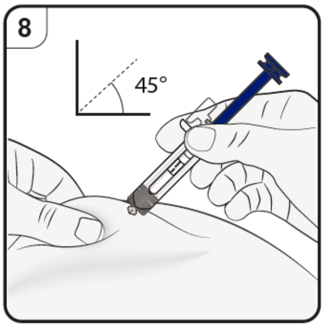
Pass 7. Neħħi l-għatu tal-labra



Iġbed b'mod sod dritt 'il barra biex tneħħi l-għatu tal-labra mis-siringa mimlija għal-lest. Jaf tara qatra ta' likwidu fit-tarf tal-labra. Dan huwa normali.

Tpoġġix l-għatu tal-labra lura f'postu. Armi l-għatu tal-labra.

Pass 8. Daħħal il-labra

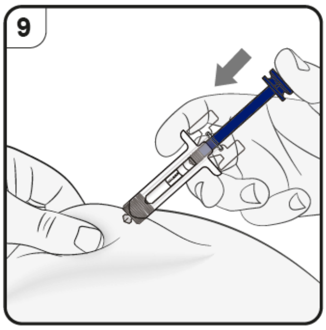


Oqros bil-mod il-ġilda tas-sit tal-injezzjoni u żommha maqrusa waqt l-injezzjoni. Bl-id l-oħra daħħal il-labra fil-ġilda f'angolu ta' madwar 45 grad kif muri.

Tagħfasx il-planġer waqt li ddaħħal il-labra.

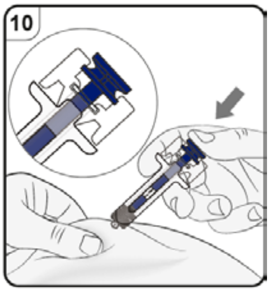
Pass 9. Ibda l-injezzjoni

Kompli oqros il-ġilda. Bil-mod agħfas il-planġer ’l isfel **sa fejn jista’ jasal**. Dan se jiżgura li d-doża sħiħa ġiet injettata.



Pass 10. Lesti l-injezzjoni

Ikkonferma li r-ras tal-planġer tinsab bejn il-ġwienaħ tal-ilqugħ ta’ protezzjoni kif muri. Dan se jiżgura li l-ilqugħ ta’ protezzjoni ġie attivat u se jgħatti l-labra wara li titlesta l-injezzjoni.



Pass 11. Itlaq il-planġer

Billi żżomm is-siringa mimlija għal-lest fis-sit tal-injezzjoni, bil-mod itlaq il-planġer sakemm il-labra tkun mgħottija bl-ilqugħ ta’ protezzjoni.

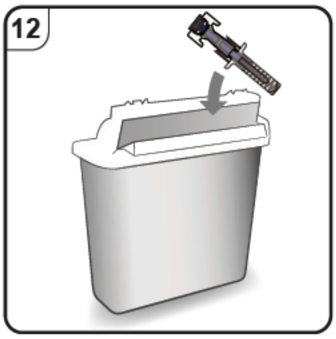
Neħħi s-siringa mimlija għal-lest mis-sit tal-injezzjoni u tibqax toqros il-ġilda.

Jista’ jkun hemm ammont żgħir ta’ demm fis-sit tal-injezzjoni. Tista’ tagħfas biċċa tajjara jew garża fuq is-sit tal-injezzjoni sakemm jieqaf il-ħruġ tad-demm.

Togħrokx is-sit tal-injezzjoni. Jekk ikun meħtieġ, għatti s-sit tal-injezzjoni bi stikk żgħira li teħel.

Wara l-injezzjoni

Pass 12. Armi s-siringa mimlija għal-lest

Poġġi s-siringa mimlija għal-lest f’kontenitur apposta għar-rimi ta’ oġġetti li jaqtgħu immedjatament wara l-użu. **Tarmix** is-siringa mimlija għal-lest mal-iskart domestiku.

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek dwar ir-rimi xieraq tal-kontenitur apposta għar-rimi ta’ oġġetti li jaqtgħu. Jista’ jkun hemm regolamenti lokali dwar ir-rimi.