

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- ▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enfraxy 60 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 60 mg δενοσουμάμπη (denosumab) σε 1 ml διαλύματος (60 mg/ml).

Η δενοσουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2 που παράγεται σε κυτταρική σειρά θηλαστικού (κύτταρα ωοθήκης κινέζικου κρικητού) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Το φάρμακο αυτό περιέχει 47 mg σορβιτόλης σε κάθε ml διαλύματος. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ανοιχτοκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άνδρες με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες το Enfraxy μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο σπονδυλικών, μη σπονδυλικών και καταγμάτων του ισχίου.

Θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με ορμονικό αποκλεισμό σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων (βλ. παράγραφο 5.1). Σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό, το Enfraxy μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων.

Θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με μακροχρόνια συστηματική αγωγή με γλυκοκορτικοειδή σε ενήλικες ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 60 mg δενοσουμάμπη χορηγούμενη ως εφάπαξ υποδόρια ένεση μια φορά κάθε 6 μήνες στο μηρό, την κοιλιακή χώρα ή το άνω τμήμα του βραχίονα.

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D (βλ. παράγραφο 4.4).

Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Enfraxy θα πρέπει να δίνονται το φύλλο οδηγιών χρήσης και η κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

Η βέλτιστη συνολική διάρκεια της αντιαπορροφητικής αγωγής για την οστεοπόρωση (συμπεριλαμβανομένων τόσο της δενοσουμάμπης όσο και των διφωσφονικών) δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ανάγκη συνεχούς θεραπείας θα πρέπει να επαναξιολογείται περιοδικά με βάση τα οφέλη και τους δυνητικούς κινδύνους της δενοσουμάμπης μεμονωμένα ανά ασθενή, ιδίως μετά από 5 ή περισσότερα χρόνια χρήσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4 για συστάσεις σχετικά με την παρακολούθηση του ασβεστίου).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με μακροχρόνια συστηματική αγωγή με γλυκοκορτικοειδή και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR < 30 ml/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δενοσουμάμπης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Enfraxy δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας < 18 ετών λόγω ανησυχιών όσον αφορά την ασφάλεια για σοβαρή υπερασβεστιαμία και πιθανή αναστολή της ανάπτυξης των οστών και έλλειψη ανατολής δοντιών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3). Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας 2 έως 17 ετών περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Για υποδόρια χρήση.

Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται από ένα άτομο που έχει εκπαιδευτεί επαρκώς σε τεχνικές ένεσης. Οι οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης παρέχονται στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D

Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική σε όλους τους ασθενείς.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπασβεστιαίμια

Είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται οι ασθενείς σε κίνδυνο να εμφανίσουν υπασβεστιαίμια. Η υπασβεστιαίμια πρέπει να διορθώνεται με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D πριν από την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται η κλινική παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου πριν από τη λήψη κάθε δόσης και στους ασθενείς με προδιάθεση για υπασβεστιαίμια εντός δύο εβδομάδων, μετά τη λήψη της αρχικής δόσης. Θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα του ασβεστίου σε περίπτωση που οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει κάποιο πιθανό σύμπτωμα υπασβεστιαίμιας κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8 για τα συμπτώματα). Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να αναφέρουν συμπτώματα ενδεικτικά της υπασβεστιαίμιας.

Στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχει αναφερθεί σοβαρή συμπτωματική υπασβεστιαίμια (συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων νοσηλείας, συμβάντα απειλητικά για τη ζωή, και θανατηφόρων περιστατικών). Αν και τα περισσότερα περιστατικά εμφανίστηκαν τις πρώτες εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας, έχουν εμφανισθεί και αργότερα.

Η συγχρησιμοποιούμενη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή είναι ένας πρόσθετος παράγοντας κινδύνου για υπασβεστιαίμια.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπασβεστιαίμιας. Οι κίνδυνοι εμφάνισης υπασβεστιαίμιας και συνοδών αυξήσεων της παραθορμόνης αυξάνουν με την αύξηση του βαθμού νεφρικής δυσλειτουργίας. Έχουν αναφερθεί σοβαρά και θανατηφόρα περιστατικά. Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου, βιταμίνης D και η τακτική παρακολούθηση του ασβεστίου είναι ιδιαίτερα σημαντικά σε αυτούς τους ασθενείς, βλ. παραπάνω.

Λοιμώξεις του δέρματος

Οι ασθενείς που λαμβάνουν δενοσουμάμπη μπορεί να εμφανίσουν λοιμώξεις του δέρματος (κυρίως κυτταρίτιδα) που οδηγούν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να αναζητήσουν άμεση ιατρική βοήθεια αν παρουσιάσουν σημεία ή συμπτώματα κυτταρίτιδας.

Οστεονέκρωση της γνάθου (ONΓ)

ONΓ έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν δενοσουμάμπη για οστεοπόρωση (βλ. παράγραφο 4.8).

Η έναρξη θεραπείας/νέος κύκλος θεραπείας θα πρέπει να καθυστερείται σε ασθενείς με μη επουλωμένες ανοιχτές βλάβες μαλακών ιστών του στόματος. Συνιστάται οδοντιατρικός έλεγχος με προληπτική οδοντιατρική παρέμβαση και ατομική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου πριν από τη θεραπεία με δενοσουμάμπη σε ασθενείς με συνοδούς παράγοντες κινδύνου.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν αξιολογείται ο κίνδυνος εμφάνισης ONΓ στον ασθενή:

- η αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο αναστέλλει την οστική απορρόφηση (υψηλότερος κίνδυνος για τις ουσίες με υψηλή αποτελεσματικότητα), την οδό χορήγησης (υψηλότερος κίνδυνος για την παρεντερική χορήγηση) και την αθροιστική δόση της θεραπείας για την οστική απορρόφηση.
- καρκίνος, καταστάσεις συννοσηρότητας (π.χ. αναιμία, διαταραχές της πήξης, λοιμώξεις), κάπνισμα.
- συγχρησιμοποιούμενες θεραπείες: κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπεία, αναστολείς αγγειογένεσης, ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου.
- κακή στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσο, κακώς εφαρμοσμένες οδοντοστοιχίες, προϋπάρχουσα οδοντική νόσος, επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις (π.χ. εξαγωγή οδόντων).

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να υποβάλλονται σε τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους, και να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε συμπτώματα από το στόμα όπως οδοντική κινητικότητα, πόνο ή πρήξιμο ή μη επούλωση έλκων ή εκκρίσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δανοσουμάμπη. Κατά τη διάρκεια θεραπείας, οι επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις θα πρέπει να διεξάγονται μόνο μετά από προσεκτική εξέταση και να αποφεύγονται σε μικρή χρονικά απόσταση από την χορήγηση της δανοσουμάμπης.

Το σχέδιο διαχείρισης των ασθενών που αναπτύσσουν ΟΝΓ πρέπει να καθορίζεται με στενή συνεργασία μεταξύ του θεράποντος ιατρού και του οδοντιάτρου ή του χειρουργού στόματος με εξειδίκευση σε ΟΝΓ. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας έως ότου η κατάσταση υποχωρήσει και οι συμβάλλοντες παράγοντες κινδύνου μετριαστούν, όταν αυτό είναι δυνατόν.

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου έχει αναφερθεί με τη χρήση δανοσουμάμπης. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου περιλαμβάνονται η χρήση στεροειδών και η χημειοθεραπεία, και/ή οι τοπικοί παράγοντες κινδύνου όπως κάποια λοίμωξη ή τραυματισμός. Σε ασθενείς που λαμβάνουν δανοσουμάμπη και παρουσιάζουν συμπτώματα στο αντί, όπως χρόνιες λοιμώξεις του αυτιού, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν δανοσουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού μπορούν να συμβούν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό στην υποτροchanτήρια περιοχή και σε περιοχές της διάφυσης του μηριαίου. Τα συμβάματα αυτά χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένα ακτινολογικά ευρήματα. Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με συγκεκριμένες παθήσεις συννοσηρότητας (π.χ. ανεπάρκεια βιταμίνης D, ρευματοειδή αρθρίτιδα, υποφωσφοραμία) και με τη χρήση συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. διφωσφονικά, γλυκοκορτικοειδή, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων). Τα συμβάματα αυτά έχουν επίσης παρατηρηθεί χωρίς αντιποροροφητική θεραπεία. Παρόμοια κατάγματα τα οποία έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με διφωσφονικά είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου, το αντίπλευρο μηριαίο οστόν πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν δανοσουμάμπη και που έχουν υποστεί κάταγμα της διάφυσης του μηριαίου άξονα. Η διακοπή της θεραπείας με Enfraxy σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενή, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του ισοζυγίου κινδύνου-οφέλους. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enfraxy, οι ασθενείς θα πρέπει να ευαισθητοποιούνται ώστε να αναφέρουν νέο ή μη σύνηθες πόνο στο μηρό, ισχίο ή στη βουβωνική χώρα. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τα συμπτώματα αυτά θα πρέπει να αξιολογούνται για ατελές μηριαίο κάταγμα.

Μακροπρόθεσμη αντιποροροφητική θεραπεία

Η μακροπρόθεσμη αντιποροροφητική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων τόσο της δανοσουμάμπης όσο και των διφωσφονικών) μπορεί να συμβάλει σε αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητες εκδηλώσεις, όπως οστεονέκρωση της γνάθου και άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού λόγω της σημαντικής καταστολής της οστικής ανακατασκευής (βλέπε παράγραφο 4.2).

Συγχωρηγούμενη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δανοσουμάμπη

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Enfraxy δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δανοσουμάμπη (για την πρόληψη των σκελετικών συμβαμάτων σε ενήλικες με οστικές μεταστάσεις από συμπαγείς όγκους).

Υπερασβεστιαμία σε παιδιατρικούς ασθενείς

Το Enfraxy δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 18). Έχει αναφερθεί σοβαρή υπερασβεστιαμία. Σε ορισμένα περιστατικά κλινικών δοκιμών εμφανίστηκαν επιπλοκές λόγω οξείας νεφρικής βλάβης.

Προειδοποιήσεις για τα έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει 47 mg σορβιτόλης σε κάθε ml διαλύματος. Η αθροιστική δράση συγχορηγούμενων φαρμάκων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η με την διατροφή λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 60 mg, είναι αυτόπου ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Το φάρμακο αυτό περιέχει 0,1 mg πολυσορβικό 20 σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 60 mg/ml που ισοδυναμεί με 0,1 mg/ml. Τα πολυσορβικά δύνανται να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνει το γιατρό σε περίπτωση γνωστών αλλεργιών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης, η δеноσουμάμπη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της μιδαζολάμης, η οποία μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4). Αυτό υποδεικνύει ότι η δеноσουμάμπη δεν πρέπει να μεταβάλει τη φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A4.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη συγχρόνηση δеноσουμάμπης και θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (οιστρογόνα), ωστόσο η πιθανότητα φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης θεωρείται χαμηλή.

Σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική της δеноσουμάμπης δεν επηρεάστηκαν από την προηγούμενη θεραπεία με αλενδρονάτη, βάσει των δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από μία μελέτη μετάβασης (από αλενδρονάτη σε δеноσουμάμπη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα στοιχεία σχετικά με τη χρήση της δеноσουμάμπης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Enfraxy δεν συνιστάται για χρήση σε έγκυες γυναίκες και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Οι γυναίκες πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να μη μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά τη θεραπεία με το Enfraxy. Οι όποιες επιδράσεις του Enfraxy είναι πιθανό να είναι μεγαλύτερες κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης καθώς τα μονοκλωνικά αντισώματα μεταφέρονται μέσω του πλακούντα με γραμμικό τρόπο καθώς εξελίσσεται η κύηση, με τη μεγαλύτερη ποσότητα να μεταφέρεται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δеноσουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς στους οποίους έχει ανασταλεί ο RANKL με γονιδιακή μετακίνηση (“knockout ποντικός”) έδειξαν ότι η απουσία του RANKL (ο στόχος της δеноσουμάμπης βλ. παράγραφο 5.1) κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να επηρεάσει την ωρίμανση του μαστικού αδένος οδηγώντας σε μείωση της παραγωγής γάλακτος μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με Enfraxy, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το νεογνό/βρέφος και το όφελος της θεραπείας με Enfraxy για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση της δеноσοуμάμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Enfraxy δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη δеноσοуμάμπη (που έχουν παρατηρηθεί σε πάνω από ένα ασθενή στους δέκα) είναι το μυοσκελετικό άλγος και ο πόνος στα άκρα. Όχι συχνά περιστατικά κυτταρίτιδας, σπάνια περιστατικά υπασβεστιαίμιας, υπερευαισθησίας, οστεονέκρωσης της γνάθου και άτυπων καταγμάτων του μηριαίου οστού (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 – περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που παίρνουν δеноσοуμάμπη.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Τα δεδομένα του πίνακα 1 κάτωθι περιγράφουν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν από κλινικές μελέτες φάσης II και III σε ασθενείς με οστεοπόρωση και ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό, και/ή αυθόρμητες αναφορές.

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη κατάταξη (βλ. πίνακα 1): πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας και κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με οστεοπόρωση και ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη υπό ορμονική κατάλυση

Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος
	Συχνές	Λοίμωξη ανώτερης αναπνευστικής οδού
	Όχι συχνές	Εκκολπωματίτιδα ¹
	Όχι συχνές	Κυτταρίτιδα ¹
	Όχι συχνές	Λοίμωξη του ωτός
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Υπερευαισθησία στο φάρμακο ¹
	Σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση ¹
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Σπάνιες	Υπασβεστιαίμια ¹
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ισχιαλγία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Δυσκοιλιότητα
	Συχνές	Κοιλιακή δυσφορία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
	Συχνές	Έκζεμα
	Συχνές	Αλωπεκία

	Όχι συχνές	Λειχηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα ¹
--	------------	--

Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες
	Πολύ σπάνιες	Αγγειίτιδα υπερευαισθησίας
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Σπάνιες Σπάνιες Μη γνωστής συχνότητας	Πόνος στα άκρα Μυοσκελετικό άλγος ¹ Οστεονέκρωση της γνάθου ¹ Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού ¹ Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου ²

¹ Βλ. παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

² Βλ. παράγραφο 4.4.

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων όλων των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών φάσης II και III, παρουσιάστηκε γριπώδης συνδρομή με αδρό ποσοστό επίπτωσης 1,2% για τη δеноσουμάμπη και 0,7% για το εικονικό φάρμακο. Παρότι η διαφορά αυτή εμφανίστηκε μόνο στη συγκεντρωτική ανάλυση, δεν εμφανίστηκε στη στρωματοποιημένη ανάλυση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπασβεσταιμία

Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης III σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, περίπου 0,05% των ασθενών (2 στις 4.050) παρουσίασαν μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού (κάτω από 1,88 mmol/l) μετά από τη χορήγηση δеноσουμάμπης. Δεν αναφέρθηκε μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού (κάτω από 1,88 mmol/l) σε καμία από τις δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης III σε ασθενείς υπό ορμονικό αποκλεισμό ή στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης III σε άνδρες με οστεοπόρωση.

Στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής συμπτωματικής υπασβεσταιμίας, που οδήγησαν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο, απειλητικά για τη ζωή συμβάντα, και θανατηφόρα περιστατικά κυρίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για υπασβεσταιμία που έλαβαν δеноσουμάμπη, με τα περισσότερα περιστατικά να εμφανίζονται τις πρώτες εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Παραδείγματα των κλινικών εκδηλώσεων της σοβαρής συμπτωματικής υπασβεσταιμίας έχουν συμπεριλάβει παράταση του διαστήματος QT, τετανία, επιληπτικές κρίσεις και μεταβληθείσα νοητική κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.4). Τα συμπτώματα της υπασβεσταιμίας σε κλινικές μελέτες με δеноσουμάμπη περιλάμβαναν παραισθησίες ή μυϊκή δυσκαμψία, δεσμιδώσεις, σπασμούς και μυϊκές κράμπες.

Δερματικές λοιμώξεις

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης III, η συνολική συχνότητα εμφάνισης των δερματικών λοιμώξεων ήταν παρόμοια στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και της δеноσουμάμπης: σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (εικονικό φάρμακο [1,2%, 50 στις 4.041 γυναίκες] έναντι δеноσουμάμπης [1,5%, 59 στις 4.050 γυναίκες]), σε άνδρες με οστεοπόρωση (εικονικό φάρμακο [0,8%, 1 στους 120 άνδρες] έναντι δеноσουμάμπης [0%, 0 στους 120 άνδρες]), σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό (εικονικό φάρμακο [1,7%, 14 στους 845 ασθενείς] έναντι δеноσουμάμπης [1,4%, 12 στους 860 ασθενείς]). Δερματικές λοιμώξεις που οδήγησαν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο αναφέρθηκαν στο 0,1% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση που έλαβαν εικονικό φάρμακο (3 στις 4.041) έναντι 0,4% των γυναικών που έλαβαν δеноσουμάμπη (16 στις 4.050). Αυτά τα περιστατικά ήταν κατά κύριο λόγο κυτταρίτιδα. Οι δερματικές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν ως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες στην ομάδα του εικονικού

φαρμάκου (0,6%, 5 στους 845) και την ομάδα της δενοσουμάμπης (0,6%, 5 στους 860) στις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και του προστάτη.

Οστεονέκρωση της γνάθου

ΟΝΓ αναφέρθηκε σπάνια, σε 16 ασθενείς, σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με οστεοπόρωση και σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό συμπεριλαμβανομένων συνολικά 23.148 ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεκατρία από τα περιστατικά αυτά με ΟΝΓ εμφανίστηκαν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση κατά τη διάρκεια της φάσης III μελέτης επέκτασης έπειτα από θεραπεία με δενοσουμάμπη έως και 10 έτη.

Η συχνότητα εμφάνισης της ΟΝΓ ήταν 0,04% στα 3 έτη, 0,06% στα 5 έτη και 0,44% στα 10 έτη θεραπείας με δενοσουμάμπη. Ο κίνδυνος της ΟΝΓ αυξάνεται με τη διάρκεια της έκθεσης στη δενοσουμάμπη.

Ο κίνδυνος ΟΝΓ έχει επίσης αξιολογηθεί σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης μεταξύ 76.192 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που ξεκίνησαν πρόσφατα θεραπεία με δενοσουμάμπη. Η επίπτωση της ΟΝΓ ήταν 0,32% (95% επίπεδο εμπιστοσύνης [CI]: 0,26, 0,39) μεταξύ των ασθενών που χρησιμοποιούσαν δενοσουμάμπη έως και 3 έτη και 0,51% (95% CI: 0,39, 0,65) μεταξύ των ασθενών που χρησιμοποιούσαν δενοσουμάμπη έως και 5 έτη παρακολούθησης.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Στο πρόγραμμα κλινικής μελέτης της οστεοπόρωσης, άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού έχουν σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δενοσουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

Εκκολπωματίτιδα

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης III που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λάμβαναν θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT), παρατηρήθηκε δυσαναλογία στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούσαν την εμφάνιση εκκολπωματίτιδας (1,2% με τη δενοσουμάμπη, 0% με το εικονικό φάρμακο). Η συχνότητα εμφάνισης της εκκολπωματίτιδας ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή άνδρες με οστεοπόρωση και σε γυναίκες που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης για μη μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Σχετιζόμενες με το φάρμακο αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενης με το φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων του εξανθήματος, της κνίδωσης, του οιδήματος του προσώπου, του ερυθήματος, και των αναφυλακτικών αντιδράσεων σε ασθενείς που λαμβάνουν δενοσουμάμπη.

Μυοσκελετικός πόνος

Μυοσκελετικός πόνος, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιστατικών, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν δενοσουμάμπη στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του. Σε κλινικές δοκιμές, ο μυοσκελετικός πόνος ήταν πολύ συχνός τόσο στην ομάδα της δενοσουμάμπης όσο και του εικονικού φαρμάκου. Μυοσκελετικός πόνος που να οδηγεί σε διακοπή της υπό μελέτη θεραπείας ήταν όχι συχνός.

Λειχηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα

Έχουν αναφερθεί λειχηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα (π.χ. αντιδράσεις με εικόνα ομαλού λειχήνα) σε ασθενείς στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Enfraxy δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 18). Έχει αναφερθεί σοβαρή υπερασβεσταιμία (βλ. παράγραφο 5.1). Σε ορισμένα περιστατικά κλινικών

δοκιμών εμφανίστηκαν επιπλοκές λόγω οξείας νεφρικής βλάβης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή αυτοί που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο υπασβεστιαϊσμού αν δεν λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου. Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία σε κλινικές μελέτες. Η δανοσουμάμπη έχει χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας δόσεις έως 180 mg κάθε 4 εβδομάδες (αθροιστικές δόσεις έως 1,080 mg σε διάστημα 6 μηνών) και δεν παρατηρήθηκαν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για θεραπεία παθήσεων των οστών - Άλλα φάρμακα μεδράση στην οστική δομή και την επιμετάλλωση, κωδικός ATC: M05BX04

Το Enfraxy είναι ένα βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Μηχανισμός δράσης

Η δανοσουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG2) που στοχεύει και συνδέεται με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα με το RANKL, προλαμβάνοντας την ενεργοποίηση του υποδοχέα του, του RANK, στην επιφάνεια των πρόδρομων οστεοκλαστών και των οστεοκλαστών. Η παρεμπόδιση της αλληλεπίδρασης RANKL/RANK αναστέλλει τον σχηματισμό, τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο την οστική απορρόφηση τόσο στα φλοιώδη όσο και στα σπογγώδη οστά.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η θεραπεία με δανοσουμάμπη μείωσε γρήγορα το ρυθμό οστικής ανακατασκευής που φτάνει στη χαμηλότερη τιμή στον ορό για τον δείκτη οστικής απορρόφησης τύπου 1 C-τελοπεπτίδια (CTX) (μείωση 85%) την 3η ημέρα, ενώ η εν λόγω μείωση διατηρήθηκε καθ' όλο το διάστημα μεταξύ των δόσεων. Μετά το πέρας κάθε μεσοδιαστήματος χορήγησης, η μείωση του CTX μετριάστηκε εν μέρει από τη μέγιστη μείωση του $\geq 87\%$ σε $\geq 45\%$ περίπου (εύρος 45-80%), δείχνοντας την αναστρεψιμότητα των επιδράσεων της δανοσουμάμπης στην οστική ανακατασκευή που σημειώνεται με τη μείωση των επιπέδων του στον ορό. Αυτές οι επιδράσεις διατηρήθηκαν όσο συνεχιζόταν η θεραπεία. Οι δείκτες οστικής εναλλαγής έφτασαν σε γενικές γραμμές στα επίπεδα πριν από τη θεραπεία σε διάστημα 9 μηνών μετά την τελευταία δόση. Κατά την επαναχορήγηση, η μείωση του CTX από τη δανοσουμάμπη ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με δανοσουμάμπη για πρώτη φορά.

Ανοσογονικότητα

Δεν έχουν παρατηρηθεί αντισώματα κατά του denosumab για το denosumab. Η χρήση μιας ευαίσθητης ανοσοδοκιμασίας < 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μπορεί να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια της denosumab για έως και 5 χρόνια, θετικοί σε μη εξουδετερωτικά δεσμευτικά αντισώματα χωρίς ενδείξεις αλλαγμένης θεραπείας. Δεν υπάρχει εμφανής συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με τη φαρμακοκινητική, την τοξικότητα ή την κλινική ανταπόκριση. ή έχει παρατηρηθεί ανεπιθύμητη ενέργεια.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δеноσουμάμπης χορηγούμενης μια φορά κάθε 6 μήνες για 3 έτη διερευνήθηκε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (7.808 γυναίκες ηλικίας 60-91 ετών, από τις οποίες 23,6% είχαν κύρια κατάγματα της σπονδυλικής στήλης) με T-score BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ή του ολικού ισχίου κατά την έναρξη της αγωγής μεταξύ -2,5 και -4,0 και μέση απόλυτη 10ετή πιθανότητα καταγμάτων 18,60% (δεκατημόρια: 7,9-32,4%) για μείζονα οστεοπορωτικά κατάγματα και 7,22% (δεκατημόρια: 1,4-14,9%) για κατάγματα του ισχίου. Γυναίκες οι οποίες έπασχαν από άλλες ασθένειες ή λάμβαναν θεραπείες που μπορεί να επηρεάζουν τα οστά αποκλείστηκαν από τη συγκεκριμένη μελέτη. Οι γυναίκες λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 400 IU) καθημερινά.

Επίδραση στα σπονδυλικά κατάγματα

Η δеноσουμάμπη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων μετά από 1, 2 και 3 έτη ($p < 0,0001$) (βλ. πίνακα 2).

Πίνακας 2. Επίδραση της δеноσουμάμπης στον κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων

	Ποσοστό γυναικών με κάταγμα (%)		Μείωση του απόλυτου κινδύνου (%) (95% CI)	Μείωση του σχετικού κινδύνου(%) (95% CI)
	Εικονικό φάρμακο n = 3.906	Δеноσουμάμπη n = 3.902		
0-1 έτος	2,2	0,9	1,4 (0,8, 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 έτη	5,0	1,4	3,5 (2,7, 4,3)	71 (61, 79)**
0-3 έτη	7,2	2,3	4,8 (3,9, 5,8)	68 (59, 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – διερευνητική ανάλυση

Επίδραση στα κατάγματα του ισχίου

Η δеноσουμάμπη επέδειξε σχετική μείωση του κινδύνου κατάγματος του ισχίου κατά 40% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 0,5%) σε διάστημα 3 ετών ($p < 0,05$). Η συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων του ισχίου ήταν 1,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έναντι 0,7% στην ομάδα της δеноσουμάμπης στα 3 χρόνια.

Σε μία post-hoc ανάλυση σε γυναίκες > 75 ετών, διαπιστώθηκε με τη δеноσουμάμπη μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 62% (1,4% μείωση του απόλυτου κινδύνου, $p < 0,01$).

Επίδραση σε όλα τα κλινικά κατάγματα

Η δеноσουμάμπη μείωσε σημαντικά τα κατάγματα σε όλα τα είδη/όλες τις ομάδες καταγμάτων (βλ. πίνακα 3).

Πίνακας 3. Επίδραση της δενοσουμάμπης στον κίνδυνο κλινικών καταγμάτων σε διάστημα 3 ετών

	Ποσοστό γυναικών με κάταγμα (%) ⁺		Μείωση του απόλυτου κινδύνου (%) (95% CI)	Μείωση του σχετικού κινδύνου (%) (95% CI)
	Εικονικό φάρμακο n = 3.906	Δενοσουμάμπη n = 3.902		
Οποιοδήποτε κλινικό κάταγμα ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6, 4,2)	30 (19, 41)***
Κλινικό σπονδυλικό κάταγμα	2,6	0,8	1,8 (1,2, 2,4)	69 (53, 80)***
Μη-σπονδυλικό κάταγμα ²	8,0	6,5	1,5 (0,3, 2,7)	20 (5, 33)**
Μείζον μη-σπονδυλικό κάταγμα ³	6,4	5,2	1,2 (0,1, 2,2)	20 (3, 34)*
Μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6, 3,9)	35 (22, 45)***

* $p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ (δευτερεύον καταληκτικό σημείο που συμπεριλήφθηκε σε πολλαπλή προσαρμογή),

*** $p \leq 0,0001$

⁺ Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier στα 3 χρόνια.

¹ Περιλαμβάνει τα κλινικά σπονδυλικά και μη -σπονδυλικά κατάγματα.

² Δεν περιλαμβάνει τα κατάγματα των σπονδύλων, του κρανίου, του προσώπου, της κάτω γνάθου, του μετακαρπίου, και των φαλάγγων των δακτύλων των χεριών και των ποδιών.

³ Περιλαμβάνει τα κατάγματα της πυέλου, του άπω άκρου του μηριαίου, του εγγύς τμήματος της κνήμης, των πλευρών, του εγγύς βραχιονίου, του αντιβραχίου, και του ισχίου.

⁴ Περιλαμβάνει τα κλινικά σπονδυλικά κατάγματα, τα κατάγματα του ισχίου, του αντιβραχίου, και του βραχιονίου, όπως ορίζονται από τον ΠΟΥ.

Σε γυναίκες με οστική πυκνότητα (BMD) του αυχένα του μηριαίου κατά την έναρξη $\leq -2,5$, η δενοσουμάμπη μείωσε τον κίνδυνο μη-σπονδυλικών καταγμάτων (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 35%, μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 4,1%, $p < 0,001$, διερευνητική ανάλυση).

Η μείωση της συχνότητας εμφάνισης νέων σπονδυλικών καταγμάτων, καταγμάτων του ισχίου και μη-σπονδυλικών καταγμάτων από η δενοσουμάμπη σε διάστημα 3 ετών ήταν σταθερή ανεξαρτήτως του 10-ετούς κινδύνου κατάγματος κατά την έναρξη της αγωγής.

Επίδραση στην οστική πυκνότητα

Η δενοσουμάμπη αύξησε σημαντικά την BMD σε όλες τις κλινικές θέσεις που μετρήθηκαν, έναντι του εικονικού φαρμάκου μετά από 1, 2 και 3 έτη. Σε διάστημα 3 ετών η δενοσουμάμπη αύξησε την BMD κατά 9,2% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 6,0% στο ολικό ισχίο, 4,8% στον αυχένα του μηριαίου, 7,9% στον τροχαντήρα του ισχίου, 3,5% στο άπω τριτημόριο της κερκίδας και 4,1% στο ολικό σώμα (όλες οι τιμές $p < 0,0001$).

Σε κλινικές μελέτες για την εξέταση των επιδράσεων της διακοπής της δενοσουμάμπης, η BMD επανήλθε σχεδόν στα επίπεδα πριν από τη θεραπεία σε διάστημα 18 μηνών από την τελευταία δόση και παρέμεινε πάνω από αυτά που παρατηρήθηκαν κατά τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι απαιτείται η συνεχής θεραπεία με τη δενοσουμάμπη για τη διατήρηση της δράσης του φαρμακευτικού προϊόντος. Η επαναχορήγηση της δενοσουμάμπης επέφερε παρόμοια οφέλη στην BMD με αυτά που παρατηρήθηκαν όταν η δενοσουμάμπη χορηγήθηκε για πρώτη φορά.

Ανοικτής επισήμανσης μελέτη επέκτασης για την θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης
Σε σύνολο 4.550 γυναικών (2.343 δενοσουμάμπη και 2.207 εικονικό φάρμακο) οι οποίες έχασαν όχι περισσότερες από μια δόσεις του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος στην κεντρική μελέτη που περιγράφεται παραπάνω και ολοκλήρωσαν την επίσκεψη της μελέτης συμφώνησαν να συμμετάσχουν σε μια 7ετή, πολυεθνική, πολυκεντρική, ανοιχτή, ενός σκέλους μελέτη επέκτασης για την αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της δενοσουμάμπης. Όλες οι γυναίκες στην μελέτη επέκτασης επρόκειτο να λάβουν δενοσουμάμπη 60

mg κάθε 6 μήνες καθώς και ασβέστιο ημερησίως (τουλάχιστον 1 g) και βιταμίνη D (τουλάχιστον 400 IU). Συνολικά 2.626 ασθενείς (58% από τις γυναίκες που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη επέκτασης, δηλ. 34% των γυναικών που συμπεριλήφθηκαν στην κεντρική μελέτη) ολοκλήρωσαν τη μελέτη επέκτασης.

Στους ασθενείς που έλαβαν δενοσουμάμπη για 10 έτη η BMD αυξήθηκε από την αρχική τιμή αναφοράς στην κεντρική μελέτη κατά 21,7% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 9,2% στο ολικό ισχίο, 9,0% στον αυχένα του μηριαίου, 13,0% στον τροχαντήρα και 2,8% στο άπω τριτημόριο της κερκίδας. Η μέση τιμή T-score της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης στο τέλος της μελέτης ήταν -1,3 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για 10 έτη.

Η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων αξιολογήθηκε ως καταληκτικό σημείο ασφάλειας αλλά η αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των καταγμάτων δεν μπορεί να εκτιμηθεί λόγω του μεγάλου αριθμού διακοπών και του σχεδιασμού της μελέτης ανοικτής επισημάνσης. Η σωρευτική συχνότητα εμφάνισης νέων σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων ήταν κατά προσέγγιση περίπου 6,8% και 13,1% αντιστοίχως, σε ασθενείς που παρέμειναν σε θεραπεία με δενοσουμάμπη για 10 έτη (n = 1.278). Ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη για οποιοδήποτε λόγο είχαν υψηλότερα ποσοστά κατάγματος κατά την θεραπεία.

Δεκατρία περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου (ONΓ) τα οποία επιλύθηκαν και δύο άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού τα οποία επιλύθηκαν, συνέβησαν κατά τη διάρκεια της μελέτης επέκτασης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε άνδρες με οστεοπόρωση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δενοσουμάμπης μία φορά κάθε 6 μήνες για 1 έτος διερευνήθηκαν σε 242 άνδρες ηλικίας 31-84 ετών. Ασθενείς με eGFR < 30 ml/min/1,73 m² αποκλείστηκαν από τη δοκιμή. Όλοι οι άνδρες έλαβαν καθημερινά συμπλήρωμα ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 800 IU).

Η κύρια μεταβλητή της αποτελεσματικότητας ήταν η εκατοστιαία μεταβολή της BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, δεν αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα στα κατάγματα. Η δενοσουμάμπη αύξησε σημαντικά την BMD σε όλα τα κλινικά σημεία όπου μετρήθηκε, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στους 12 μήνες: 4,8% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 2,0% στο ολικό ισχίο, 2,2% στον αυχένα του μηριαίου οστού, 2,3% στον τροχαντήρα του ισχίου, και 0,9% στο άπω τριτημόριο της κερκίδας (όλες οι τιμές p < 0,05). Η δενοσουμάμπη αύξησε την BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης από την αρχική τιμή στο 94,7% των ανδρών στο 1 έτος. Σημαντικές αυξήσεις στην BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, το ολικό ισχίο, τον αυχένα του μηριαίου οστού και τον τροχαντήρα του ισχίου παρατηρήθηκαν στους 6 μήνες (p < 0,0001).

Ιστολογία οστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες με οστεοπόρωση

Αξιολογήθηκε η ιστολογία των οστών σε 62 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση ή χαμηλή οστική μάζα μετά από 1-3 χρόνια θεραπείας με δενοσουμάμπη, οι οποίες είτε έλαβαν για πρώτη φορά θεραπεία για την οστεοπόρωση είτε είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αλενδρονάτη. Πενήντα εννέα γυναίκες συμμετείχαν στην υπο-μελέτη με βιοψία οστών στους 24 μήνες (n = 41) ή/και στον μήνα 84 (n = 22) της μελέτης επέκτασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Η ιστολογία των οστών αξιολογήθηκε επίσης σε 17 άνδρες με οστεοπόρωση μετά από 1 χρόνο θεραπείας με δενοσουμάμπη. Τα αποτελέσματα της βιοψίας οστών έδειξαν φυσιολογική αρχιτεκτονική και ποιότητα των οστών, χωρίς ενδείξεις διαταραχών της επιμετάλλωσης, ινώδους πώρου ή ίνωσης του μυελού. Τα ιστομορφομετρικά ευρήματα στη μελέτη επέκτασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση έδειξαν ότι οι αντιαπορροφητικές επιδράσεις της δενοσουμάμπης, όπως μετρήθηκαν με συχνότητα ενεργοποίησης και ρυθμό οστικού σχηματισμού, διατηρήθηκαν με την πάροδο του χρόνου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με οστική απώλεια που σχετίζεται με τη

στέρωση ανδρογόνων

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δеноσουμάμπης χορηγούμενου μια φορά κάθε 6 μήνες για 3 έτη διερευνήθηκε σε άνδρες με ιστολογικά επιβεβαιωμένο μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη που λάμβαναν θεραπεία στέρωσης ανδρογόνων (ADT) (1.468 άνδρες ηλικίας 48-97 ετών) που διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (που ορίζεται ως ηλικία > 70 ετών ή < 70 ετών με T-score BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του ολικού ισχίου ή του αυχένα του μηριαίου < -1,0 ή ιστορικό οστεοπορωτικού κατάγματος). Όλοι οι άνδρες λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 400 IU) καθημερινά.

Η δеноσουμάμπη αύξησε σημαντικά την BMD σε όλες τις κλινικές θέσεις που μετρήθηκαν, σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο στα 3 χρόνια: 7,9% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 5,7% στο ολικό ισχίο, 4,9% στον αυχένα του μηριαίου, 6,9% στον τροχαντήρα του ισχίου, 6,9% στο άπω τριτημόριο της κερκίδας και 4,7% στο ολικό σώμα (όλες οι τιμές $p < 0,0001$). Σε μια προοπτικά προγραμματισμένη διερευνητική ανάλυση, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του ολικού ισχίου, του αυχένα του μηριαίου και του τροχαντήρα του ισχίου μέσα σε 1 μόλις μήνα μετά την αρχική δόση.

Η δеноσουμάμπη επέδειξε σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου νέων σπονδυλικών καταγμάτων: 85% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 1,6%) στο 1 έτος, 69% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 2,2%) στα 2 έτη και 62% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 2,4%) στα 3 έτη (όλες οι τιμές $p < 0,01$).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με οστική απώλεια που σχετίζεται με τη συμπληρωματική θεραπεία με αναστολείς της αρωματάσης

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δеноσουμάμπης χορηγούμενου μια φορά κάθε 6 μήνες για 2 έτη διερευνήθηκαν σε γυναίκες με μη-μεταστατικό καρκίνο του μαστού (252 γυναίκες ηλικίας 35-84 ετών) και T-score BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του ολικού ισχίου ή του αυχένα του μηριαίου κατά την έναρξη της αγωγής μεταξύ -1,0 και -2,5. Όλες οι γυναίκες λάμβαναν συμπληρωματική αγωγή ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 400 IU) καθημερινά.

Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η ποσοστιαία μεταβολή της BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, ενώ δεν αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα κατά των καταγμάτων. Η δеноσουμάμπη αύξησε σημαντικά την BMD σε όλες τις κλινικές θέσεις που μετρήθηκαν, σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο στα 2 χρόνια: 7,6% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 4,7% στο ολικό ισχίο, 3,6% στον αυχένα του μηριαίου, 5,9% στον τροχαντήρα του ισχίου, 6,1% στο άπω τριτημόριο της κερκίδας και 4,2% στο ολικό σώμα (όλες οι τιμές $p < 0,0001$).

Θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δеноσουμάμπης διερευνήθηκαν σε 795 ασθενείς (70% γυναίκες και 30% άνδρες) ηλικίας 20 έως 94 ετών που έλαβαν θεραπεία με $\geq 7,5$ mg πρεδνιζόνης χορηγούμενης ημερησίως από του στόματος (ή ισοδύναμου).

Μελετήθηκαν δύο υποπληθυσμοί: συνέχισης της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή ($\geq 7,5$ mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ημερησίως για ≥ 3 μήνες πριν την εγγραφή στη μελέτη, $n = 505$) και έναρξης της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή ($\geq 7,5$ mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ημερησίως για < 3 μήνες πριν την εγγραφή στη μελέτη, $n = 290$). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν είτε δеноσουμάμπη 60 mg άπαξ υποδοριώς κάθε 6 μήνες είτε 5 mg ρισεδρονάτη άπαξ ημερησίως από του στόματος (δραστικό φάρμακο ελέγχου) για 2 έτη. Οι ασθενείς λάμβαναν συμπληρωματική αγωγή ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 800 IU) καθημερινά.

Επίδραση στην οστική πυκνότητα (BMD)

Στον υποπληθυσμό συνέχισης της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή, η δеноσουμάμπη κατέδειξε μεγαλύτερη αύξηση της οστικής πυκνότητας (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε σύγκριση με τη ρισεδρονάτη στο 1 έτος (δеноσουμάμπη 3,6%, ρισεδρονάτη 2,0%, $p < 0,001$) και στα 2 έτη (δеноσουμάμπη 4,5%, ρισεδρονάτη 2,2%, $p < 0,001$). Στον υποπληθυσμό έναρξης της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή, η δеноσουμάμπη κατέδειξε μεγαλύτερη αύξηση της οστικής πυκνότητας (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε σύγκριση με τη ρισεδρονάτη στο 1 έτος (δеноσουμάμπη 3,1%, ρισεδρονάτη 0,8%, $p < 0,001$) και στα 2 έτη (δеноσουμάμπη 4,6%, ρισεδρονάτη 1,5%, $p < 0,001$).

Επιπλέον, η δеноσουμάμπη κατέδειξε σημαντικά μεγαλύτερη μέση ποσοστιαία αύξηση της BMD του ολικού ισχίου, του αυχένα του μηριαίου και του τροχαντήρα του ισχίου από την έναρξη της αγωγής σε σύγκριση με τη ρισεδρονάτη.

Η μελέτη δεν είχε τη δυνατότητα να καταδείξει διαφορά στα κατάγματα. Στο 1 έτος, η επίπτωση νέων ακτινολογικά επιβεβαιωμένων σπονδυλικών καταγμάτων στους ασθενείς ήταν 2,7% (δеноσουμάμπη) έναντι 3,2% (ρισεδρονάτη). Η επίπτωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων στους ασθενείς ήταν 4,3% (δеноσουμάμπη) έναντι 2,5% (ρισεδρονάτη). Στα 2 έτη, οι αντίστοιχοι αριθμοί ήταν 4,1% έναντι 5,8% για νέα ακτινολογικά επιβεβαιωμένα σπονδυλικά κατάγματα και 5,3% έναντι 3,8% για μη σπονδυλικά κατάγματα. Τα περισσότερα κατάγματα εμφανίστηκαν στον υποπληθυσμό της συνέχισης της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια μελέτη μονού σκέλους, φάσης 3, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής διεξήχθη σε παιδιά με ατελή οστεογένεση, ηλικίας 2 έως 17 ετών, 52,3% άνδρες, 88,2% Καυκάσιοι. Συνολικά 153 συμμετέχοντες λάμβαναν αρχικά υποδόρια (SC) δеноσουμάμπη 1 mg/kg, έως 60 mg το μέγιστο, κάθε 6 μήνες επί 36 μήνες. Εξήντα συμμετέχοντες μετέβησαν σε χορήγηση δόσης κάθε 3 μήνες.

Τον μήνα 12 του σχήματος χορήγησης δόσης κάθε 3 μήνες, η μεταβολή του μέσου ελαχίστων τετραγώνων (LS) (τυπικό σφάλμα, SE) από την αρχική τιμή στη βαθμολογία Z-score BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν 1,01 (0,12).

Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν στο σχήμα χορήγησης δόσης κάθε 6 μήνες ήταν αρθραλγία (45,8%), πόνος στα άκρα (37,9%), οσφυαλγία (32,7%) και υπερασβεστιουρία (32,0%). Υπερασβεστιαμία αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια χορήγησης δόσης κάθε 6 μήνες (19%) και κάθε 3 μήνες (36,7%). Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα υπερασβεστιαμίας (13,3%) αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια χορήγησης δόσης κάθε 3 μήνες.

Σε μια μελέτη επέκτασης (N = 75), παρατηρήθηκαν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα υπερασβεστιαμίας (18,5%) κατά τη διάρκεια χορήγησης δόσης κάθε 3 μήνες.

Οι μελέτες τερματίστηκαν πρόωρα λόγω της εμφάνισης συμβάντων απειλητικών για τη ζωή και νοσηλείων σε νοσοκομείο οφειλόμενων σε υπερασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη δеноσουμάμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με θεραπεία αποκλεισμού των ορμονών του φύλου και σε υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού ηλικίας κάτω των 2 ετών στη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από υποδόρια χορήγηση δόσης 1,0 mg/kg, που προσεγγίζει την εγκεκριμένη δόση των 60 mg, η έκθεση βάσει της AUC ήταν 78% σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο. Για μια υποδόρια δόση 60 mg, η μέγιστη συγκέντρωση της δανοσουμάμπης στον ορό (C_{max}) που είναι 6 mcg/ml (εύρος 1-17 mcg/ml) σημειώθηκε σε 10 ημέρες (εύρος 2-28 ημέρες).

Βιομετασχηματισμός

Η δανοσουμάμπη αποτελείται αποκλειστικά από αμινοξέα και υδατάνθρακες όπως η φυσική ανοσοσφαιρίνη και δεν είναι πιθανό να αποβληθεί μέσω μηχανισμών ηπατικού μεταβολισμού. Ο μεταβολισμός και η απέκκρισή του αναμένεται να ακολουθήσουν τις οδούς κάθαρσης των ανοσοσφαιρινών, με αποτέλεσμα τη διάσπασή του σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα.

Αποβολή

Μετά τη C_{max} , τα επίπεδα ορού μειώθηκαν με χρόνο ημίσειας ζωής 26 ημερών (εύρος 6-52 ημέρες) σε διάστημα 3 μηνών (εύρος 1,5-4,5 μήνες). Στο πενήντα τρία τοις εκατό (53%) των ασθενών δεν ανιχνεύθηκαν μετρήσιμες ποσότητες δανοσουμάμπης 6 μήνες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου.

Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση ή μεταβολή της φαρμακοκινητικής της δανοσουμάμπης με το πέρασμα του χρόνου κατά τη χορήγηση πολλαπλών υποδόριων δόσεων 60 mg μια φορά στους 6 μήνες. Η φαρμακοκινητική της δανοσουμάμπης δεν επηρεάστηκε από το σχηματισμό δεσμευτικών αντισωμάτων έναντι της δανοσουμάμπης και ήταν παρόμοια τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Η ηλικία (28-87 έτη), η φυλή και η κατάσταση της νόσου (χαμηλή οστική μάζα ή οστεοπόρωση, καρκίνος του προστάτη ή του μαστού) δεν φαίνεται επίσης να επηρεάζουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της δανοσουμάμπης.

Παρατηρήθηκε μια τάση μεταξύ του υψηλότερου σωματικού βάρους και της χαμηλότερης έκθεσης βάσει της AUC και της C_{max} . Ωστόσο, η τάση αυτή δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική, εφόσον οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις βάσει των δεικτών οστικής εναλλαγής και των αυξήσεων της οστικής πυκνότητας (BMD) παρέμειναν ίδιες σε μεγάλο εύρος σωματικού βάρους.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε μελέτες κυμαινόμενης δόσης, η δανοσουμάμπη επέδειξε μη γραμμική, δόσοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική, με χαμηλότερη κάθαρση σε υψηλότερες δόσεις ή συγκεντρώσεις, αλλά σχεδόν ανάλογη με τη δόση αύξηση της έκθεσης για δόσεις 60 mg και άνω.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη 55 ασθενών σε διάφορα στάδια νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων ασθενών σε αιμοκάθαρση, ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της δανοσουμάμπης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία ειδική μελέτη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Σε γενικές γραμμές, τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν απομακρύνονται μέσω μηχανισμών ηπατικού μεταβολισμού. Η φαρμακοκινητική της δανοσουμάμπης δεν αναμένεται να επηρεαστεί από την ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Enfraxy δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς πληθυσμούς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Σε μια μελέτη φάσης 3 παιδιατρικών ασθενών με ατελή οστεογένεση (N = 153), οι μέγιστες συγκεντρώσεις της δανοσουμάμπης στον ορό παρατηρήθηκαν την ημέρα 10 σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Για τα σχήματα χορήγησης δόσης κάθε 3 μήνες και κάθε 6 μήνες, παρατηρήθηκε ότι οι μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις της δανοσουμάμπης στον ορό είναι υψηλότερες για παιδιά ηλικίας 11 έως 17 ετών, ενώ τα παιδιά ηλικίας 2 έως 6 ετών είχαν τις χαμηλότερες μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πθήκους cynomolgus, οι δόσεις δανοσουμάμπης που οδήγησαν σε 100–150 φορές μεγαλύτερη συστηματική έκθεση από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση δεν είχαν καμία επίπτωση στην καρδιαγγειακή φυσιολογία, την ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα, ούτε προκάλεσαν ειδική τοξικότητα σε όργανα-στόχους.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι συνήθεις δοκιμασίες για την αξιολόγηση του δυναμικού γονιδοτοξικότητας της δανοσουμάμπης, εφόσον τέτοιες δοκιμασίες δεν είναι σχετικές με το συγκεκριμένο μόριο. Ωστόσο, λόγω των χαρακτηριστικών του η δανοσουμάμπη θεωρείται απίθανο να έχει οποιοδήποτε δυναμικό γονιδοτοξικότητας.

Το καρκινογόνο δυναμικό της δανοσουμάμπης δεν έχει εκτιμηθεί σε μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα. Σε προκλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε knock-out ποντίκια που στερούνταν το RANK ή το RANKL, παρατηρήθηκε διαταραχή του σχηματισμού λεμφαδένων στο έμβρυο. Επίσης, σε knock-out ποντίκια που στερούνταν το RANK ή το RANKL παρατηρήθηκε απουσία παραγωγής γάλακτος λόγω αναστολής της ωρίμανσης του μαστικού αδένα (ανάπτυξη κυψελοειδών και λοβιακών αδένων κατά τη διάρκεια της κύησης).

Σε μία μελέτη σε πθήκους cynomolgus στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις δανοσουμάμπης κατά τη διάρκεια περιόδου που ισοδυναμεί με το πρώτο τρίμηνο της κύησης που οδήγησαν σε 99 φορές μεγαλύτερη συστηματική έκθεση βάσει της AUC από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (60 mg κάθε 6 μήνες), δεν υπήρξαν αποδείξεις βλαβών στη μητέρα ή στο έμβρυο. Σε αυτή τη μελέτη, δεν εξετάστηκαν οι εμβρυϊκοί λεμφαδένες.

Σε άλλη μελέτη σε πθήκους cynomolgus στους οποίους κατά τη διάρκεια της κύησης χορηγήθηκε δανοσουμάμπη σε δόσεις με 119 φορές μεγαλύτερη συστηματική έκθεση βάσει της AUC από την ανθρώπινη δόση (60 mg κάθε 6 μήνες), εμφανίστηκαν αυξημένοι τοκετοί νεκρών εμβρύων και μετα-γεννητική θνησιμότητα, μη φυσιολογική ανάπτυξη των οστών με αποτέλεσμα την μειωμένη αντοχή των οστών, μειωμένη αιμοποίηση, και λανθασμένη ευθυγράμμιση των δοντιών, απουσία περιφερικών λεμφαδένων, και μειωμένη νεογνική ανάπτυξη. Δεν καθορίστηκε το επίπεδο για μη παρατήρηση ανεπιθύμητων ενεργειών για τις αναπαραγωγικές επιδράσεις. Στη χρονική περίοδο 6 μηνών μετά από την γέννηση, οι αλλαγές που αφορούσαν στα οστά αποκαταστάθηκαν και δεν υπήρξε επίδραση στην ανατολή των δοντιών. Όμως, οι επιδράσεις στους λεμφαδένες και τη λανθασμένη ευθυγράμμιση των δοντιών παρέμειναν, και ελάχιστη ως μέτρια μεταλλοποίηση σε πολλαπλούς ιστούς παρατηρήθηκε σε ένα από τα πειραματόζωα (συσχέτιση με τη θεραπεία είναι ασαφής). Δεν υπήρξαν στοιχεία βλάβης στην μητέρα πριν από τον τοκετό, ανεπιθύμητα μητρικά συμβλήματα παρατηρήθηκαν σπάνια κατά τον τοκετό. Η ανάπτυξη των μητρικών μαστικών αδένων ήταν φυσιολογική.

Σε προκλινικές μελέτες της ποιότητας των οστών σε πθήκους υπό μακροχρόνια θεραπεία με δανοσουμάμπη, μείωσεις των δεικτών οστικής εναλλαγής συσχετίστηκαν με βελτίωση της οστικής αντοχής και φυσιολογική ιστολογία των οστών. Τα επίπεδα ασβεστίου εμφάνισαν παροδική μείωση και τα επίπεδα παραθορμόνης παροδική αύξηση σε ωθηκεκτομηθέντες πθήκους που έλαβαν δανοσουμάμπη.

Σε αρσενικά ποντίκια γενετικά τροποποιημένα ώστε να εκφράζουν το huRANKL (ποντίκια knock-in), στα οποία προκλήθηκε κάταγμα στον φλοιό, η δανοσουμάμπη καθυστέρησε την εξαφάνιση του χόνδρου και την ανακατασκευή του πόρου του κατάγματος σε σύγκριση με το

φάρμακο ελέγχου, αλλά η βιομηχανική αντοχή δεν επηρεάστηκε αρνητικά.

Knockout ποντίκια (βλ. παράγραφο 4.6) που στερούνταν το RANK ή το RANKL παρουσίασαν μειωμένο σωματικό βάρος, μειωμένη ανάπτυξη των οστών και μη ανατολή των δοντιών. Σε νεογέννητους αρουραίους, η αναστολή του RANKL (στόχος της θεραπείας με δενοσουμάμπη) με υψηλές δόσεις τεχνητής οστεοπροτεγερίνης συνδεδεμένης στο μόριο Fc (OPG-Fc) συσχετίστηκε με αναστολή της ανάπτυξης των οστών και της ανατολής των δοντιών. Σε αυτό το μοντέλο οι αλλαγές ήταν μερικώς αναστρέψιμες όταν διακόπηκε η χορήγηση δόσεων αναστολέων του RANKL. Έφηβα πρωτεύοντα θηλαστικά στα οποία χορηγήθηκε δενοσουμάμπη σε δόσεις 27 και 150 φορές μεγαλύτερες (10 και 50 mg/kg) από την κλινική έκθεση εμφάνισαν μη φυσιολογικές αυξητικές πλάκες. Επομένως, η θεραπεία με δενοσουμάμπη μπορεί να μειώσει την ανάπτυξη των οστών στα παιδιά με ανοικτές αυξητικές πλάκες και να αναστείλει την ανατολή των δοντιών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οξικό οξύ, ψυχρό
Τριϋδρικό οξικό νάτριο
Υδροξείδιο του νατρίου Σορβιτόλη
Πολυσορβικό 20
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Εφόσον βγει από το ψυγείο, το Enfraxy μπορεί να αποθηκευτεί σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) για έως και 30 ημέρες στον αρχικό περιέκτη. Πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός του διαστήματος των 30 ημερών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάλυμα ενός ml σε προγεμισμένη σύριγγα μιας χρήσης από γυαλί τύπου I με βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα (29 G×½ ίντσας), με προστατευτικό βελόνας και ένα ελαστικό πώμα εμβόλου (ελαστικό από βρωμοβουτύλιο με επίστρωση φθοριοπολυμερούς)

Συσκευασίας μιας προγεμισμένης σύριγγας, σε συσκευασία κυψελών (προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό βελόνας).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

- Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικά. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν περιέχει σωματίδια, είναι νεφελώδες ή αποχρωματισμένο.
- Μην ανακινείτε.
- Για να αποφύγετε τη δυσφορία στο σημείο της ένεσης, αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα

- να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) πριν από την ένεση και εγχύστε αργά.
Εγχύστε όλο το περιεχόμενο της προγεμισμένης σύριγγας.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36, Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13,
Dublin, Ιρλανδία, D13 R20R

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1946/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ
ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Biocon Biologics Limited

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

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των
παρτίδων

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ
ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι θα θέσει σε ισχύ κάρτα υπενθύμισης για τον ασθενή σχετικά με την οστεονέκρωση της γνάθου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enfraxy 60 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγαδενোসουμάμνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Προγεμισμένη σύριγγα του 1 ml που περιέχει 60 mg δενোসουμάμνη (60 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Οξικό οξύ, ψυχρό, Τριϋδρικό οξικό νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου, σorbitόλη, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

Μία προγεμισμένη σύριγγα με αυτόματο μηχανισμό κάλυψης βελόνας.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για υποδόρια χρήση.

Σημαντικό: Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τον χειρισμό της προγεμισμένης σύριγγας.Μην ανακινείτε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36, Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13,
Dublin, Ιρλανδία, D13 R20R

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1946/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Evfraxy

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΣΕ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enfraxy 60 mg ενέσιμο διάλυμα
δενοσουμάμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

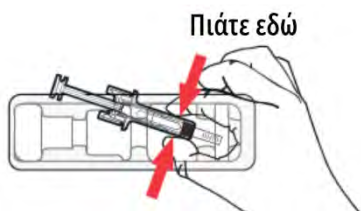
EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

SC



ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ (ΧΩΡΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Enfraxy 60 mg ενέσιμο διάλυμα δενοσουμάμπη
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΣΤΗΝ ΚΑΡΤΑ ΥΠΕΝΘΥΜΙΣΗΣ (περιλαμβάνεται στη συσκευασία)

Enfraxy 60 mg ένεση ενοσουμάμνη

SC

Επόμενη ένεση σε 6 μήνες:

Χρησιμοποιείτε το Enfraxy για όσο διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας
Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Enfraqy 60 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα Δενοσουμάμπη

- ▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια κάρτα υπενθύμισης για τον ασθενή, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια, τις οποίες πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Enfraqy.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Enfraqy και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Enfraqy
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Enfraqy
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Enfraqy
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Enfraqy και ποια είναι η χρήση του Τι είναι το Enfraqy και πώς δρα

Το Enfraqy περιέχει δενοσουμάμπη, μια πρωτεΐνη (μονοκλωνικό αντίσωμα) που παρεμβαίνει στη δράση μιας άλλης πρωτεΐνης, για τη θεραπεία της οστικής απώλειας και της οστεοπόρωσης. Η θεραπεία με Enfraqy κάνει τα οστά πιο ανθεκτικά και μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης καταγμάτων.

Τα οστά είναι ένας ζωντανός ιστός που ανανεώνεται συνεχώς. Τα οιστρογόνα βοηθούν στη διατήρηση της υγείας των οστών. Μετά την εμμηνόπαυση, τα επίπεδα των οιστρογόνων μειώνονται γεγονός που μπορεί να κάνει τα οστά λεπτά και εύθραυστα. Αυτό μπορεί τελικά να οδηγήσει σε μια πάθηση που ονομάζεται οστεοπόρωση. Η οστεοπόρωση μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε άνδρες λόγω ενός αριθμού αιτιών που συμπεριλαμβάνουν τη γήρανση και/ή τα χαμηλά επίπεδα της ανδρικής ορμόνης, τεστοστερόνης. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή. Πολλοί ασθενείς που πάσχουν από οστεοπόρωση δεν έχουν συμπτώματα, αλλά κινδυνεύουν παρόλα αυτά να υποστούν κάταγμα, κυρίως στη σπονδυλική στήλη, στα ισχία και στους καρπούς.

Οι χειρουργικές επεμβάσεις ή τα φάρμακα που αναστέλλουν την παραγωγή οιστρογόνων ή τεστοστερόνης και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη μπορούν επίσης να προκαλέσουν οστική απώλεια. Τα οστά γίνονται πιο αδύναμα και σπάνε πιο εύκολα.

Ποια είναι η χρήση του Enfraqy

Το Enfraxy χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- της οστεοπόρωσης σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση (μετεμμηνοπαυσιακές), και σε άνδρες που έχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (σπάσιμο των οστών) μειώνοντας τον κίνδυνο καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης, μη-σπονδυλικών καταγμάτων και καταγμάτων του ισχίου.
- της οστικής απώλειας που προκαλείται από τη μείωση των επιπέδων ορμονών (τεστοστερόνης) η οποία οφείλεται σε χειρουργική ή φαρμακευτική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη.
- της οστικής απώλειας που προκαλείται από μακροχρόνια αγωγή με γλυκοκορτικοειδή σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Enfraxy Μην χρησιμοποιήσετε το Enfraxy

- αν έχετε χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υποασβεσταιμία).
- σε περίπτωση αλλεργίας στη δνεοσουλμάμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Enfraxy.

Κατά το διάστημα που λαμβάνετε Enfraxy μπορεί να παρουσιάσετε μόλυνση στο δέρμα με συμπτώματα όπως οίδημα, ερυθρότητα του δέρματος, συχνότερα στην περιοχή του ποδιού, που συνοδεύεται από αίσθημα καύσου και ευαισθησία (κυτταρίτιδα), και πιθανόν από συμπτώματα πυρετού. Παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

Θα πρέπει επίσης να λαμβάνετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D για όσο διάστημα παίρνετε Enfraxy. Αυτό είναι κάτι που θα συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Μπορεί να έχετε χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας ενόσω λαμβάνετε Enfraxy. Παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα: σπασμούς, συσπάσεις, ή κράμπες στους μύες σας, και/ή μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα στα δάχτυλα των χεριών, στα δάχτυλα των ποδιών ή γύρω από το στόμα σας, και/ή επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση, ή απώλεια της συνείδησης.

Εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα ασβεστίου που οδήγησαν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο και ακόμα και αντιδράσεις απειλητικές για τη ζωή έχουν αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις. Ως εκ τούτου, πριν από τη λήψη κάθε δόσης και στους ασθενείς με προδιάθεση για υποασβεσταιμία εντός δύο εβδομάδων μετά τη λήψη της αρχικής δόσης, θα ελέγχονται τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας (μέσω εξέτασης αίματος).

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε ποτέ σοβαρά προβλήματα στους νεφρούς, νεφρική ανεπάρκεια ή αν χρειάστηκε να υποβληθείτε σε αιμοκάθαρση, ή αν λαμβάνετε φάρμακα που αποκαλούνται γλυκοκορτικοειδή (όπως πρεδνιζολόνη ή δεξαμεθαζόνη), γεγονός που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης χαμηλών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα αν δεν λαμβάνετε συμπληρώματα ασβεστίου.

Προβλήματα στο στόμα, στα δόντια ή στη γνάθο

Μία παρενέργεια που λέγεται οστεονέκρωση της γνάθου (ΟΝΓ) (βλάβη του οστού της γνάθου) έχει αναφερθεί σπανίως (μπορεί να επηρεάζει έως 1 στους 1.000 ανθρώπους) σε ασθενείς που λαμβάνουν δνεοσουλμάμη για την οστεοπόρωση. Ο κίνδυνος της ΟΝΓ αυξάνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πολύ καιρό (μπορεί να επηρεάσει μέχρι 1 στα 200 άτομα εάν λαμβάνουν θεραπεία για 10 χρόνια). Η ΟΝΓ μπορεί επίσης να εμφανιστεί και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Είναι σημαντικό να προσπαθήσετε να προλάβετε την εμφάνιση της ΟΝΓ καθώς μπορεί να είναι μια επώδυνη κατάσταση και μπορεί να είναι δύσκολη να θεραπευτεί. Για να μειώσετε τον κίνδυνο

εμφάνισης της ΟΝΓ, λάβετε τις παρακάτω προφυλάξεις:

Πριν λάβετε θεραπεία, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας (επαγγελματίας υγείας) εάν:

- έχετε προβλήματα με το στόμα ή τα δόντια σας όπως κακή στοματική υγιεινή, ουλίτιδα ή προγραμματισμένη εξαγωγή οδόντων.
- δεν λαμβάνετε τακτική οδοντιατρική φροντίδα ή δεν έχετε λάβει οδοντιατρική εξέταση για μεγάλο χρονικό διάστημα.
- είστε καπνιστής (καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο των οδοντιατρικών προβλημάτων).
- έχετε προηγουμένως λάβει θεραπεία με διφωσφονικά (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ή τη πρόληψη οστικών διαταραχών).
- λαμβάνετε κορτικοστεροειδή (όπως τη πρεδνιζολόνη ή τη δεξαμεθαζόνη).
- έχετε καρκίνο.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να εξεταστείτε από οδοντίατρο πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Enfraxy.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να διατηρείτε καλή στοματική υγιεινή και να υποβάλλεστε σε τακτικές οδοντιατρικές εξετάσεις. Εάν φοράτε τεχνητή οδοντοστοιχία θα πρέπει να βεβαιωθείτε ότι εφαρμόζει σωστά. Αν υποβάλλεστε σε οδοντιατρική θεραπεία ή πρόκειται να υποβληθείτε σε οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση (π.χ. εξαγωγές οδόντων), ενημερώστε τον γιατρό σας και πείτε στον οδοντίατρό σας ότι λαμβάνετε Enfraxy.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως αν παρουσιάσετε οποιαδήποτε προβλήματα με το στόμα ή τα δόντια όπως χαλαρά δόντια, πόνο ή πρήξιμο, ή μη επούλωση πληγών ή εκκρίσεων, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημεία της ΟΝΓ.

Μη συνήθη κατάγματα του μηριαίου οστού

Κάποιοι ασθενείς έχουν εμφανίσει μη συνήθη κατάγματα του μηριαίου οστού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enfraxy. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν νιώσετε νέο ή ασυνήθιστο πόνο στο ισχίο σας, στη βουβωνική χώρα ή στο μηρό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Enfraxy δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Enfraxy

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλο φάρμακο που περιέχει δενοσουμάμπη.

Δεν πρέπει να πάρετε Enfraxy μαζί με άλλο φάρμακο το οποίο περιέχει δενοσουμάμπη.

Κύηση και θηλασμός

Το Enfraxy δεν έχει δοκιμαστεί σε εγκύους. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Η χρήση του Enfraxy δεν συνιστάται αν είστε έγκυος. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά το διάστημα θεραπείας με Enfraxy και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Enfraxy.

Αν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enfraxy ή σε διάστημα μικρότερο των 5 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Enfraxy, παρακαλούμε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν η δеноσοуμάμπη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα διακόψετε το θηλασμό ή τη θεραπεία με Enfraxy λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος του Enfraxy για τη μητέρα.

Αν θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enfraxy, παρακαλούμε να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Enfraxy δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Enfraxy περιέχει σορβιτόλη

Το φάρμακο αυτό περιέχει 47 mg σορβιτόλης σε κάθε ml διαλύματος.

Το Enfraxy περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 60 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Το Enfraxy περιέχει Polysorbate 20

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,1 mg πολυσορβάτη 20 σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα 60 mg/mL που ισοδυναμεί με 0,1 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε γνωστή αλλεργία.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Enfraxy

Η συνιστώμενη δόση είναι μία προγεμισμένη σύριγγα των 60 mg χορηγούμενη μια φορά κάθε 6 μήνες με εφάπαξ υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα). Τα καλύτερα σημεία για να κάνετε ένεση είναι το επάνω μέρος των μηρών σας και η κοιλιακή χώρα. Αν σας κάνει την ένεση κάποιος άλλος μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει την εξωτερική πλευρά των μπράτσων σας. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας σχετικά με την ημερομηνία για μια πιθανή επόμενη ένεση. Κάθε συσκευασία Enfraxy περιέχει μια κάρτα υπενθύμισης, η οποία μπορεί να αφαιρεθεί από το κουτί και να χρησιμοποιηθεί για να κρατάτε αρχείο με τις ημερομηνίες των επόμενων ενέσεων.

Θα πρέπει επίσης να λαμβάνετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D για όσο διάστημα παίρνετε Enfraxy. Αυτό είναι κάτι που θα συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι θα ήταν καλύτερο να κάνετε την ένεση του Enfraxy εσείς οι ίδιοι ή το άτομο που σας φροντίζει. Ο γιατρός ή κάποιος επαγγελματίας υγείας θα δείξουν σε σας ή στο άτομο που σας φροντίζει πώς να κάνετε την ένεση του Enfraxy. Για περισσότερες οδηγίες σχετικά με την ένεση του Enfraxy, διαβάστε τη σχετική ενότητα στο τέλος του παρόντος φύλλου οδηγιών.

Μην ανακινείτε.

Εάν ξεχάσετε να κάνετε την ένεση του Enfraxy

Εάν ξεχάσετε κάποια δόση του Enfraxy, η ένεση πρέπει να γίνει το συντομότερο δυνατό. Στη συνέχεια, οι ενέσεις πρέπει να προγραμματίζονται κάθε 6 μήνες από την ημερομηνία της τελευταίας ένεσης.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Enfraxy

Για να αποκομίσετε το μεγαλύτερο δυνατό όφελος από τη θεραπεία σας στη μείωση του κινδύνου καταγμάτων, είναι σημαντικό να χρησιμοποιείτε το Enfraxy για όσο διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Μην διακόψετε τη θεραπεία σας χωρίς να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όχι συχνά, ασθενείς που λαμβάνουν Enfraxy μπορεί να εμφανίσουν δερματικές λοιμώξεις (κυρίως κυτταρίτιδα). **Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως** αν παρουσιάσετε κάποια από τα ακόλουθα συμπτώματα ενώ βρίσκεστε σε αγωγή με Enfraxy: ερυθρότητα και οίδημα του δέρματος, συχνότερα στην περιοχή του ποδιού, που συνοδεύεται από αίσθημα καύσου και ευαισθησία και πιθανόν από συμπτώματα πυρετού.

Σπανίως, ασθενείς που λαμβάνουν Enfraxy μπορούν να αναπτύξουν πόνο στο στόμα και/ή στη γνάθο, οίδημα ή μη επούλωση των πληγών στο στόμα ή στη γνάθο, έκκριση, μούδιασμα ή αίσθημα βάρους στη γνάθο, ή χαλάρωση ενός δοντιού. Αυτά μπορεί να είναι σημεία βλάβης του οστού στη γνάθο (οστεονέκρωση). **Ενημερώστε τον γιατρό σας και τον οδοντίατρό σας αμέσως** εάν παρουσιάσετε τέτοια συμπτώματα ενόσω είστε σε θεραπεία με Enfraxy ή μετά τη διακοπή της θεραπείας σας.

Σπανίως, ασθενείς που λαμβάνουν Enfraxy μπορούν να έχουν χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υποασβεστιαμία). Τα εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα ασβεστίου μπορεί να οδηγήσουν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο και μπορεί να είναι ακόμα και απειλητικά για τη ζωή. Συμπτώματα περιλαμβάνουν σπασμούς, συσπάσεις ή κράμπες στους μύες σας και/ή μούδιασμα ή μυρμηγκιασμα στα δάχτυλα των χεριών, των ποδιών σας ή γύρω από το στόμα σας και/ή επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση, ή απώλεια συνείδησης. Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς, **ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως**. Τα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε μια αλλαγή του καρδιακού ρυθμού που ονομάζεται παράταση του διαστήματος QT, η οποία φαίνεται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ).

Σπάνια ασυνήθιστα κατάγματα του μηριαίου οστού μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν Enfraxy. **Επικοινωνήστε με το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε νέο ή ασυνήθιστο πόνο στο ισχίο, στη βουβωνική χώρα ή στο μηρό, καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί πρόωρη ένδειξη ενός πιθανού κατάγματος του μηριαίου οστού.

Σπάνια, μπορεί να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν Enfraxy. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οίδημα προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας, του λαιμού ή άλλων τμημάτων του σώματος. Εξάνθημα, κνησμό ή κνίδωση στο δέρμα, συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή. **Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα ενώ είστε υπό θεραπεία με Enfraxy.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- πόνος στα οστά, στις αρθρώσεις, και/ή μυϊκός πόνος που κάποιες φορές είναι έντονος,
- πόνος στα χέρια ή τα πόδια (πόνος στα άκρα).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάζουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- επώδυνη ούρηση, συχνή ούρηση, αίμα στα ούρα, αδυναμία συγκράτησης των ούρων,
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος,

- πόνος, αίσθημα μυρμηκίασης ή μούδιασμα που φτάνει μέχρι χαμηλά στο πόδι σας (ισχιαλγία),
- δυσκοιλιότητα,
- δυσφορία στην κοιλιά,
- εξάνθημα,
- δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από φαγούρα, ερυθρότητα και/ή ξηρότητα (έκζεμα),
- τριχόπτωση (αλωπεκία).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάζουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- πυρετός, έμετος και κοιλιακό άλγος ή δυσφορία (εκκολπωματίτιδα),
- λοίμωξη του ωτός,
- εξάνθημα που ενδέχεται να εμφανιστεί στο δέρμα ή έλκη στο στόμα (λειχηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα).

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάζουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους):

- αλλεργική αντίδραση που μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία κυρίως του δέρματος (π.χ. πορφυρές ή καφεκόκκινες κηλίδες, κνίδωση ή δερματικά έλκη) (αγγειίτιδα απόυπερευαισθησία).

Μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητά τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε πόνο στο αυτί, έκκριση από το αυτί και/ή λοίμωξη στο αυτί. Αυτά μπορεί να είναι σημάδια οστικής βλάβης στο αυτί.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω **του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Enfraxy

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα μετά το ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μπορείτε να αφήσετε την προγεμισμένη σας σύριγγα εκτός ψυγείου μέχρι να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) πριν από την ένεση. Έτσι η ένεση θα γίνει πιο άνετα. Όταν αφεθεί η σύριγγά σας να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C), θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 30 ημέρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον

φαρμακοποιού σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίεςΤι περιέχει το Enfraxy

- Η δραστική ουσία είναι η δενοσουμάμπη. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα του 1 ml περιέχει 60 mg δενοσουμάμπης (60 mg/ml).
- Τα άλλα συστατικά είναι οξικό οξύ, ψυχρό, τριϋδρικό οξικό νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου, σορβιτόλη, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Enfraxy και περιεχόμενα της συσκευασίας

Enfraxy είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ωχροκίτρινο ενέσιμο διάλυμα που παρέχεται σε έτοιμη προς χρήση προγεμισμένη σύριγγα.

Κάθε συσκευασία περιέχει μία προγεμισμένη σύριγγα με μηχανισμό κάλυψης βελόνας.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36, Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13,
Dublin, Ιρλανδία, D13 R20R

Παρασκευαστής

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Norge

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

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

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

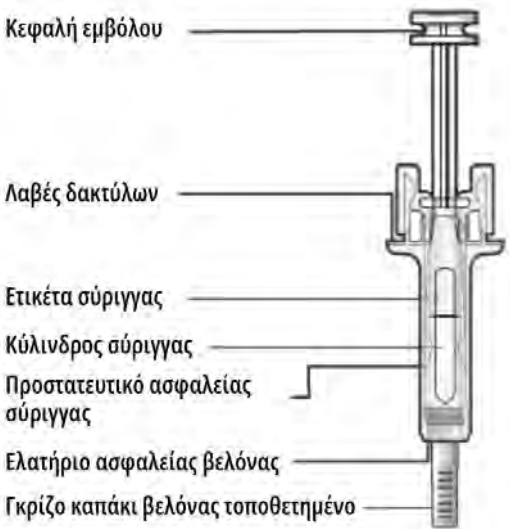
Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>

Οδηγίες χρήσης:	
Οδηγός για τα εξαρτήματα	
Πριν από τη χρήση	Μετά τη χρήση
	
Εικόνα Α	
Σημαντικές πληροφορίες	
Διαβάστε τις Πληροφορίες για τον Ασθενή για σημαντικές πληροφορίες που πρέπει να γνωρίζετε σχετικά με το Evfraxy πριν χρησιμοποιήσετε αυτές τις Οδηγίες Χρήσης Πριν χρησιμοποιήσετε μια προγεμισμένη σύριγγα Evfraxy με αυτόματο προστατευτικό ασφαλείας βελόνας, διαβάστε αυτές τις σημαντικές πληροφορίες: - Είναι σημαντικό να μην προσπαθήσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση, εκτός εάν έχετε εκπαιδευτεί από τον γιατρό σας ή τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης. - Η προγεμισμένη σύριγγα διαθέτει προστατευτικό ασφαλείας βελόνας που ενεργοποιείται για να καλύψει τη βελόνα μετά τη χορήγηση της ένεσης. Το προστατευτικό της βελόνας θα βοηθήσει στην αποφυγή τραυματισμών από τη βελόνα σε όποιον χειρίζεται την προγεμισμένη σύριγγα μετά τη χορήγηση της ένεσης. - Βεβαιωθείτε ότι η ονομασία Evfraxy αναγράφεται στο κουτί και στην ετικέτα της προγεμισμένης σύριγγας. - Το Evfraxy χορηγείται ως ένεση στον ιστό ακριβώς κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση). x Μην χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα, αν το κουτί έχει ανοιχτεί ή έχει υποστεί φθορά. x Μην αφαιρέσετε το γκρι καπάκι της βελόνας από την προγεμισμένη σύριγγα μέχρι να είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση. x Μην χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα εάν έχει πέσει σε σκληρή επιφάνεια. Χρησιμοποιήστε μια νέα προγεμισμένη σύριγγα και καλέστε τον γιατρό ή τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης x Μην επιχειρήσετε να ενεργοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα πριν από την ένεση x Μην επιχειρήσετε να αφαιρέσετε το διαφανές προστατευτικό κάλυμμα ασφαλείας της σύριγγας από την προγεμισμένη σύριγγα x Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα εάν είναι σπασμένη, προ-ενεργοποιημένη ή αποσυναρμολογημένη από το προστατευτικό της βελόνας Καλέστε τον γιατρό σας ή τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις.	

Αποθήκευση της προγεμισμένης σύριγγας Enfraxy

- Φυλάσσετε το Enfraxy σε ψυγείο στους 2°C έως 8°C (36°F έως 46°F) στο αρχικό κουτί.
- **Μην** καταψύχετε. Πριν από τη χορήγηση, του Enfraxy αφήστε το να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C/77°F) στον αρχικό περιέκτη.
- Εφόσον αφαιρεθεί από το ψυγείο, το Enfraxy δεν πρέπει να εκτίθεται σε θερμοκρασίες άνω των 25°C/77°F και πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 30 ημερών. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί εντός των 30 ημερών, το Enfraxy θα πρέπει να απορρίπτεται. Δείτε το **βήμα 4: Απόρριψη των χρησιμοποιημένων προγεμισμένων συριγγών**.

Βήμα 1: Συγκεντρώστε το υγειονομικό υλικό

- Βρείτε μια καθαρή, καλά φωτισμένη και επίπεδη επιφάνεια εργασίας.
- Βγάλτε το κουτί της προγεμισμένης σύριγγας από το ψυγείο και τοποθετήστε το στην καθαρή επιφάνεια εργασίας σας. Αφήστε το να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση της ένεσης.
- Αφαιρέστε τον δίσκο της προγεμισμένης σύριγγας από το κουτί.
- Πλύνετε τα χέρια σας καλά με σαπούνι και νερό.
- Συγκεντρώστε το υγειονομικό υλικό που απαιτούνται για την ένεσή σας (δεν περιλαμβάνονται) **Εικόνα Β**:
 - μαντηλάκια εμποτισμένα με αλκοόλη
 - Τολύπια βαμβακιού ή επίθεμα γάζας τσιρότο
 - δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων

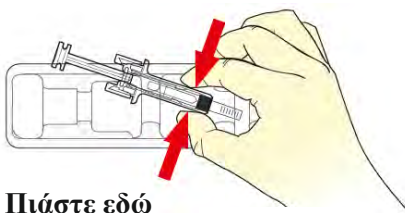
- x** **Μην** προσπαθήσετε να ζεστάνετε τη σύριγγα χρησιμοποιώντας πηγή θερμότητας, όπως ζεστό νερό ή φούρνο μικροκυμάτων.
- x** **Μην** αφήνετε την προγεμισμένη σύριγγα εκτεθειμένη σε άμεσο ηλιακό φως.
- x** **Μην** ανακινείτε την προγεμισμένη σύριγγα.
- **Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα σε μέρη που δεν**



Εικόνα Β

Βήμα 2: Προετοιμαστείτε για την έγχυση

- Ανοίξτε το δίσκο αφαιρώντας το κάλυμμα. Πιάστε το προστατευτικό ασφαλείας της προγεμισμένης σύριγγας για να αφαιρέσετε την προγεμισμένη σύριγγα από τον δίσκο (**Εικόνα Γ**).



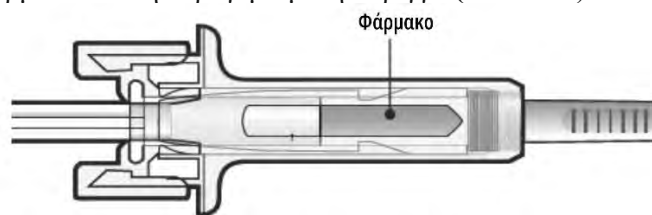
Πιάστε εδώ

Εικόνα Γ

Για λόγους ασφαλείας:

- x** **Μην** πιάνετε το έμβολο.
- x** **Μην** πιάνετε το γκρι καπάκι της βελόνας.

- Επιθεωρήστε το φάρμακο και την προγεμισμένη σύριγγα (**Εικόνα Δ**).



Εικόνα Δ

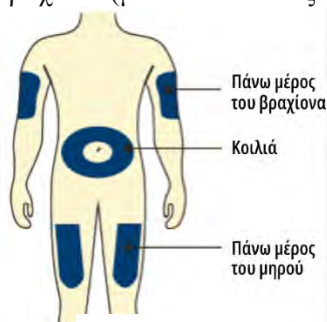
- Χ Μην** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα εάν:
- Το φάρμακο είναι θολό ή υπάρχουν σωματίδια σε αυτό. Πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο διάλυμα.
 - Οποιοδήποτε μέρος εμφανίζεται ραγισμένο ή σπασμένο.
 - Το γκρι καπάκι της βελόνας λείπει ή δεν είναι καλά στερεωμένο.
 - Η ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα έχει παρέλθει την τελευταία ημέρα του αναγραφόμενου μήνα.

Σε όλες τις περιπτώσεις, χρησιμοποιήστε νέα προγεμισμένη σύριγγα και καλέστε τον γιατρό σας ή τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης.

- Πλύνετε καλά τα χέρια σας. Προετοιμάστε και καθαρίστε το σημείο της ένεσης.

Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε (Εικόνα Ε):

- Το πάνω μέρος του μηρού σας.
- Την κοιλιά, εκτός από μια περιοχή 5 εκατοστών (2 ιντσών) ακριβώς γύρω από τον αφαλό σας.
- Την εξωτερική περιοχή του άνω βραχίονα (μόνο αν κάποιος άλλος σας κάνει την ένεση).

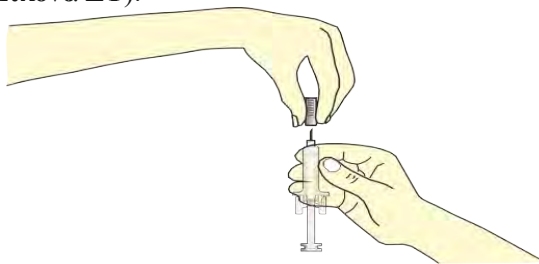


Εικόνα Ε

Καθαρίστε το σημείο της ένεσης με ένα μαντηλάκι εμποτισμένο με οινόπνευμα. Αφήστε το δέρμα σας να στεγνώσει.

- Χ Μην** αγγίζετε το σημείο της ένεσης πριν από την ένεση.
- Χ Μην** κάνετε ένεση σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, μελανιασμένο, κόκκινο ή σκληρό.
- Αποφύγετε την ένεση σε περιοχές με ουλές ή ραγάδες.

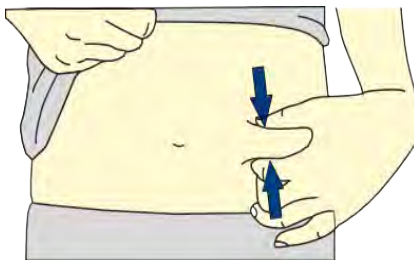
- Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα από το προστατευτικό ασφαλείας της βελόνας. Όταν είστε έτοιμοι, τραβήξτε προσεκτικά το γκρι καπάκι της βελόνας με ευθεία κίνηση και μακριά από το σώμα (**Εικόνα ΣΤ**).



Εικόνα ΣΤ

- x** Μη στρίβετε ή λυγίζετε το γκρι καπάκι της βελόνας.
- x** Μη κρατάτε την προγεμισμένη σύριγγα από τη ράβδο του εμβόλου
- Πετάξτε το γκρι καπάκι της βελόνας στο δοχείο απορριμμάτων

- Τσιμπήστε το σημείο της ένεσης για να δημιουργήσετε μια σταθερή επιφάνεια (**Εικόνα Ζ**).

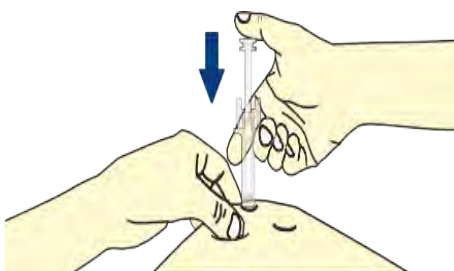


Εικόνα Ζ

! Είναι σημαντικό να κρατάτε το δέρμα τσιμπημένο κατά την ένεση

Βήμα 2: κάνω ένεση

- Διατηρήστε το σημείο τσιμπήματος. ΕΙΣΑΓΕΤΕ τη βελόνα στο δέρμα (**Εικόνα Η**).



Εικόνα Η

- x** Μη αγγίζετε την καθαρισμένη περιοχή του δέρματος.

- ΠΙΕΣΤΕ το έμβολο με αργή και σταθερή πίεση μέχρι να αισθανθείτε ή να ακούσετε ένα «κλικ». Σπρώξτε το μέχρι κάτω μετά από το κλικ (**Εικόνα Θ**).



Εικόνα Θ

- ! Είναι σημαντικό να πιέζετε προς τα κάτω μετά το «κλικ» για να χορηγήσετε την πλήρη δόση σας.
- Μόλις γίνει η ένεση ολόκληρης της δόσης, θα ενεργοποιηθεί το προστατευτικό ασφαλείας της βελόνας. Μπορείτε να κάνετε ένα από τα εξής: (Ανατρέξτε στην **Εικόνα Ι**).
- Ελευθερώστε το έμβολο μέχρι να καλυφθεί ολόκληρη η βελόνα και στη συνέχεια αφαιρέστε τη βελόνα από το σημείο της ένεσης.

Ή

- Αφαιρέστε απαλά τη βελόνα από το σημείο της ένεσης και αφήστε το έμβολο έως ότου ολόκληρη η βελόνα να καλυφθεί από το προστατευτικό ασφαλείας της βελόνας.



Εικόνα Ι

Αφού απελευθερώσετε το έμβολο, το προστατευτικό ασφαλείας της προγεμισμένης σύριγγας θα καλύψει με ασφάλεια τη βελόνα της ένεσης.

- Εάν το προστατευτικό ασφαλείας της βελόνας δεν ενεργοποιηθεί ή ενεργοποιηθεί μόνο εν μέρει, απορρίψτε το προϊόν (χωρίς να επανατοποθετήσετε το καπάκι της βελόνας). Δείτε το **«Βήμα 4: Απόρριψη των χρησιμοποιημένων προγεμισμένων συριγγών»**.

x Μην επανατοποθετήσετε το γκρι καπάκι της βελόνας σε χρησιμοποιημένες προγεμισμένες σύριγγες.

- Εξετάστε το σημείο της έγχυσης.

Εάν υπάρχει αίμα, πιέστε ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα στο σημείο της ένεσης. **Μην** τρίψετε το σημείο της ένεσης. Εφαρμόστε ένα τσιρότο αν χρειαστεί.

Βήμα 4: Απόρριψη χρησιμοποιημένων προγεμισμένων σύριγγών

- Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη σύριγγα και τα άλλα υλικά σε δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων (**Εικόνα 1Α**).



Εικόνα 1Α

Τα φάρμακα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

Φυλάσσετε τη χρησιμοποιημένη σύριγγα και το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων μακριά σε χώρο όπου δεν μπορούν να δουν και να φθάσουν τα παιδιά.

- x** Μην επαναχρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα.
- x** Μην ανακυκλώνετε τις προγεμισμένες σύριγγες και μην τις πετάτε στα οικιακά απορρίμματα.

x