

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZADENVI 60 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 60 mg денозумаб (denosumab) в 1 ml разтвор (60 mg/ml).

Денозумаб е човешко моноклонално антитяло IgG2, произведено в клетъчна линия от бозайник (клетки от яйчник на китайски хамстер) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 46 mg сорбитол (E420) и 0,1 mg полисорбат 20 (E432) във всеки ml разтвор.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Безцветен до жълтеникав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на остеопороза при жени в постменопауза и при мъже, изложени на повишен риск от фрактури. При жени в постменопауза денозумаб значимо намалява риска от фрактури на прешлените, непрешленни фрактури и фрактури на тазобедрената става.

Лечение на загуба на костно вещество, свързано с хормонална аблация при мъже с карцином на простатата, изложени на повишен риск от фрактури (вж. точка 5.1). При мъже с карцином на простатата, получаващи хормонална аблация, ZADENVI значимо намалява риска от фрактури на прешлените.

Лечение на загуба на костно вещество, свързана с продължителна системна глюкокортикоидна терапия при възрастни пациенти с повишен риск от фрактура (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 60 mg ZADENVI, приложена като еднократна подкожна инжекция в областта на бедрото, корема или мишницата, веднъж на всеки 6 месеца.

Пациентите трябва да получават съответно добавки с калций и витамин D (вж. точка 4.4).

На пациентите, които се лекуват с ZADENVI, трябва да се предостави листовка за пациента и напомняща карта на пациента.

Оптималната обща продължителност на антирезорбтивната терапия на остеопороза (включваща денозумаб и бифосфонати) не е установена. Необходимостта от продължаване на лечението трябва да се преоценява периодично, въз основа на ползите и потенциалните рискове, свързани с денозумаб при всеки отделен пациент, особено след 5 или повече години употреба (вж. точка 4.4).

Пациенти в старческа възраст (възраст ≥ 65)

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4 за препоръки относно проследяване на калциевите нива).

Липсват данни при пациенти с продължителна системна глюкокортикоидна терапия и тежка степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация, $GFR < 30 \text{ ml/min}$).

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на денозумаб не са проучвани при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

ZADENVI не трябва да се използва при деца на възраст < 18 години поради съображения, свързани с безопасността – сериозна хиперкалциемия и потенциално инхибиране на костния растеж и липса на пробив на зъби (вж. точки 4.4 и 5.3). Наличните понастоящем данни за деца на възраст от 2 до 17 години са описани в точки 5.1 и 5.2.

Начин на приложение

За подкожно приложение

Приложението трябва да се направи от лице, което е адекватно обучено на техниката на инжектиране.

Указания за употреба, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Хипокалциемия (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Добавки с калций и витамин D

Адекватният прием на калций и витамин D е важен за всички пациенти.

Предпазни мерки при употреба

Хипокалциемия

Важно е да се идентифицират пациентите, изложени на риск от хипокалциемия. Хипокалциемията трябва да бъде коригирана чрез адекватен прием на калций и витамин D преди започване на терапията. Препоръчва се клинично проследяване на калциевите нива преди всяка доза и, при пациентите, предразположени към хипокалциемия в рамките на две седмици, след началната доза. Ако при някой пациент се появят предполагаеми симптоми на хипокалциемия по време на лечението (вж. точка 4.8 за симптоми), трябва да се изследват калциевите нива. Пациентите трябва да бъдат насърчавани да съобщават симптоми, показателни за хипокалциемия.

При постмаркетингови условия се съобщава за тежка симптоматична хипокалциемия (водеща до хоспитализация, животозастрашаващи събития и случаи с летален изход). Въпреки че повечето случаи настъпват през първите няколко седмици от началото на лечението, тя може да се появи и по-късно.

Съпътстващата глюкокортикоидна терапия е допълнителен рисков фактор за хипокалциемия.

Бъбречно увреждане

Пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), или които са на диализа, са с по-голям риск от развитие на хипокалциемия. Рискът от развитие на хипокалциемия и съпътстващо повишение на паратиреоидния хормон се увеличава с нарастване на степента на бъбречното увреждане. Съобщава се за тежки и летални случаи. Адекватният прием на калций, витамин D и редовното проследяване на калциевите нива е особено важно при тези пациенти, вижте по-горе.

Кожни инфекции

Пациентите, получаващи денозумаб, може да развият кожни инфекции (основно целулит), водещи до хоспитализация (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарска помощ, ако при тях се появят признаци или симптоми на целулит.

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)

ОНЧ се съобщава рядко при пациенти, получаващи денозумаб за лечение на остеопороза (вж. точка 4.8).

Началото на лечението/нов курс на лечение трябва да се отложи при пациенти с незараствнали открити лезии на меките тъкани в устата. При пациенти със съпътстващи рискови фактори се препоръчва стоматологичен преглед с профилактично зъболечение и индивидуална оценка на съотношението полза/риск, преди лечение с денозумаб.

Следните рискови фактори трябва да се имат предвид при оценяване на риска за пациента от развитие на ОНЧ:

- активност на лекарствения продукт, който инхибира костната резорбция (по-висок риск при високо активни съединения), начин на приложение (по-висок риск при парентерално приложение) и кумулативна доза на костно-резорбтивната терапия.
- рак, придружаващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекции), тютюнопушене.
- съпътстващи лечения: кортикостероиди, химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата, лъчетерапия на главата и шията.
- лоша устна хигиена, пародонтоза, лошо поставени протези, анамнеза за стоматологично заболяване, инвазивни стоматологични процедури (напр. екстракция на зъб).

По време на лечение с денозумаб всички пациенти трябва да бъдат насърчавани да поддържат добра устна хигиена, да се подлагат на рутинни стоматологични прегледи и незабавно да съобщават за всички симптоми от страна на устната кухина, като разклащане на зъб, болка или подуване, или незаздравяващи язви или секречия. По време на лечението, инвазивни

стоматологични процедури трябва да се извършват само след внимателна преценка и трябва да се избягва извършването им в непосредствена близост с приложението на денозумаб.

Планът за лечение на пациентите, които развиват ОНЧ, трябва да бъде изготвен в тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или лицево-челюстен хирург с опит в ОНЧ. Трябва да се обмисли временно прекъсване на лечението, докато състоянието отшуми и допринасящите рискови фактори бъдат намалени, ако е възможно.

Остеонекроза на външния слухов проход

Има съобщения за остеонекроза на външния слухов проход при лечение с денозумаб. Възможните рискови фактори за остеонекроза на външния слухов проход включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори, като например инфекция или травма. Вероятността от развитие на остеонекроза на външния слухов проход трябва да се има предвид при пациенти, приемащи денозумаб, които развиват симптоми от страна на ухото, включително хронични ушни инфекции.

Атипични фрактури на бедрената кост

Има съобщения за атипични фрактури на бедрената кост при пациенти, получаващи денозумаб (вж. точка 4.8). Атипичните фрактури на бедрената кост може да се появят при минимална травма или без травма в субтрохантерните и диафизните области на бедрената кост. Тези събития се характеризират със специфични рентгенологични находки. Атипични фрактури на бедрената кост се съобщават също при пациенти с определени съпътстващи състояния (напр. дефицит на витамин D, ревматоиден артрит, хипофосфатазия) и при употреба на някои лекарствени продукти (напр. бифосфонати, глюкокортикоиди, инхибитори на протонната помпа). Тези събития са настъпвали и без антирезорбтивна терапия. Подобни фрактури, съобщени във връзка с бифосфонати, често са билатерални; поради това при пациенти, лекувани с денозумаб, които са претърпели фрактура на тялото на бедрената кост, трябва да се изследва контралатералната бедрена кост. Трябва да се обмисли прекратяване на терапията с денозумаб при пациенти, за които се подозира, че имат атипична фрактура на бедрената кост в очакване на оценката на пациента въз основа на индивидуално определеното съотношение полза/риск. По време на лечението с денозумаб, пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за нова или необичайна болка в бедрото, тазобедрената става или слабините. Пациенти с такива симптоми трябва да се изследват за непълна фрактура на бедрената кост.

Прекратяване на лечението

След прекратяване на денозумаб се очаква намаляване на костната минерална плътност (BMD) (вж. точка 5.1), което води до повишен риск от фрактури. Поради това се препоръчва проследяване на BMD и трябва да се обмисли алтернативно лечение, в съответствие с клиничните указания.

Продължително антирезорбтивно лечение

Продължителното антирезорбтивно лечение (включващо денозумаб и бифосфонати) може да доведе до повишен риск от нежелани резултати, като остеонекроза на челюстта и атипични фрактури на бедрената кост поради значимо потискане на костното ремоделиране (вж. точка 4.2).

Съпътстващо лечение с други лекарствени продукти, съдържащи денозумаб

Пациенти, лекувани с ZADENVI, не трябва да бъдат лекувани съпътстващо с други лекарствени продукти, съдържащи денозумаб (за предотвратяване на събития, свързани с костната система при възрастни с костни метастази от солидни тумори).

Хиперкалциемия при педиатрични пациенти

ZADENVI не трябва да се използва при педиатрични пациенти (възраст < 18). Съобщава се за сериозна хиперкалциемия. Някои случаи в клинични изпитвания са усложнени от остро бързено увреждане.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 0,1 mg полисорбат 20 (E432) във всяка спринцовка. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Това трябва да се има предвид при пациенти с установени алергии.

Този лекарствен продукт съдържа 46 mg сорбитол (E420) във всеки ml разтвор. Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза).

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 60 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В едно проучване за взаимодействия, денозумаб не повлиява фармакокинетиката на мидазолам, който се метаболизира чрез цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Това показва, че денозумаб не променя фармакокинетиката на лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP3A4.

Липсват клинични данни за едновременното приложение на денозумаб и хормонозаместителна терапия (например естрогени), счита се обаче, че възможността за фармакодинамично взаимодействие е малка.

При жени в постменопауза с остеопороза, фармакокинетиката и фармакодинамиката на денозумаб не се повлияват от предходна терапия с алендронат, на базата на данни от проучване с преходна терапия (от алендронат към денозумаб).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на денозумаб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

ZADENVI не се препоръчва за употреба при бременни жени и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Жените трябва да бъдат посъветвани да не забременяват по време на и най-малко 5 месеца след лечението с денозумаб. Ефектите на денозумаб е вероятно да са по-големи по време на втория и третия триместър на бременността, тъй като моноклоналните антитела преминават през плацентата по линеен модел с напредване на бременността, като най-голямо количество преминава през третия триместър.

Кърмене

Не е известно дали денозумаб се екскретира в кърмата. При генетично моделирани мишки, при които RANKL е бил изключен чрез генно отстраняване („knockout мишки”), проучванията показват, че липсата на RANKL (таргета на денозумаб, вж. точка 5.1) по време на бременност, може да повлияе върху съзряването на млечните жлези, водещо до нарушена лактация след раждане (вж. точка 5.3). Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с ZADENVI, като се вземат предвид ползата от кърменето за новороденото/кърмачето и ползата от терапията с денозумаб за жената.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на денозумаб върху фертилитета при хора. Проучвания при животни не показват директен или индиректен вреден ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ZADENVI не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при денозумаб (наблюдавани при повече от един пациент на десет) са мускулно-скелетна болка и болка в крайниците. При пациенти, приемащи денозумаб, са наблюдавани нечести случаи на целулит; редки случаи на хипокалциемия, свръхчувствителност, остеонекроза на челюстта и атипични фрактури на бедрената кост (вж. точки 4.4 и 4.8 – описание на избрани нежелани реакции).

Табличен списък на нежеланите реакции

Данните в таблица 1 по-долу описват нежелани реакции, съобщени при клинични изпитвания фаза II и III при пациенти с остеопороза и карцином на млечната жлеза или простатата, получаващи хормонална аблация, и/или от спонтанни съобщения.

Използвана е следната конвенция за класификация на нежеланите реакции (вж. таблица 1): много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата и системно-органния клас, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции, съобщени при пациенти с остеопороза и пациенти с карцином на млечната жлеза или простатата, получаващи хормонална аблация

MedDRA системно-органен клас	Категория по честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция на пикочните пътища
	Чести	Инфекция на горните дихателни пътища
	Нечести	Дивертикулит ¹
	Нечести	Целулит ¹
Нарушения на имунната система	Нечести	Инфекция на ухото
	Редки	Лекарствена свръхчувствителност ¹
	Редки	Анафилактична реакция ¹
Нарушения на метаболизма и храненето	Редки	Хипокалциемия ¹
Нарушения на нервната система	Чести	Ишиас
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Запек
	Чести	Абдоминален дискомфорт
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
	Чести	Екзема
	Чести	Алоpecia
	Нечести	Лихеноидни лекарствени реакции ¹
	Много редки	Хиперсензитивен васкулит

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести Много чести Редки Редки С неизвестна честота	Болка в крайниците Мускулно-скелетна болка ¹ Остеонекроза на челюстта ¹ Атипични фрактури на бедрената кост ¹ Остеонекроза на външния слухов проход ²
---	--	---

¹ Вижте точката „Описание на избрани нежелани реакции”.

² Вижте точка 4.4.

В сборния анализ на данни от всички плацебо-контролирани проучвания фаза II и фаза III е съобщено за грипоподобно заболяване с обща честота от 1,2% за денозумаб и 0,7% за плацебо. Въпреки, че това несъответствие е установено чрез сборен анализ, то не е установено чрез стратифициран анализ.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипокалциемия

При две плацебо-контролирани клинични изпитвания фаза III при жени в постменопауза с остеопороза, приблизително 0,05% (2 от 4 050) от пациентките са имали намалени серумни нива на калций (по-малко от 1,88 mmol/l) след прилагане на денозумаб. Не са съобщавани намалени серумни нива на калций (по-малко от 1,88 mmol/l), както при двете плацебо-контролирани клинични изпитвания фаза III при пациенти с хормонална аблация, така и при плацебо-контролираното клинично изпитване фаза III при мъже с остеопороза.

При постмаркетингови условия са съобщавани редки случаи на тежка симптоматична хипокалциемия, водеща до хоспитализация, животозастрашаващи събития и случаи с летален изход, предимно при пациенти с повишен риск от хипокалциемия, получаващи денозумаб, като повечето случаи са настъпили в първите седмици от началото на лечението. Примери за клинични прояви на тежка симптоматична хипокалциемия включват удължаване на QT-интервала, тетания, гърчове и нарушено психично състояние (вж. точка 4.4). Симптомите на хипокалциемия в клиничните изпитвания с денозумаб включват парестезии или мускулна скованост, потрепвания, спазми и мускулни крампи.

Кожни инфекции

При плацебо-контролираните клинични изпитвания фаза III, общата честота на кожни инфекции е била сходна при групите на плацебо и денозумаб: при жени в постменопауза с остеопороза (плацебо [1,2%, 50 от 4 041] спрямо денозумаб [1,5%, 59 от 4 050]); при мъже с остеопороза (плацебо [0,8%, 1 от 120] спрямо денозумаб [0%, 0 от 120]); при пациенти с карцином на млечната жлеза или простатата, получаващи хормонална аблация (плацебо [1,7%, 14 от 845] спрямо денозумаб [1,4%, 12 от 860]). Кожни инфекции, водещи до хоспитализация, са съобщавани при 0,1% (3 от 4 041) от жените в постменопауза с остеопороза, получаващи плацебо, спрямо 0,4% (16 от 4 050) от жените, получаващи денозумаб. Тези случаи са предимно целулит. При проучванията при карцином на млечната жлеза и простатата, кожните инфекции, съобщени като сериозни нежелани лекарствени реакции, са сходни при групите на плацебо (0,6%, 5 от 845) и денозумаб (0,6%, 5 от 860).

Остеонекроза на челюстта

ОНЧ се съобщава рядко, при 16 пациенти в клиничните изпитвания при остеопороза и при пациенти с карцином на млечната жлеза или простатата, получаващи хормонална аблация, включващи общо 23 148 пациенти (вж. точка 4.4). Тринадесет от тези случаи с ОНЧ са настъпили при жени в постменопауза с остеопороза по време на продължението на клинично изпитване фаза III, след лечение с денозумаб в продължение на 10 години. Честотата на ОНЧ е 0,04% на 3-тата година, 0,06% на 5-тата година и 0,44% на 10-тата година от лечението с денозумаб. Рискът от ОНЧ нараства с продължителността на експозиция на денозумаб.

Рискът от ОНЧ е оценен и в ретроспективно кохортно проучване при 76 192 жени в постменопауза с новозапочващо лечение с денозумаб. Честотата на ОНЧ е 0,32% (95% доверителен интервал [CI]: 0,26; 0,39) при пациенти, използващи денозумаб до 3 години и 0,51% (95% CI: 0,39; 0,65) при пациенти, използващи денозумаб до 5 години проследяване.

Атипични фрактури на бедрената кост

В програмата за клинични изпитвания при остеопороза, атипични фрактури на бедрената кост са съобщавани рядко при пациенти, лекувани с денозумаб (вж. точка 4.4).

Дивертикулит

В едно плацебо-контролирано клинично изпитване фаза III при пациенти с карцином на простатата, получаващи андроген-депривационна терапия (ADT), е установен дисбаланс по отношение на нежеланите събития за дивертикулит (1,2% денозумаб, 0% плацебо). Честотата на дивертикулит е сравнима между двете терапевтични групи при жените в постменопауза или мъжете с остеопороза и при жените, лекувани с ароматазни инхибитори за неметастатичен карцином на млечната жлеза.

Свързани с лекарството реакции на свръхчувствителност

При постмаркетингови условия, при пациенти, получаващи денозумаб, са съобщени редки събития на свръхчувствителност, свързана с лекарството, включително обрив, уртикария, подуване на лицето, еритем и анафилактични реакции.

Мускулно-скелетна болка

При постмаркетингови условия има съобщения за мускулно-скелетна болка, включително тежки случаи при пациенти, получаващи денозумаб. В клиничните изпитвания, мускулно-скелетна болка се съобщава много често в групите на денозумаб и плацебо. Мускулно-скелетна болка, водеща до преустановяване на изпитваното лечение, се съобщава нечесто.

Лихеноидни лекарствени реакции

Съобщава се за лихеноидни лекарствени реакции (например реакции, подобни на лихен планус) при пациенти в постмаркетингови условия.

Други специални популации

Педиатрична популация

Денозумаб не трябва да се използва при педиатрични пациенти (възраст < 18). Съобщава се за сериозна хиперкалциемия (вж. точка 5.1). Някои случаи в клинични изпитвания са усложнени от остро бъбречно увреждане.

Бъбречно увреждане

При клинични изпитвания, пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), или такива на хемодиализа, са изложени на по-висок риск от хипокалциемия при липса на добавка на калций. Адекватният прием на калций и витамин D е важен при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, или такива на хемодиализа (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране при клиничните проучвания. В клиничните проучвания са прилагани дози денозумаб до 180 mg на всеки 4 седмици (кумулятивна доза до 1 080 mg за 6 месеца) и не са наблюдавани допълнителни нежелани лекарствени реакции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на костни заболявания – Други лекарства, повлияващи костната структура и минерализация, АТС код: M05BX04

ZADENVI е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Денозумаб е човешко моноклонално антитяло (IgG2), което таргетира и се свързва с висок афинитет и специфичност с RANKL, предотвратявайки активирането на неговия рецептор RANK, разположен по повърхността на остеокластните прекурсори и остеокластите. Предотвратяването на взаимодействието RANKL/RANK инхибира образуването на остеокласти, тяхната функция и жизнеспособност, намалявайки по този начин костната резорбция в кортикалните и трабекуларните кости.

Фармакодинамични ефекти

Лечението с денозумаб бързо намалява степента на костен обмен, достигайки за 3 дни най-ниската стойност на маркера за костна резорбция, серумни 1 С-телопептиди (СТХ) (85% намаляване), със запазване на намалението в рамките на дозовия интервал. В края на всеки дозов интервал намаляването на СТХ е частично по-слабо, в сравнение с максималното намаление от $\geq 87\%$ до приблизително $\geq 45\%$ (диапазон от 45-80%), което отразява обратимостта на ефектите на денозумаб върху костното ремоделиране след понижаване на серумните нива. Тези ефекти се поддържат с непрекъснато лечение. Маркерите за костен обмен обикновено достигат нивата преди лечението 9 месеца след последната доза. При повторно започване на денозумаб, намаляването на СТХ е сходно с това, наблюдавано при пациенти, които започват лечение с денозумаб за първи път.

Имуногенност

По време на лечението с денозумаб могат да се образуват анти-денозумаб антитела. Не е наблюдавана пряка връзка между образуването на антитела с фармакокинетиката, клиничния отговор или нежелано събитие.

Клинична ефикасност и безопасност при жени в постменопауза с остеопороза

Ефикасността и безопасността на денозумаб, прилаган на всеки 6 месеца за период от 3 години е изследвана при жени в постменопауза (7 808 жени на възраст от 60 до 91 години, 23,6% от които са имали преобладаващо фрактури на прешлените), с изходни Т-скорове за костна минерална плътност (BMD) на лумбални прешлени или на тазобедрена става между $-2,5$ и $-4,0$ и средна абсолютна вероятност за фрактура в рамките на 10 години - 18,60% (диапазон: 7,9-32,4%) за голяма остеопоротична фрактура и 7,22% (диапазон: 1,4-14,9%) за фрактура на тазобедрената става. Жени с други заболявания или които са на лечение, което може да повлияе костите, са били изключени от това проучване. Жените са получавали ежедневно добавки с калций (най-малко 1 000 mg) и витамин D (най-малко 400 IU).

Ефект върху фрактурите на прешлените

Денозумаб значително намалява риска от нови фрактури на прешлените на 1-та, 2-та и 3-та година ($p < 0,0001$) (вж. таблица 2).

Таблица 2. Ефектът на денозумаб върху риска от нови фрактури на прешлените

	Процент на жените с фрактури (%)		Намаляване на абсолютен риск (%) (95% CI)	Намаляване на относителен риск (%) (95% CI)
	Плацебо n = 3 906	Денозумаб n = 3 902		
0-1 година	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42; 74)**
0-2 години	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61; 79)**
0-3 години	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59; 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – експлораторен анализ

Ефект върху фрактурите на тазобедрената става

Денозумаб показва 40% относително намаляване (0,5% намаляване на абсолютен риск) на риска от фрактура на тазобедрената става за период от 3 години ($p < 0,05$). Честотата на фрактурите на тазобедрената става е 1,2% в плацебо групата, в сравнение с 0,7% в групата на денозумаб за 3 години.

В *post-hoc* анализа при жени > 75 години е наблюдавано 62% намаляване на относителния риск при денозумаб (1,4% намаляване на абсолютен риск, $p < 0,01$).

Ефект върху всички клинични фрактури

Денозумаб значимо намалява фрактурите при всички видове/групи фрактури (вж. таблица 3).

Таблица 3. Ефектът на денозумаб върху риска от клинични фрактури за 3 години

	Процент на жените с фрактури (%) ⁺		Намаляване на абсолютен риск (%) (95% CI)	Намаляване на относителен риск (%) (95% CI)
	Плацебо n = 3 906	Денозумаб n = 3 902		
Каквато и да е клинична фрактура ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19; 41)***
Клинична фрактура на прешлените	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53; 80)***
Непрешленна фрактура ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Голяма непрешленна фрактура ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*
Голяма остеопоротична фрактура ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22; 45)***

* $p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ (вторична крайна точка, включена при коригиране за множественост),

*** $p \leq 0,0001$

⁺ Честота на събитията по Kaplan-Meier за 3 години.

¹ Включва клинични фрактури на прешлените и непрешленни фрактури.

² Изключва тези на прешлените, черепа, лицето, мандибулата, метакарпалните кости и фалангите на пръстите на ръцете и краката.

³ Включва таза, дистален фемур, проксимална тибия, ребра, проксимален хумерус, предмишница и тазобедрена става.

⁴ Включва клинични фрактури на прешлените, тазобедрена става, предмишница и фрактури на хумерус, определени по СЗО.

При жени с изходна BMD $\leq -2,5$ на шийката на фемура, денозумаб намалява риска от непрешленни фрактури (35% намаляване на относителния риск, 4,1% намаляване на абсолютен риск, $p < 0,001$, експлораторен анализ).

Намаляването на честотата на нови фрактури на прешлените, фрактури на тазобедрената става и непрешленни фрактури чрез денозумаб за 3 години е постоянно, независимо от изходния риск за фрактури в рамките на 10 години.

Ефект върху костната минерална плътност

Денозумаб значително увеличава BMD на всички клинично измерени места, спрямо плацебо на 1-та, 2-та и 3-та години. Денозумаб увеличава BMD с 9,2% на лумбалните прешлени, с 6,0% на тазобедрената става, с 4,8% на шийката на фемура, с 7,9% на трохантера на бедрената кост, с 3,5% на дисталната 1/3 на радиуса и с 4,1% на цялото тяло за период от 3 години (всички $p < 0,0001$).

При клинични изпитвания изследващи ефектите от прекъсването на денозумаб, BMD се връща към стойности, приблизително до нивата преди лечението и остава по-висока от тази при плацебо за период от 18 месеца след последната доза. Тези данни показват, че се налага продължителна терапия с денозумаб за поддържане на ефекта на лекарствения продукт. Повторното започване на денозумаб води до увеличаване на BMD, сходно с това при първоначалното прилагане на денозумаб.

Отворено продължение на проучването при лечение на остеопороза в постменопауза

Общо 4 550 жени (2 343 на денозумаб и 2 207 на плацебо), които са пропуснали не повече от една доза от изпитвания продукт в основното проучване, описано по-горе, и са завършили проучването с визитата на 36-тия месец, са включени в 7-годишно, многонационално, многоцентрово, отворено продължение на проучването с едно рамо, за оценка на дългосрочната безопасност и ефикасност на денозумаб. Всички жени в продължението на проучването е трябвало да получават денозумаб 60 mg на всеки 6 месеца, както и ежедневно калций (най-малко 1 g) и витамин D (най-малко 400 IU). Общо 2 626 участници (58% от жените, включени в продължението на проучването, т.е. 34% от жените, включени в основното проучване) са завършили продължението на проучването.

При пациенти, лекувани с денозумаб в продължение на 10 години, BMD се е увеличила спрямо изходното ниво в основното проучване с 21,7% на лумбалните прешлени, 9,2% на тазобедрената става, 9,0% на шийката на фемура, 13,0% на трохантера на бедрената кост и 2,8% на дисталната 1/3 на радиуса. Средният BMD T-скор на лумбалните прешлени в края на проучването е -1,3 при пациентите, лекувани в продължение на 10 години.

Честотата на фрактурите е оценена като крайна точка за безопасност, но ефикасността при предотвратяване на фрактури не може да бъде изчислена поради високия брой прекъсвания и открития дизайн на проучването. Кумулативната честота на нови фрактури на прешлените и непрешленни фрактури е съответно около 6,8% и 13,1% при пациенти, останали на лечение с денозумаб в продължение на 10 години ($n = 1\,278$). Пациентите, които не са завършили проучването поради някаква причина, са имали по-висока честота на фрактури по време на лечението.

По време на продължението на проучването са възникнали тринадесет доказани случая на остеонекроза на челюстта (ОНЧ) и два доказани случая на атипични фрактури на бедрената кост.

Клинична ефикасност и безопасност при мъже с остеопороза

Ефикасността и безопасността на денозумаб, прилаган веднъж на всеки 6 месеца за период от 1 година, е проучена при 242 мъже на възраст от 31 до 84 години. Участниците с $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ са били изключени от изпитването. Всички мъже са получавали ежедневно добавки с калций (най-малко 1 000 mg) и витамин D (най-малко 800 IU).

Първичната променлива за ефикасност е процентната промяна в BMD на лумбалните прешлени, ефикасността по отношение на фрактурите не е оценена. Денозумаб значимо

увеличава BMD на всички клинично измерени места спрямо плацебо на 12 месеца: с 4,8% на лумбалните прешлени, с 2,0% на цяло бедро, с 2,2% на шийката на фемура, с 2,3% на трохантера на бедрената кост и с 0,9% на дисталната 1/3 на радиуса (всички $p < 0,05$). Денозумаб увеличава BMD на лумбалните прешлени спрямо изходното ниво при 94,7% от мъжете на 1-та година. Значително увеличение на BMD на лумбалните прешлени, тазобедрената става, шийката на фемура и трохантера на бедрената кост е наблюдавано до 6-ия месец ($p < 0,0001$).

Костна хистология при жени в постменопауза и мъже с остеопороза

Костната хистология е оценена при 62 жени в постменопауза с остеопороза или с ниска костна плътност, които не са били лекувани за остеопороза или са преминали от предшестваща терапия с алендронат към последваща терапия с денозумаб за период от 1-3 години. Петдесет и девет жени са участвали в подпроучването с костна биопсия на 24-ия месец ($n = 41$) и/или 84-ия месец ($n = 22$) от продължението на проучването при жени в постменопауза с остеопороза. Костната хистология е оценена също и при 17 мъже с остеопороза след една година лечение с денозумаб. Резултатите от костните биопсии показват кости с нормална структура и качество, без данни за дефекти в минерализацията, без незряла кост или фиброза на костния мозък. Хистоморфометричните находки в продължението на проучването при жени в постменопауза с остеопороза показват, че антирезорбтивните ефекти на денозумаб, измерени чрез активиране на честотата и степента на костно образуване, се запазват с течение на времето.

Клинична ефикасност и безопасност при пациенти със загуба на костно вещество, свързано с отнемане на андрогени

Ефикасността и безопасността на денозумаб, приложена веднъж на всеки 6 месеца за период от 3 години е изследвана при мъже с хистологично доказан неметастатичен карцином на простатата, получаващи ADT (1 468 мъже на възраст 48-97 години), които са изложени на повишен риск от фрактури (определен като > 70 години, или < 70 години с BMD Т-скорове на лумбалните прешлени, тазобедрената става или шийката на фемура $< -1,0$ или анамнеза за остеопоротична фрактура). Всички мъже ежедневно са получавали добавка с калций (най-малко 1 000 mg) и витамин D (най-малко 400 IU).

Денозумаб значимо увеличава BMD на всички клинично измерени места, в сравнение с плацебо за период от 3 години: с 7,9% на лумбалните прешлени, с 5,7% на тазобедрената става, с 4,9% на шийката на фемура, с 6,9% на трохантера на бедрената кост, с 6,9% на дисталната 1/3 на радиуса и с 4,7% на цялото тяло (всички $p < 0,0001$). В проспективно планиран експлораторен анализ значимо увеличение на BMD на лумбалните прешлени, тазобедрената става, шийката на фемура и трохантера на бедрената кост се наблюдава 1 месец след началната доза.

Денозумаб показва значимо намаляване на относителния риск от нови фрактури на прешлените: 85% (1,6% намаляване на абсолютния риск) за 1 година, 69% (2,2% намаляване на абсолютния риск) за 2 години и 62% (2,4% намаляване на абсолютния риск) за 3 години (всички $p < 0,01$).

Клинична ефикасност и безопасност при пациенти със загуба на костно вещество, свързано с адювантна терапия с ароматазен инхибитор

Ефикасността и безопасността на денозумаб, приложен веднъж на всеки 6 месеца за 2 години, са изследвани при жени с неметастатичен карцином на млечната жлеза (252 жени на възраст 35-84 години) и изходни BMD Т-скорове между $-1,0$ до $-2,5$ на лумбалните прешлени, тазобедрената става или шийката на бедрото. Всички жени ежедневно са получавали добавка с калций (най-малко 1 000 mg) и витамин D (най-малко 400 IU).

Първичната променлива за ефикасност е промяна в процентите на BMD на лумбалните прешлени, ефикасността по отношение на фрактурите не е оценена. Денозумаб значимо

увеличава BMD на всички клинично измерени места, в сравнение с плацебо за 2 години: с 7,6% на лумбалните прешлени, с 4,7% на тазобедрената става, с 3,6% на шийката на фемура, с 5,9% на трохантера на бедрената кост, с 6,1% на дисталната 1/3 на радиуса и с 4,2% на цялото тяло (всички $p < 0,0001$).

Лечение на загуба на костно вещество, свързана със системна глюкокортикоидна терапия

Ефикасността и безопасността на денозумаб са изследвани при 795 пациенти (70% жени и 30% мъже) на възраст от 20 до 94 години, лекувани с $\geq 7,5$ mg дневно перорален преднизон (или негов еквивалент).

Проучени са две подпопулации: продължаващи глюкокортикоидна терапия ($\geq 7,5$ mg дневно преднизон или негов еквивалент за ≥ 3 месеца преди включване в проучването; $n = 505$) и започващи глюкокортикоидна терапия ($\geq 7,5$ mg дневно преднизон или негов еквивалент < 3 месеца преди включване в проучването; $n = 290$). Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават или денозумаб 60 mg подкожно веднъж на всеки 6 месеца, или перорален ризедронат 5 mg веднъж дневно (активна контрола) за 2 години. Пациентите получават ежедневно добавки с калций (най-малко 1 000 mg) и витамин D (най-малко 800 IU).

Ефект върху костната минерална плътност (BMD)

В подпопулацията, продължаваща глюкокортикоидна терапия, денозумаб показва по-голямо увеличение на BMD на лумбалните прешлени, в сравнение с ризедронат на 1 година (денозумаб 3,6%, ризедронат 2,0%; $p < 0,001$) и на 2 години (денозумаб 4,5%, ризедронат 2,2%; $p < 0,001$). В подпопулацията, започваща глюкокортикоидна терапия, денозумаб показва по-голямо увеличение на BMD на лумбалните прешлени, в сравнение с ризедронат на 1 година (денозумаб 3,1%, ризедронат 0,8%; $p < 0,001$) и на 2 години (денозумаб 4,6%, ризедронат 1,5%; $p < 0,001$).

Освен това, денозумаб показва значително по-голямо средно процентно увеличение на BMD от изходните стойности, в сравнение с ризедронат, на тазобедрената става, шийката на фемура и трохантера на бедрената кост.

Проучването не е с мощност за демонстриране на разлика при фрактурите. На 1 година честотата на нова рентгенографска фрактура на прешлените сред участниците е 2,7% (денозумаб) спрямо 3,2% (ризедронат). При участниците честотата на невертебрална фрактура е 4,3% (денозумаб) спрямо 2,5% (ризедронат). На 2 години съответните стойности са 4,1% спрямо 5,8% за нови рентгенографски вертебрални фрактури и 5,3% спрямо 3,8% за невертебрални фрактури. Повечето от фрактурите се наблюдават в подпопулацията, продължаваща с глюкокортикоидна терапия.

Педиатрична популация

Проведено е проучване с едно рамо фаза III за оценка на ефикасността, безопасността и фармакокинетиката при деца с *osteogenesis imperfecta* на възраст от 2 до 17 години, 52,3% от мъжки пол, 88,2% от бялата раса. Общо 153 участници първоначално получават подкожно (s.c.) денозумаб 1 mg/kg до максимум от 60 mg, на всеки 6 месеца за 36 месеца. Шестдесет участници преминават на прилагане на всеки 3 месеца.

На месец 12 при прилагане на всеки 3 месеца, промяна в средните стойности по метода на най-малките квадрати (LS) (стандартна грешка, SE) спрямо изходното ниво на BMD Z-скорове за лумбалния сегмент на гръбначния стълб е 1,01 (0,12).

Най-честите нежелани събития, съобщени по време на прилагане на всеки 6 месеца, са артралгия (45,8%), болка в крайник (37,9%), болка в гърба (32,7%) и хиперкалциурия (32,0%). Хиперкалциемия се съобщава по време на прилагане на всеки 6 месеца (19%) и всеки 3 месеца (36,7%). Сериозни нежелани събития на хиперкалциемия (13,3%) се съобщават по време на прилагане на всеки 3 месеца.

В продължение на проучването (N = 75) сериозни нежелани събития на хиперкалциемия (18,5%) са наблюдавани по време на прилагане на всеки 3 месеца.

Проучванията са прекратени преждевременно поради възникване на животозастрашаващи събития и хоспитализации, дължащи се на хиперкалциемия (вж. точка 4.2).

В едно многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелногрупово проучване, проведено при 24 педиатрични пациенти с глюкокортикоид-индуцирана остеопороза на възраст от 5 до 17 години, оценяващо промяната от изходното ниво на BMD Z-скора за лумбалния сегмент на гръбначния стълб, безопасността и ефикасността не са установени и следователно денозумаб не трябва да се използва за това показание.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с денозумаб във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на загуба на костно вещество, свързано с аблативна терапия с полови хормони, и в подгрупи на педиатричната популация на възраст под 2 години за лечение на остеопороза. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение на доза 1,0 mg/kg, която съответства на одобрената доза 60 mg, експозицията на базата на AUC е 78%, в сравнение с интравенозно приложение при същото дозово ниво. При подкожно приложение на 60 mg, максимални серумни концентрации на денозумаб (C_{max}) 6 µg/ml (граници 1-17 µg/ml) се достигат за 10 дни (граници 2-28 дни).

Биотрансформация

Като естествен имуноглобулин, денозумаб съдържа само аминокиселини и въглехидрати и е малко вероятно да бъде елиминиран чрез чернодробен метаболизъм. Очаква се неговият метаболизъм и елиминиране да следват пътищата на клирънс на имуноглобулините, водещи до разграждане до малки пептиди и отделни аминокиселини.

Елиминиране

След C_{max} , серумните нива намаляват с полуживот 26 дни (граници 6-52 дни), за период от 3 месеца (граници 1,5-4,5 месеца). При петдесет и три процента (53%) от пациентите, 6 месеца след последната доза, няма измерими количества денозумаб.

При многократно подкожно прилагане на 60 mg веднъж на всеки 6 месеца, не се наблюдава кумулиране или промяна във фармакокинетиката на денозумаб във времето. Фармакокинетиката на денозумаб не се повлиява от образуването на свързващи антитела с денозумаб и е сходна при мъже и жени. Възрастта (28-87 години), расата и стадия на заболяването (ниска костна маса или остеопороза, карцином на простатата или на млечната жлеза) не показват значимо въздействие върху фармакокинетиката на денозумаб.

Наблюдава се тенденция за връзка между по-високото телесно тегло и по-ниската експозиция, базирана на AUC и C_{max} . Тази тенденция обаче, не е отчетена като клинично значима, тъй като фармакодинамичните ефекти, базирани на маркерите за костен обмен и увеличението на BMD, са постоянни в широки граници на телесното тегло.

Линейност/нелинейност

В проучвания за определяне на дозата, денозумаб показва нелинейна, дозозависима фармакокинетика, с по-нисък клирънс при по-високи дози или концентрации, но приблизително пропорционално на дозата повишаване на експозицията при дози от 60 mg и по-високи.

Бъбречно увреждане

При проучване с 55 пациенти с различна степен на бъбречна функция, включително и пациенти на диализа, степента на бъбречно увреждане не повлиява фармакокинетиката на денозумаб.

Чернодробно увреждане

Не е провеждано конкретно проучване при пациенти с чернодробно увреждане. Като цяло моноклоналните антитела не се елиминират посредством чернодробен метаболизъм. Не се очаква фармакокинетиката на денозумаб да бъде повлияна от чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

ZADENVI не трябва да се използва при педиатрични популации (вж. точки 4.2 и 5.1).

В проучване фаза III при педиатрични пациенти с *osteogenesis imperfecta* (N = 153) максималните серумни концентрации на денозумаб са наблюдавани на ден 10 в рамките на всички възрастови групи. При прилагане на всеки 3 месеца и на всеки 6 месеца се наблюдава, че средните най-ниски концентрации на денозумаб в серума са по-високи при деца на възраст от 11 до 17 години, а децата на възраст от 2 до 6 години са с най-ниските средни най-ниски концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане при дългоопашати макаци, дози денозумаб, водещи до 100-150 пъти по-голяма системна експозиция от препоръчителната доза при хора, нямат ефект върху сърдечно-съдовата физиология, фертилитета при мъжките или женските и не показват специфична токсичност за таргетни органи.

Стандартните тестове за изследване на генотоксичния потенциал на денозумаб не са провеждани, тъй като такива тестове не са приложими при тази молекула. Все пак, поради естеството му е малко вероятно денозумаб да има някакъв потенциал за генотоксичност.

Канцерогенният потенциал на денозумаб не е оценяван при дългосрочни проучвания при животни.

При предклинични проучвания, проведени при knockout мишки без RANK или RANKL, е наблюдавано нарушение на образуването на лимфни възли във фетуса. Наблюдавана е също липса на лактация, в резултат на потискане на съзряването на млечната жлеза (лобуло-алвеоларното развитие на жлезата по време на бременността) при knockout мишки без RANK или RANKL.

При проучване при дългоопашати макаци, на които е приложен денозумаб по време на периода, еквивалентен на първия триместър на бременността, при AUC експозиции до 99 пъти по-високи от дозата при хора (60 mg на всеки 6 месеца), няма данни за увреждане на майката или фетуса. Феталните лимфни възли не са изследвани при това проучване.

При друго проучване при дългоопашати макаци, на които е приложен денозумаб по време на бременност при AUC експозиции, 119 пъти по-високи от дозата при хора (60 mg на всеки 6

месеца), е имало повишаване на мъртвите раждания и постнаталната смъртност; нарушен костен растеж, водещ до намалена здравина на костите, понижена хематопоеза и неправилно поддръждане на зъбите; липса на периферни лимфни възли и забавен неонатален растеж. Не е установено ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции по отношение на репродукцията. Шест месеца след раждането, промените свързани с костите са показали обратно развитие и не е наблюдаван ефект върху поникването на зъбите. Ефектите върху лимфните възли и неправилното поддръждане на зъбите обаче персистират и е наблюдавана минимална до умерена минерализация в много тъкани при едно животно (връзка с лечението не е установена). Няма данни за увреждане на майката преди раждането; нежелани ефекти при майката възникват нечесто по време на раждането. Развитието на майчината млечна жлеза е нормално.

При предклиничните проучвания за качество на костите при маймуни на продължително лечение с денозумаб, намаляването на костния обмен се свързва с повишаване на здравината на третиране с нормална костна хистология. Калциевите нива са временно намалени, а нивата на паратиреоидния хормон са временно увеличени при маймуни с овариектомия, лекувани с денозумаб.

При мъжки мишки, генно моделирани да експресират huRANKL (knock-in мишки), които са подложени на транскортикална фрактура, денозумаб забавя отстраняването на хрущяла и ремоделирането на калуса на фрактурата, в сравнение с контроли, но биомеханичната здравина не е била засегната неблагоприятно.

Knockout мишки (вж. точка 4.6) без RANK или RANKL демонстрират намалено телесно тегло, понижен костен растеж и липса на пробив на зъби. При новородени плъхове, инхибирането на RANKL (целта на терапията с денозумаб) с високи дози остеопротегерин, свързан с Fc (OPG-Fc), се асоциира с инхибиране на костния растеж и пробива на зъбите. Тези промени са били частично обратими при този модел след прекратяване на приложението на RANKL инхибитори. Ювенилни примати, на които е прилаган денозумаб 27 и 150 пъти над клиничната експозиция (10 и 50 mg/kg на доза), имат нарушение в растежните плочки. Поради това, лечението с денозумаб може да наруши костния растеж при деца с отворени растежни плочки и може да потисне пробива на зъбите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ледена оцетна киселина*

Натриев хидроксид (за корекция на рН)*

Сорбитол (E420)

Полисорбат 20 (E432)

Вода за инжекции

* При смесване на ледена оцетна киселина с натриев хидроксид се образува ацетатен буфер
Разтвор с рН между 5,0 – 5,5.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

След като се извади от хладилника, ZADENVI може да се съхранява на стайна температура (до 25 °C) до 30 дни в оригиналната опаковка. Трябва да се използва в рамките на този 30-дневен период.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Един ml разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба от стъкло тип I с игла от неръждаема стомана размер 29G, с глава на буталото от бромбутилова гума, с флуорополимерно покритие и с предпазител на иглата.

Опаковка с една предварително напълнена спринцовка в картонена кутия (предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

- Преди приложение, разтворът трябва да се провери. Не инжектирайте разтвора, ако съдържа частици или е мътен, или с променен цвят.
- Не разклащайте.
- За да се избегне дискомфорт на мястото на инжектиране, оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура (до 25°C) преди инжектиране и инжектирайте бавно.
- Инжектирайте цялото съдържание на предварително напълнената спринцовка.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1937/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 юни 2025.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(Н)И ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(и) за освобождаване на партидите

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

- Актуализиран ПУР трябва да се подава:
- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза-риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване/на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да осигури въвеждането на напомняща карта на пациента относно остеонекроза на челюстта.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZADENVI 60 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
денозумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 60 mg денозумаб в 1 ml разтвор (60 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Ледена оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (E420), полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Една предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБ

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1937/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ZADENVI

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА С ПРЕДПАЗИТЕЛ НА ИГЛАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ZADENVI 60 mg, инжекция
denosumab
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

Zentiva logo

ТЕКСТ НА НАПОМНЯЩАТА КАРТА (включена в опаковката)

ZADENVI 60 mg инжекция
денозумаб

s.c.

Следваща инжекция след 6 месеца:

Използвайте ZADENVI толкова дълго, колкото е предписал Вашият лекар.

Zentiva logo

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

ZADENVI 60 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка денозумаб (denosumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Вашият лекар ще Ви даде напомняща карта на пациента, съдържаща важна информация във връзка с безопасността, с която трябва да се запознаете преди и по време на лечението Ви с ZADENVI.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ZADENVI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ZADENVI
3. Как да използвате ZADENVI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ZADENVI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ZADENVI и за какво се използва

Какво представлява ZADENVI и как действа

ZADENVI съдържа денозумаб, белтък (моноклонално антитяло), който се намесва в действието на друг белтък, за да лекува загубата на костно вещество и остеопорозата. Лечението с денозумаб прави костите по-здрави и по-малко податливи на счупване.

Костта е жива тъкан и непрекъснато се възобновява. Хормонът естроген помага костите да са здрави. След менопаузата, нивата на естроген падат, в резултат на което костите може да станат слаби и чупливи. Това впоследствие може да доведе до заболяване, наречено остеопороза. Остеопороза може да се появи и при мъжете поради редица причини, включително остаряване и/или ниско ниво на мъжкия хормон тестостерон. Тя може да се появи и при пациенти, получаващи глюкокортикоиди. Много пациенти с остеопороза нямат симптоми, но въпреки това са подложени на риск от счупване на костите, особено на гръбнака, тазобедрените кости и китките.

Хирургични операции или лекарства, които спират продукцията на естроген или тестостерон, използвани за лечение на пациенти с рак на гърдата или рак на простатата, също могат да доведат до загуба на костно вещество. Костите стават по-слаби и се чупят по-лесно.

За какво се използва ZADENVI

ZADENVI се използва за лечение на:

- остеопороза при жени след менопауза (постменопаузална) и мъже, които имат повишен риск от фрактура (счупване на костите), намалявайки риска от гръбначни и негръбначни фрактури и фрактури на тазобедрените кости.

- загуба на костно вещество в резултат на намаление на нивото на хормон (тестостерон), причинено от операция или лечение с лекарства при пациенти с рак на простатата.
- загуба на костно вещество в резултат на продължително лечение с глюкокортикоиди при пациенти с повишен риск от фрактура.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ZADENVI

Не използвайте ZADENVI

- ако имате ниски нива на калций в кръвта (хипокалциемия).
- ако сте алергични към денозумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате ZADENVI.

Докато сте на лечение с ZADENVI, може да се появи кожна инфекция със симптоми като подути, зачервена област от кожата, най-често в долната част на крака, която чувствате гореща и болезнена (целулит), и може да е придружена от симптоми на повишена температура. Моля, съобщете на Вашия лекар незабавно, ако развиете някои от тези симптоми.

Трябва да приемате добавки с калций и витамин D, докато сте на лечение с ZADENVI. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

Вие може да имате ниски нива на калций в кръвта, докато получавате ZADENVI. Моля кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някои от следните симптоми: спазми, потрепвания или крампи на мускулите, и/или изтръпване или мравучкане на пръстите на ръцете, краката или около устата, и/или гърчове, обърканост или усетите, че може да загубите съзнание.

Рядко се съобщава за тежки случаи на ниски нива на калций в кръвта, водещи до хоспитализация, и дори животозастрашаващи реакции. Поради това нивата на калций в кръвта Ви ще бъдат проверявани (чрез кръвно изследване) преди всяка доза, а при пациенти с предразположение към хипокалциемия - в рамките на две седмици след началната доза.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали тежки проблеми с бъбреците, бъбречна недостатъчност или се нуждаете от диализа, или приемате лекарства, наречени глюкокортикоиди (като преднизолон или дексаметазон), които могат да увеличат риска от спадане на нивата на калций в кръвта, ако не приемате добавки с калций.

Проблеми с устата, зъбите или челюстта

Нежелана реакция, наречена остеонекроза на челюстта (ОНЧ) (костно увреждане на челюстта) се съобщава рядко (може да засегне до 1 на 1 000 души), при пациенти, получаващи денозумаб за остеопороза. Рискът от ОНЧ се увеличава при пациенти, лекувани продължително време (може да засегне до 1 на 200 души, ако се лекуват в продължение на 10 години). ОНЧ може да се появи и след спиране на лечението. Важно е да се направи опит за предотвратяване развитието на ОНЧ, тъй като това може да е болезнено състояние, което може да се окаже трудно за лечение. За да се намали рискът от развитие на ОНЧ, вземете следните предпазни мерки:

Преди да започнете лечението, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра (медицински специалист), ако:

- имате някакви проблеми с устата или зъбите, като лошо стоматологично здраве, заболяване на венците или планирано изваждане на зъб.
- не получавате редовни стоматологични грижи или не сте имали стоматологичен преглед от дълго време.
- сте пушач (тъй като това може да увеличи риска от проблеми със зъбите).
- сте били лекувани преди това с бифосфонат (използван за лечение или предотвратяване

- на костни нарушения).
- сте приемали лекарства, наречени кортикостероиди (като преднизолон или дексаметазон).
- имате рак.

Вашият лекар може да поиска от Вас да се подложите на стоматологичен преглед, преди да започнете лечение с ZADENVI.

Докато се лекувате, трябва да поддържате добра устна хигиена и да се подлагате на редовни стоматологични прегледи. Ако носите протези, трябва да сте сигурни, че те прилягат правилно. Ако сте подложени на стоматологично лечение или Ви предстои стоматологична операция (напр. изваждане на зъб), информирайте Вашия лекар за Вашето стоматологично лечение и уведомете зъболекаря си, че се лекувате с ZADENVI.

Свържете се с Вашия лекар и зъболекар незабавно, ако имате проблеми с устата или зъбите, например разклатени зъби, болка или оток, или незаздравяващи язви или секреция, тъй като това може да са признаци на ОНЧ.

Необичайни фрактури на бедрената кост

При някои хора могат да се появят необичайни фрактури на бедрената кост, докато се лекуват с денозумаб. Свържете се с Вашия лекар, ако получите нова или необичайна болка в тазобедрената става, слабините или бедрото.

Деца и юноши

ZADENVI не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и ZADENVI

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Особено важно е да кажете на Вашия лекар, ако се лекувате с друго лекарство, съдържащо денозумаб.

Не трябва да приемате ZADENVI заедно с друго лекарство, съдържащо денозумаб.

Бременност и кърмене

ZADENVI не е изпитван при бременни жени. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Не се препоръчва употребата на ZADENVI, ако сте бременна. Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция, докато се лекуват с ZADENVI и за най-малко 5 месеца след спиране на лечението с ZADENVI.

Ако забременеете по време на лечение с ZADENVI или по-малко от 5 месеца след спиране на лечението с ZADENVI, моля уведомете Вашия лекар.

Не е известно дали ZADENVI се отделя в кърмата. Важно е да информирате Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да преустановите кърменето или да прекъснете приложението на ZADENVI, като вземе предвид ползата от кърменето за бебето и ползата от ZADENVI за майката.

Ако кърмите по време на лечение с ZADENVI, моля уведомете Вашия лекар.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

ZADENVI не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

ZADENVI съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 46 mg сорбитол (E420) във всеки ml разтвор.

ZADENVI съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 60 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

ZADENVI съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа 0,1 mg полисорбат 20 (E432) във всяка спринцовка, които са еквивалентни на 0,1 mg/1 ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате ZADENVI

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза е една предварително напълнена спринцовка от 60 mg, приложена веднъж на всеки 6 месеца, като единична инжекция под кожата (подкожна инжекция). Най-подходящите места за инжектиране са горната част на бедрото и корема. Човекът, който се грижи за Вас, може да използва също външната част на мишницата Ви. Моля, попитайте Вашия лекар за датата на следващата инжекция. Всяка опаковка ZADENVI съдържа напомняща карта, която може да бъде извадена от картонената кутия и да се използва за записване на датата на следващата инжекция.

Освен това ще трябва да приемате добавки с калций и витамин D, докато сте на лечение с ZADENVI. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

Вашият лекар може да реши, че е най-добре Вие или човекът, който се грижи за Вас, да инжектирате ZADENVI. Вашият лекар или медицински специалист ще покажат на Вас или на човека, грижещ се за Вас, как да използвате ZADENVI. Моля, прочетете раздела в края на тази листовка за указанията относно това как да инжектирате ZADENVI.

Да не се разклаща.

Преди приложение разтворът трябва да се провери. Не инжектирайте разтвора, ако съдържа частици или е мътен, или с променен цвят.

Ако сте пропуснали да използвате ZADENVI

Ако е пропусната доза ZADENVI, инжекцията трябва да бъде приложена колкото е възможно по-скоро. След това инжекциите трябва да бъдат планирани на всеки 6 месеца от датата на последната инжекция.

Ако сте спрели употребата на ZADENVI

За да има най-голяма полза от Вашето лечение за намаляване на риска от счупвания, важно е да използвате ZADENVI толкова дълго, колкото е предписал Вашият лекар. Не спирайте Вашето лечение, без да се свържете с Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нечесто, пациентите получаващи ZADENVI, могат да развият кожни инфекции (предимно целулит). **Моля, информирайте незабавно Вашия лекар**, ако развиете някой от тези симптоми, докато сте на лечение с ZADENVI: подута, зачервена област от кожата, най-често в

долната част на крака, която чувствате гореща и болезнена (целулит) и с възможни симптоми на повишена температура.

Рядко, пациентите, получаващи ZADENVI, могат да развият болка в устата и/или челюстта, подуване или незаздравяващи язви в устата или челюстта, секреция, скованост или чувство на тежест в челюстта, или разклащане на зъб. Това може да са признаци на увреждане на челюстната кост (остеонекроза). **Трябва да кажете на Вашия лекар и зъболекар незабавно**, ако получите такива симптоми, докато се лекувате с ZADENVI или след спиране на лечението.

Рядко, пациентите, получаващи ZADENVI, може да имат ниски нива на калций в кръвта (хипокалциемия); тежките случаи на ниски нива на калций могат да доведат до хоспитализация и може да са дори животозастрашаващи. Симптомите включват спазми, потрепвания или крампи на мускулите, и/или скованост или изтръпване на пръстите на ръцете, пръстите на краката или около устата и/или гърчове, объркване или загуба на съзнание. Ако някое от изброените се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар незабавно**. Ниските нива на калций в кръвта може да доведат до промяна в сърдечния ритъм, наречена удължаване на QT-интервала, което се вижда на електрокардиограма (ЕКГ).

Рядко могат да се появят необичайни фрактури на бедрената кост при пациенти, получаващи ZADENVI. **Свържете се с Вашия лекар**, ако получите нова или необичайна болка в тазобедрената става, слабините или бедрото, тъй като това може да е ранен признак на възможна фрактура на бедрената кост.

Рядко се наблюдават алергични реакции при пациенти, получаващи ZADENVI. Симптомите включват подуване на лицето, устните, езика, гърлото или други части на тялото; обрив, сърбеж или уртики по кожата (копривна треска), хрипове или затруднено дишане. **Трябва да кажете на Вашия лекар**, ако получите някои от тези симптоми, докато се лекувате с ZADENVI.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- болка в костите, ставите и/или мускулите, която понякога е силна,
- болка в ръцете или краката (болка в крайниците).

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- болезнено уриниране, често уриниране, кръв в урината, невъзможност за задържане на урината,
- инфекция на горните дихателни пътища,
- болка, мравучкане или изтръпване, което се разпространява надолу по крака (ишиас),
- запек,
- коремен дискомфорт,
- обрив,
- кожно заболяване със сърбеж, зачервяване и/или сухота (екзема),
- косопад (алопеция).

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- повишена температура, повръщане и коремна болка или дискомфорт (дивертикулит),
- инфекция на ухото,
- обрив, който може да се появи по кожата, или язви в устата (лихеноидни лекарствени реакции).

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- алергична реакция, която може да увреди кръвоносните съдове предимно в кожата (напр. лилави или кафеникаво-червени петна, уртикария по кожата или кожни язви) (хиперсензитивен васкулит).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- говорете с Вашия лекар, ако имате болка в ухото, секрет от ухото и/или инфекция на ухото. Това може да са признаци за увреждане на костта в ухото.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ZADENVI

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP” и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Предварително напълнената спринцовка може да бъде оставена извън хладилника за достигане стайна температура (до 25°C) преди инжектиране. Това ще направи инжектирането по-малко неприятно. След като спринцовката е оставена да достигне стайна температура (до 25°C), тя трябва да се използва в рамките на 30 дни.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ZADENVI

- Активно вещество: денозумаб. Всяка предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 60 mg денозумаб (60 mg/ml).
- Други съставки: ледена оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (E420), полисорбат 20 (E432) и вода за инжекции.

Как изглежда ZADENVI и какво съдържа опаковката

ZADENVI е безцветен до жълтеникав инжекционен разтвор в готова за употреба предварително напълнена спринцовка.

Всяка опаковка съдържа една предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата.

Притежател на разрешението за употреба

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Чешка република

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

France

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

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu/>

Указания за употреба

Прочетете тези указания, преди да започнете да използвате ZADENVI предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата, и всеки път, когато получите нова опаковка. Тя може да съдържа нова информация. Трябва също да говорите с Вашия медицински специалист за Вашето заболяване или Вашето лечение.

Запазете тези Указания за употреба, така че да можете да ги прочетете отново, ако е необходимо.

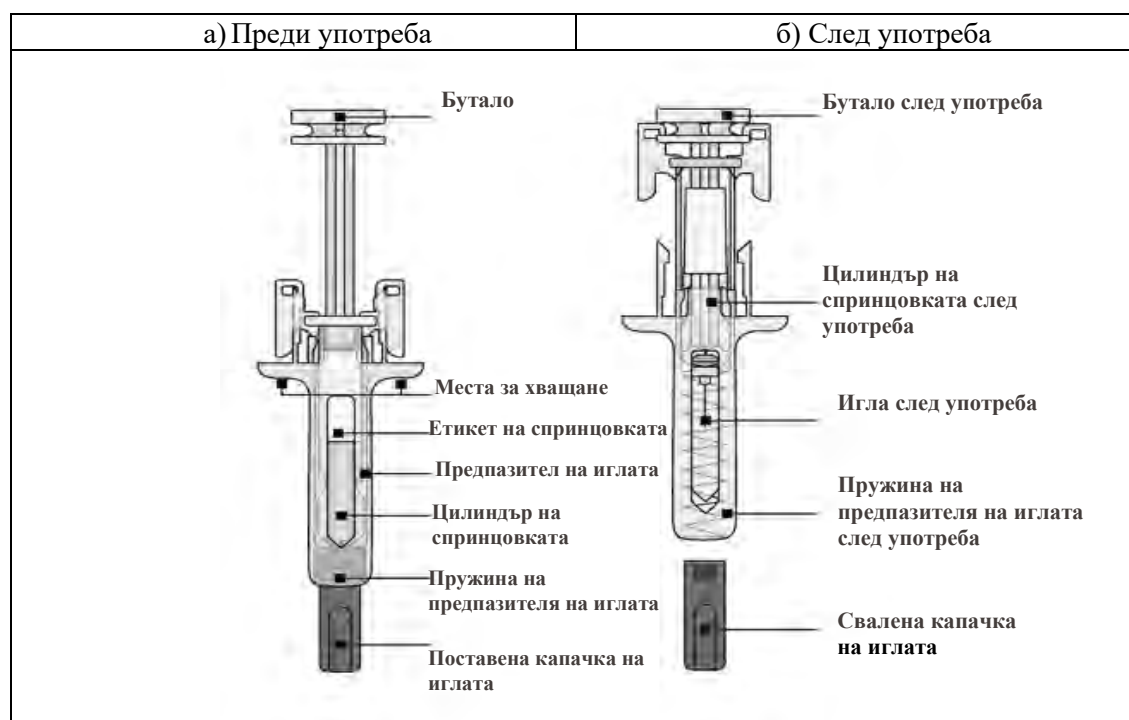
ВАЖНА ИНФОРМАЦИЯ

Важна информация, която трябва да знаете преди инжектиране на ZADENVI:

- Важно е да не се опитвате да си поставяте сами инжекцията, ако не сте били обучени за правилния начин за инжектиране на ZADENVI от Вашия лекар или медицински специалист.
- ZADENVI се прилага само като подкожна инжекция (инжектира се директно под кожата).
- **Не** отваряйте кутията, докато не сте готови да използвате това лекарство.
- **Не** сваляйте капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка, докато не сте готови да инжектирате.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпусната върху твърда повърхност. Използвайте нова предварително напълнена спринцовка и се обадете на Вашия лекар или медицински специалист.
- **Не** се опитвайте да активирате предварително напълнената спринцовка преди инжектиране.
- **Не** се опитвайте да свалите предпазителя на иглата от предварително напълнената спринцовка.

Обадете се на Вашия лекар или медицински специалист, ако Вие или лицето, което полага грижи за Вас, имате някакви въпроси относно правилния начин за инжектиране на ZADENVI.

Фигура 1 показва как изглежда предварително напълнената спринцовка с предпазител на иглата преди (а) и след (б) употреба.



Фигура 1

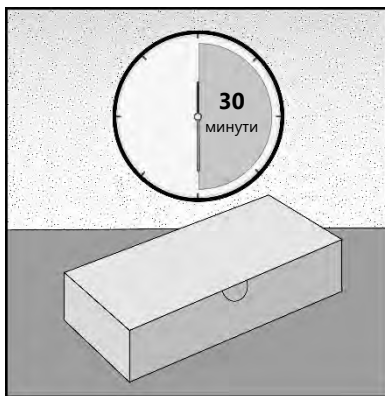
1. Пригответе се да инжектирате ZADENVI

Съберете необходимите Ви консумативи

- Върху чиста, добре осветена работна повърхност съберете всички необходими консумативи за Вашата инжекция:
 - Опаковка с предварително напълнената спринцовка ZADENVI
 - Тампони, напоени със спирт
 - Памучен тампон или марля
 - Лейкопласт
 - Контейнер за остри предмети

Оставете да се затопли до стайна температура

- За да намалите дискомфорта при инжектиране, оставете предварително напълнената спринцовка на стайна температура за около 30 минути преди инжектиране (**Фигура А**).
 - **Не** се опитвайте да затопляте спринцовката с помощта на източник на топлина като гореща вода или микровълнова фурна.
 - **Не** оставяйте предварително напълнената спринцовка изложена на пряка слънчева светлина.
 - **Не** разклащайте предварително напълнената спринцовка.
 - **Съхранявайте предварително напълнената спринцовка на място, недостъпно за деца.**



Фигура А

Измийте ръцете си

- Измийте старателно ръцете си със сапун и вода (**Фигура Б**).

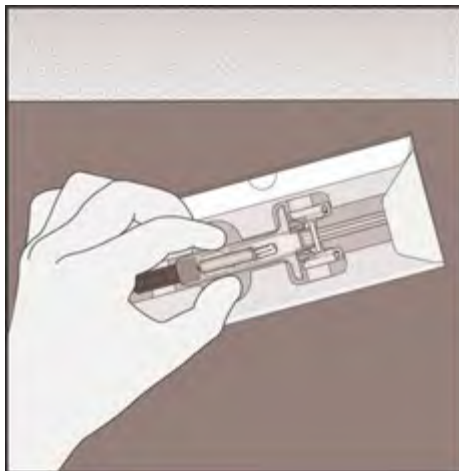


Фигура Б

Извадете предварително напълнената спринцовка от картонената опаковка

- Отворете картонената опаковка.
- Хванете цилиндъра на предварително напълнената спринцовка (**Фигура В**).

- Извадете спринцовката от картонената опаковка.
 - Поставете спринцовката върху чиста и равна работна повърхност.
- От съображения за безопасност:
- **Не** хващайте буталото.
 - **Не** хващайте капачката на иглата.



Фигура В

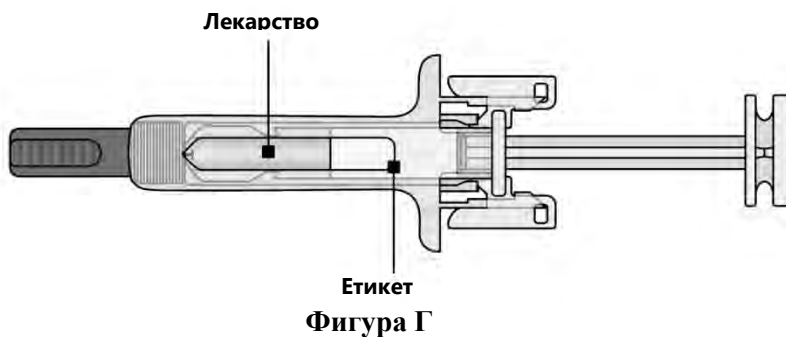
Проверете лекарството и предварително напълнената спринцовка

- Проверете дали името на продукта „ZADENVI“ е отпечатано върху етикета (**Фигура Г**).
- Проверете срока на годност, отпечатан върху етикета (**Фигура Г**).
- Проверете дали лекарството представлява бистър, безцветен или бледожълт разтвор (**Фигура Г**).
- Проверете предварително напълнената спринцовка за евентуални дефекти.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако:

- Лекарството е мътно или съдържа видими частици.
- Някоя част изглежда пукната или счупена.
- Капачката на иглата липсва или не е здраво прикрепена.
- Изтекъл е последният ден от посочения месец на срока на годност, отпечатан върху етикета.

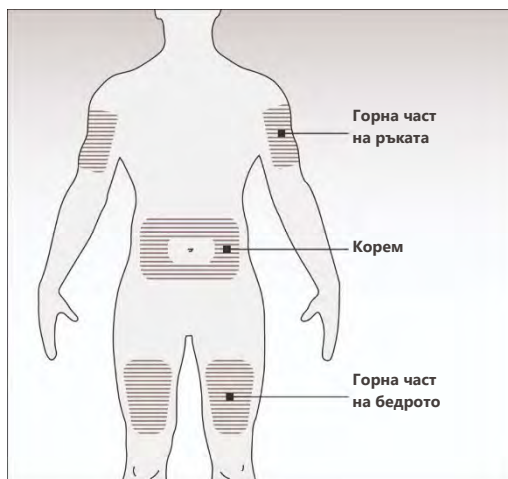
При всички тези случаи се обадете на Вашия лекар или медицински специалист.



2. Пригответе се

Подгответе мястото на инжектиране

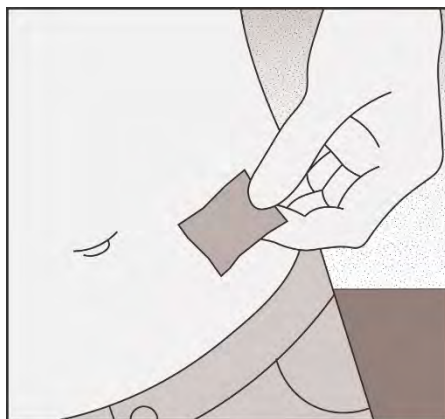
- Изберете място на инжектиране (**Фигура Д**):
Може да използвате:
 - Горната част на бедрото.
 - Корема, с изключение на областта от 5 см около пъпа.
 - Външната страна на горната част на ръката (само ако някой друг Ви поставя инжекцията).
- **Не** инжектирайте в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или твърда. Избягвайте да инжектирате в области с белези или стрии.



Фигура Д

Почистете мястото на инжектиране

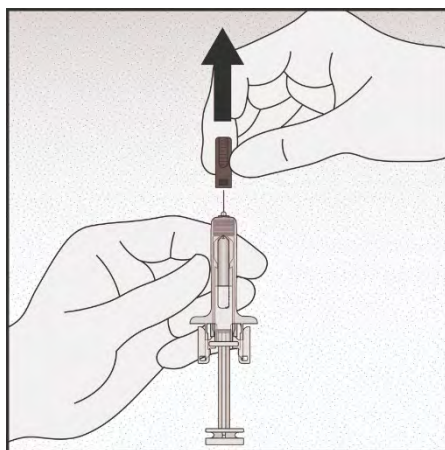
- Почистете мястото на инжектиране с тампон със спирт (**Фигура Д**).
- Оставете кожата да изсъхне.
- **Не** докосвайте мястото на инжектиране преди поставяне на инжекцията.



Фигура Е

Свалете капачката на иглата

- Внимателно издърпайте капачката на иглата без да я огъвате и далеч от тялото си (**Фигура Е**).
- Изхвърлете капачката на иглата.
- **Не** се опитвайте отново да поставите капачката на иглата.

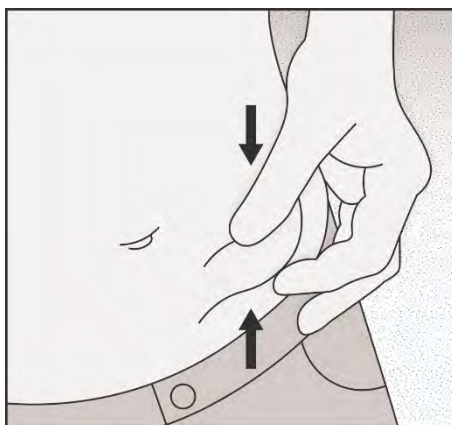


Фигура Ж

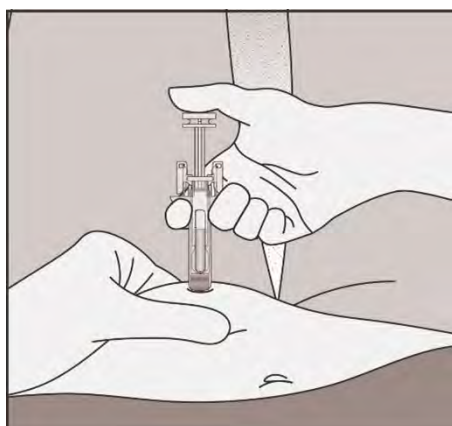
3. Инжектирайте ZADENVI

Въведете иглата

- Захванете кожата на мястото на инжектиране, за да създадете устойчива повърхност (Фигура З).
- **Не** докосвайте почистената област от кожата.
Бележка: Важно е да продължавате да стискате кожата, докато инжектирате.
- Въведете иглата под ъгъл 45 до 90 градуса в захванатата кожа (Фигура И).



Фигура З

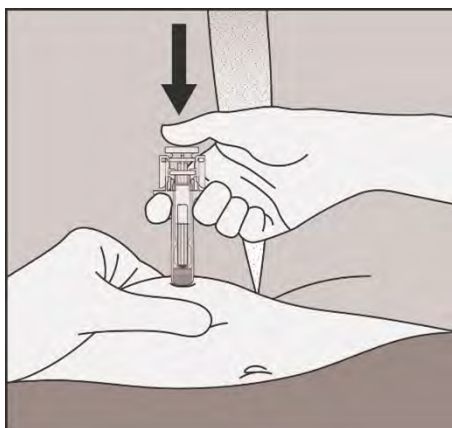


Фигура И

Инжектирайте ZADENVI

- Бавно натиснете буталото докрай, докато се инжектира цялата течност и спринцовката се изпразни (Фигура Й).

Бележка: Буталото трябва да се натисне докрай, за да сте сигурни, че е инжектирана пълната доза и предпазителят на иглата ще се активира.



Фигура Й

Отпуснете палеца си

- Отпуснете палеца си от буталото и оставете предпазителя на иглата да покрие иглата (**Фигура К**).
- След това извадете спринцовката от кожата (**Фигура Л**).
- Пуснете захванатата кожа.

Обадете се незабавно на Вашия лекар или медицински специалист, ако:

- Не сте инжектирали цялата доза или
- Предпазителят на иглата не се активира след инжектиране.



Фигура К

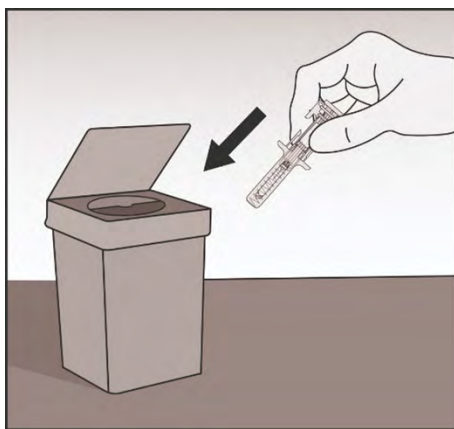


Фигура Л

4. Изхвърлете ZADENVI

Изхвърлете спринцовката

- Изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка и останалите консумативи в контейнер за остри предмети (**Фигура М**).
Бележка: Лекарствата трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Попитайте Вашия лекар или медицински специалист как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.
- **Не** поставяйте обратно капачката на иглата на използваните спринцовки.
- **Не** използвайте повторно предварително напълнената спринцовка, дори и да не е било инжектирано цялото количество лекарство.
- **Не** рециклирайте предварително напълнените спринцовки и не ги изхвърляйте в контейнера за домашни отпадъци.
- **Съхранявайте спринцовката и контейнера за остри предмети на място, недостъпно за деца.**



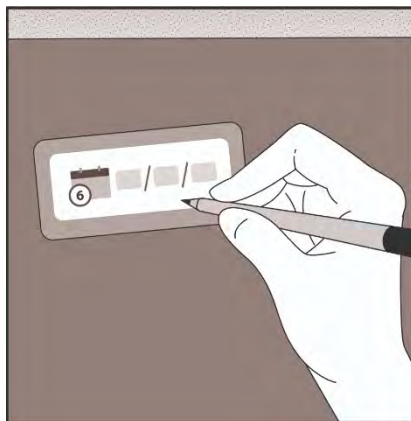
Фигура М

Огледайте мястото на инжектиране

- Ако има кръв, притиснете памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране.
- **Не** разтърквайте мястото на инжектиране. Ако е необходимо, поставете лепенка.

Запишете датата на следващата инжекция

- Запишете датата на следващата Ви инжекция върху напомнящата карта, включена в опаковката (**Фигура Н**).



Фигура Н