

**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 οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Osqay 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).

Το δενοσουμάμπη (denosumab) 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 (ενέσιμο).

Διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα.

pH: 5,0 έως 5,5

Ωσμωγραμμομοριακότητα: 270 έως 350 mOsmol/kg

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άνδρες με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες το δενοσουμάμπη (denosumab) 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 δενοσουμάμπη (denosumab) 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 (denosumab) 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 δενοσουμάμπη (denosumab) 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 του δενοσουμάμπη (denosumab) όσο και των διφοσφωνικών) δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ανάγκη συνεχούς θεραπείας θα πρέπει να επαναξιολογείται περιοδικά με βάση τα οφέλη και τους δυνητικούς κινδύνους του δενοσουμάμπη (denosumab) μεμονωμένα ανά ασθενή, ιδίως μετά από 5 ή περισσότερα χρόνια χρήσης (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ηλικιωμένοι (ηλικίας  $\geq 65$  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].

*Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του δενοσουμάμπη (denosumab) δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το δενοσουμάμπη (denosumab)Osqay 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 παρόντα 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

### *Υπασβεστιαμία*

Είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται οι ασθενείς σε κίνδυνο να εμφανίσουν υπασβεστιαμία. Η υπασβεστιαμία 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 υπασβεστιαμία 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 υπασβεστιαμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8 για τα συμπτώματα). Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να αναφέρουν συμπτώματα ενδεικτικά της υπασβεστιαμίας.

Στην περίοδο μετά την κυκλοφορία, έχει αναφερθεί σοβαρή συμπτωματική υπασβεστιαμία (με αποτέλεσμα εισαγωγή στο νοσοκομείο, συμβάντα απειλητικά για τη ζωή και θανατηφόρα περιστατικά). Αν και τα περισσότερα περιστατικά εμφανίστηκαν τις πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, έχει εμφανισθεί και αργότερα.

Η συγχρηγούμενη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή είναι ένας πρόσθετος παράγοντας κινδύνου για υπασβεστιαμία.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπασβεστιαμίας. Οι κίνδυνοι εμφάνισης υπασβεστιαμίας και συνοδών αυξήσεων της παραθορμόνης αυξάνονται 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 (denosumab) 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 (ΟΝΓ)*

ΟΝΓ έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν δενοσουμάμπη (denosumab) 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 (denosumab) σε ασθενείς με συνοδούς παράγοντες κινδύνου.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν αξιολογείται ο κίνδυνος εμφάνισης ΟΝΓ 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 πήκτικότητας, λοιμώξεις), κάπνισμα.
- συγχρηγούμενες 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 οδόντος).

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 δеноσουμάμπη (denosumab). 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 του δеноσουμάμπη (denosumab).

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 αναφέρθηκε με τη χρήση δеноσουμάμπη (denosumab). 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 δеноσουμάμπη (denosumab) και παρουσιάζουν συμπτώματα στο αυτί, 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 δеноσουμάμπη (denosumab) (βλ. παράγραφο 4.8). Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού μπορούν να συμβούν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό στην υποτροχαντήρια 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, υποφωσφοραιμία) και με τη χρήση συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. διφωσφονικά, γλυκοκορτικοειδή, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων). Τα συμβάματα αυτά έχουν επίσης παρατηρηθεί χωρίς αντιαπορροφητική 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 δеноσουμάμπη (denosumab) και που έχουν υποστεί κάταγμα της διάφυσης του μηριαίου άξονα. Η διακοπή του δеноσουμάμπη (denosumab) 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 δеноσουμάμπη (denosumab), 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 αντιαπορροφητική θεραπεία*

Η μακροπρόθεσμη αντιαπορροφητική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων τόσο του δеноσουμάμπη (denosumab) 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 (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Συγχορηγούμενη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δеноσουμάμπη (denosumab)*

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

#### *δеноσουμάμπη (denosumab) Υπερασβεστιαμία σε παιδιατρικούς ασθενείς*

Το δеноσουμάμπη (denosumab) 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 επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η με την διατροφή λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

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

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

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

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

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

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του δеноσουμάμπη (denosumab) σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το δеноσουμάμπη (denosumab) δεν συνιστάται για χρήση σε έγκυες γυναίκες καθώς 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 δеноσουμάμπη (denosumab). Οι όποιες επιδράσεις του δеноσουμάμπη (denosumab) 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 το δеноσουμάμπη (denosumab) 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 του δеноσουμάμπη (denosumab) βλ. παράγραφο 5.1) κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να επηρεάσει την ωρίμανση του μαζικού αδένου 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 δеноσουμάμπη (denosumab), λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το νεογέννητο/βρέφος και το όφελος της θεραπείας με δеноσουμάμπη (denosumab) για την γυναίκα.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση του δеноσουμάμπη (denosumab) στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το δενοσουμάμπη (denosumab) 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 το δενοσουμάμπη (denosumab) (που έχουν παρατηρηθεί σε πάνω από ένα ασθενή στους δέκα) είναι το μυοσκελετικό άλγος και το άλγος σε άκρο. Όχι συχνά περιστατικά κυτταρίτιδας, σπάνια περιστατικά υπασβεστιαμίας, 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 δενοσουμάμπη (denosumab).

##### Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα του πίνακα 1 κάτωθι περιγράφουν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν από κλινικές δοκιμές 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 ορμονικό αποκλεισμό**

<b>Κατηγορία/ οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA</b>	<b>Κατηγορία συχνότητας</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού Εκκολπωματίτιδα <sup>1</sup> Κυτταρίτιδα <sup>1</sup> Λοίμωξη του ωτός
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες Σπάνιες	Υπερευαισθησία σε φάρμακο <sup>1</sup> Αναφυλακτική αντίδραση <sup>1</sup>
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Σπάνιες	Υπασβεστιαμία <sup>1</sup>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ισχιαλγία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές Συχνές	Δυσκοιλιότητα Κοιλιακή δυσφορία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές Πολύ σπάνιες	Εξάνθημα Έκζεμα Αλωπεκία Λειχηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα <sup>1</sup> Αγγειίτιδα από υπερευαισθησία

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Σπάνιες Σπάνιες  Μη γνωστής συχνότητας	Άλγος σε άκρο Μυοσκελετικό άλγος <sup>1</sup> Οστεονέκρωση της γνάθου <sup>1</sup> Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού <sup>1</sup> Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου <sup>2</sup>
--	---	---

<sup>1</sup> Βλ. παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

<sup>2</sup> 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 το δενοσουμάμπη (denosumab) 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

#### *Υπασβεστιαμία*

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 δενοσουμάμπη (denosumab). 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, σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής συμπτωματικής υπασβεστιαμίας με αποτέλεσμα εισαγωγή στο νοσοκομείο, συμβάντα απειλητικά για τη ζωή και θανατηφόρα περιστατικά έχουν αναφερθεί, κυρίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για υπασβεστιαμία που έλαβαν δενοσουμάμπη (denosumab), με τα περισσότερα περιστατικά να συμβαίνουν τις πρώτες εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Παραδείγματα των κλινικών εκδηλώσεων της σοβαρής συμπτωματικής υπασβεστιαμίας έχουν συμπεριλάβει παράταση του διαστήματος QT, τετανία, επιληπτικές κρίσεις και μεταβληθείσα νοητική κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.4). Τα συμπτώματα της υπασβεστιαμίας σε κλινικές μελέτες με δενοσουμάμπη περιλάμβαναν παραισθησίες ή δυσκαμψία μυών, σύσπαση, σπασμούς και μυϊκές κράμπες. δενοσουμάμπη (denosumab)

#### *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 του δενοσουμάμπη (denosumab) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (εικονικό φάρμακο [1,2%, 50 στις 4.041 γυναίκες] έναντι δενοσουμάμπη (denosumab) [1,5%, 59 στις 4.050 γυναίκες]), σε άνδρες με οστεοπόρωση (εικονικό φάρμακο [0,8%, 1 στους 120 άνδρες] έναντι δενοσουμάμπη (denosumab) [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 δενοσουμάμπη (denosumab) [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 δενοσουμάμπη (denosumab) (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 του δενοσουμάμπη (denosumab) (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 ΙΙΙ μελέτης επέκτασης έπειτα από θεραπεία με δενοσουμάμπη (denosumab) 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 (denosumab). Ο κίνδυνος της ΟΝΓ αυξάνεται με τη διάρκεια της έκθεσης στο δενοσουμάμπη (denosumab).

Ο κίνδυνος της ΟΝΓ αξιολογήθηκε επίσης στο πλαίσιο αναδρομικής μελέτης κοόρτης μεταξύ 76.192 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που είχαν αρχίσει πρόσφατα θεραπεία με δενοσουμάμπη (denosumab). Η συχνότητα εμφάνισης της ΟΝΓ ήταν 0,32% (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,26, 0,39) μεταξύ των ασθενών που είχαν λάβει δενοσουμάμπη (denosumab) για διάστημα έως και 3 έτη και 0,51% (95% CI: 0,39, 0,65) μεταξύ των ασθενών που είχαν λάβει δενοσουμάμπη (denosumab) για διάστημα έως και 5 έτη παρακολούθησης.

#### *Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού*

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

#### *Εκκολπωματίτιδα*

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης ΙΙΙ 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 το δενοσουμάμπη (denosumab), 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*

Στο μετεγκριτικό περιβάλλον, σπάνιες περιπτώσεις σχετιζόμενης με το φάρμακο υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων του εξανθήματος, της κνίδωσης, διόγκωση του προσώπου, του ερυθήματος, και των αναφυλακτικών αντιδράσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το δενοσουμάμπη (denosumab).

#### *Μυοσκελετικό άλγος*

Μυοσκελετικό άλγος, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιστατικών, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν δενοσουμάμπη (denosumab) στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του. Σε κλινικές δοκιμές, το μυοσκελετικό άλγος ήταν πολύ συχνό τόσο στην ομάδα του δενοσουμάμπη (denosumab) όσο και του εικονικού φαρμάκου. Μυοσκελετικό άλγος που οδηγεί σε διακοπή της υπό μελέτη θεραπείας ήταν όχι συχνό.

#### *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 δενοσουμάμπη (denosumab) δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 18). Έχει αναφερθεί σοβαρή υπερασβεστιαμία (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 εξωνεφρική κάθαρση, διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο υπασβεστιαμίας 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 εξωνεφρική κάθαρση (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. Το δενοσουμάμπη (denosumab) 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 με δράση στο μεταβολισμό των οστών, κωδικός ATC: M05BX04.

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

#### Μηχανισμός δράσης

Το δενοσουμάμπη (denosumab) 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 συμπαγή όσο και στα σπογγώδη οστά.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η θεραπεία με δενοσουμάμπη (denosumab) μείωσε γρήγορα το ρυθμό οστικής ανακατασκευής φτάνοντας 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 καθόλο 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 του δενοσουμάμπη (denosumab) 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 το δενοσουμάμπη (denosumab) ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με δενοσουμάμπη (denosumab) για πρώτη φορά.

#### Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δενοσουμάμπη (denosumab), ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα κατά του δενοσουμάμπη (denosumab). Δεν έχει παρατηρηθεί κάποιος εμφανής συσχετισμός της ανάπτυξης αντισωμάτων με τη φαρμακοκινητική, την κλινική ανταπόκριση ή ανεπιθύμητα συμβάντα.

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του δеноσουμάμπη (denosumab) χορηγούμενου 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 οστικής πυκνότητας (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

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

### Πίνακας 2. Επίδραση του δеноσουμάμπη (denosumab) 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 (denosumab) 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

Το δеноσουμάμπη (denosumab) 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 του δеноσουμάμπη (denosumab) στα 3 χρόνια.

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

### Επίδραση σε όλα τα κλινικά κατάγματα

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

### Πίνακας 3. Επίδραση του δеноσουμάμπη (denosumab) στον κίνδυνο κλινικών καταγμάτων σε διάστημα 3 ετών

	Ποσοστό γυναικών με κάταγμα (%) <sup>+</sup>		Μείωση του απόλυτου κινδύνου (%) (95% CI)	Μείωση του σχετικού κινδύνου (%) (95% CI)
	Εικονικό φάρμακο n = 3.906	δеноσουμάμπη (denosumab) n = 3.902		
Οποιοδήποτε κλινικό κάταγμα <sup>1</sup>	10,2	7,2	2,9 (1,6, 4,2)	30 (19, 41)***

Κλινικό σπονδυλικό κατάγμα	2,6	0,8	1,8 (1,2, 2,4)	69 (53, 80)***
Μη-σπονδυλικό κατάγμα <sup>2</sup>	8,0	6,5	1,5 (0,3, 2,7)	20 (5, 33)**
Μείζον μη-σπονδυλικό κατάγμα <sup>3</sup>	6,4	5,2	1,2 (0,1, 2,2)	20 (3, 34)*
Μείζον οστεοπορωτικό κατάγμα <sup>4</sup>	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),  
\*\*\* $p \leq 0,0001$

<sup>+</sup> Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier στα 3 χρόνια.

<sup>1</sup> Περιλαμβάνει τα κλινικά σπονδυλικά και μη-σπονδυλικά κατάγματα.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Περιλαμβάνει τα κατάγματα της πύελου, του άπω άκρου του μηριαίου, του εγγύς τμήματος της κνήμης, των πλευρών, του εγγύς βραχιονίου, του αντιβραχίου, και του ισχίου.

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

Σε γυναίκες με BMD του αυχένα του μηριαίου κατά την έναρξη  $\leq -2,5$ , το δενοσουμάμπη (denosumab) 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 το δενοσουμάμπη (denosumab) σε διάστημα 3 ετών ήταν σταθερή ανεξαρτήτως του 10-ετούς κινδύνου κατάγματος κατά την έναρξη της αγωγής.

#### *Επίδραση στην οστική πυκνότητα*

Το δενοσουμάμπη (denosumab) 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 το δενοσουμάμπη (denosumab) 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 του δενοσουμάμπη (denosumab), 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 το δενοσουμάμπη (denosumab) για τη διατήρηση της δράσης του φαρμακευτικού προϊόντος. Η επαναχορήγηση του δενοσουμάμπη (denosumab) επέφερε παρόμοια οφέλη στην BMD με αυτά που παρατηρήθηκαν όταν το δενοσουμάμπη (denosumab) χορηγήθηκε για πρώτη φορά.

#### *Ανοικτής επισήμανσης μελέτη για την θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης*

Σε σύνολο 4.550 γυναικών (2.343 δενοσουμάμπη (denosumab) 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 στον μήνα 36 της μελέτης συμφώνησαν να συμμετάσχουν σε μια 7ετή, πολυεθνική, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους μελέτη επέκτασης για την αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του δενοσουμάμπη (denosumab). Όλες οι γυναίκες στην μελέτη επέκτασης επρόκειτο να λάβουν δενοσουμάμπη (denosumab) 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 (denosumab) 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 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 επισήμανσης. 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 (denosumab) 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 (ΟΝΓ) 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 του δενοσουμάμπη (denosumab) μία φορά κάθε 6 μήνες για 1 έτος διερευνήθηκαν σε 242 άνδρες ηλικίας 31-84 ετών. Ασθενείς με eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> αποκλείστηκαν από τη μελέτη. 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. Το δενοσουμάμπη (denosumab) 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). Το δενοσουμάμπη (denosumab) 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 (denosumab), 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 (denosumab). Τα αποτελέσματα της βιοψίας οστών έδειξαν φυσιολογική αρχιτεκτονική και ποιότητα των οστών, χωρίς ενδείξεις διαταραχών της επιμετάλλωσης, ινώδους πάρου ή ίνωσης του μυελού. Τα ιστομορφομετρικά ευρήματα στη μελέτη επέκτασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση έδειξαν ότι οι αντιαπορροφητικές επιδράσεις του δενοσουμάμπη (denosumab), 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 στέρηση ανδρογόνων

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του δενοσουμάμπη (denosumab) χορηγούμενου μια φορά κάθε 6 μήνες για 3 έτη διερευνήθηκε σε άνδρες με ιστολογικά επιβεβαιωμένο μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη που λάμβαναν 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.

Το δενοσουμάμπη (denosumab) 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 άνω 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.

Το δενοσουμάμπη (denosumab) 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 του δενοσουμάμπη (denosumab) 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. Το δενοσουμάμπη (denosumab) 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 άνω 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 του δενοσουμάμπη (denosumab) 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 στόματος (ή ισοδύναμου).

Μελετήθηκαν δύο υποπληθυσμοί: συνέχισης της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή ( $\geq 7,5$  mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ημερησίως για  $\geq 3$  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 δενοσουμάμπη (denosumab) 60 mg άπαξ υποδορίως κάθε 6 μήνες είτε 5 mg ρισενδρονάτη άπαξ ημερησίως από 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, το δενοσουμάμπη (denosumab) κατέδειξε μεγαλύτερη αύξηση της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε σύγκριση με τη ρισενδρονάτη στο 1 έτος (δενοσουμάμπη (denosumab) 3,6%, ρισενδρονάτη 2,0%,  $p < 0,001$ ) και στα 2 έτη (δενοσουμάμπη (denosumab) 4,5%, ρισενδρονάτη 2,2%,  $p < 0,001$ ). Στον υποπληθυσμό έναρξης της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή, το δενοσουμάμπη (denosumab) κατέδειξε

μεγαλύτερη αύξηση της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε σύγκριση με τη ρισενδρονάτη στο 1 έτος ( δενοσουμάμπη (denosumab) 3,1%, ρισενδρονάτη 0,8%,  $p < 0,001$ ) και στα 2 έτη ( δενοσουμάμπη (denosumab) 4,6%, ρισενδρονάτη 1,5%,  $p < 0,001$ ).

Επιπλέον, το δενοσουμάμπη (denosumab) 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 ρισενδρονάτη.

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% ( δενοσουμάμπη (denosumab)) έναντι 3,2% (ρισενδρονάτη). Η επίπτωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων στους ασθενείς ήταν 4,3% ( δενοσουμάμπη (denosumab)) έναντι 2,5% (ρισενδρονάτη). 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 υποδόριο (SC) δενοσουμάμπη (denosumab) 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%), άλγος σε άκρο (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 νοσηλειών σε νοσοκομείο οφειλόμενων σε υπερασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων μελέτη που διεξήχθη σε 24 παιδιατρικούς ασθενείς με οστεοπόρωση επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή, ηλικίας από 5 έως 17 ετών, για την αξιολόγηση της μεταβολής στο Z-score BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης από την αρχική τιμή αναφοράς, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν τεκμηριώθηκαν και, ως εκ τούτου, το δενοσουμάμπη (denosumab) δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για αυτήν την ένδειξη.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το δενοσουμάμπη (denosumab) 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. Βλεπε 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 του δενοσουμάμπη (denosumab) στον ορό ( $C_{max}$ ) που είναι 6 mcg/ml (εύρος 1-17 mcg/ml) σημειώθηκε σε 10 ημέρες (εύρος 2-28 ημέρες).

### Βιομετασχηματισμός

Το δενοσουμάμπη (denosumab) 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 δενοσουμάμπη (denosumab) 6 μήνες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου.

Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση ή μεταβολή της φαρμακοκινητικής του δενοσουμάμπη (denosumab) με το πέρασμα του χρόνου κατά τη χορήγηση πολλαπλών υποδόριων δόσεων 60 mg μια φορά στους 6 μήνες. Η φαρμακοκινητική του δενοσουμάμπη (denosumab) δεν επηρεάστηκε από το σχηματισμό δεσμευτικών αντισωμάτων έναντι του δενοσουμάμπη (denosumab) 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 του δενοσουμάμπη (denosumab).

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 BMD παρέμειναν ίδιες σε μεγάλο εύρος σωματικού βάρους.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε μελέτες κυμαινόμενης δόσης, το δενοσουμάμπη (denosumab) επέδειξε μη γραμμική, δοσοεξαρτώμενη 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 υπό εξωνεφρική κάθαρση, ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του δενοσουμάμπη (denosumab).

### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία ειδική μελέτη σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Σε γενικές γραμμές, τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν απομακρύνονται μέσω μηχανισμών ηπατικού μεταβολισμού. Η φαρμακοκινητική του δενοσουμάμπη (denosumab) δεν αναμένεται να επηρεαστεί από την έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το δενοσουμάμπη (denosumab) 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 του δενοσουμάμπη (denosumab) 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 του δενοσουμάμπη (denosumab) 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 πιθήκους cynomolgus, οι δόσεις δενοσουμάμπη (denosumab) 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 του δενοσουμάμπη (denosumab), εφόσον τέτοιες δοκιμασίες δεν είναι σχετικές με το συγκεκριμένο μόριο. Ωστόσο, λόγω των χαρακτηριστικών του, το δενοσουμάμπη (denosumab) θεωρείται απίθανο να έχει οποιοδήποτε δυναμικό γονιδοτοξικότητας.

Το καρκινογόνο δυναμικό του δενοσουμάμπη (denosumab) δεν έχει εκτιμηθεί σε μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα. Σε προκλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε knockout ποντίκια που στερούνταν το RANK ή το RANKL, παρατηρήθηκε διαταραχή του σχηματισμού λεμφαδένων στο έμβρυο. Επίσης, σε knockout ποντίκια που στερούνταν το RANK ή το RANKL παρατηρήθηκε απουσία παραγωγής γάλακτος λόγω αναστολής της ωρίμανσης του μαζικού αδένου (ανάπτυξη κυψελοειδών και λοβιακών αδένων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης).

Σε μία μελέτη σε πιθήκους cynomolgus στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις δενοσουμάμπη (denosumab) κατά τη διάρκεια περιόδου που ισοδυναμεί με το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης 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 πιθήκους cynomolgus στους οποίους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης χορηγήθηκε δενοσουμάμπη (denosumab) 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 ζώα (συσχέτιση με τη θεραπεία είναι ασαφής). Δεν υπήρξαν στοιχεία βλάβης στην μητέρα πριν από τον τοκετό, ανεπιθύμητα μητρικά συμβάματα παρατηρήθηκαν σπάνια κατά τον τοκετό. Η ανάπτυξη των μητρικών μαστικών αδένων ήταν φυσιολογική.

Σε προκλινικές μελέτες της ποιότητας των οστών σε πιθήκους υπό μακροχρόνια θεραπεία με δενοσουμάμπη (denosumab), μειώσεις 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 πιθήκους που έλαβαν δενοσουμάμπη (denosumab).

Σε αρσενικά ποντίκια γενετικά τροποποιημένα ώστε να εκφράζουν το huRANKL (ποντίκια knock-in), στα οποία προκλήθηκε κάταγμα στον φλοιό, το δενοσουμάμπη (denosumab) καθυστέρησε την εξαφάνιση του χόνδρου και την ανακατασκευή του πάρου 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 δеноσουμάμπη (denosumab)) 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 δеноσουμάμπη (denosumab) 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 δеноσουμάμπη (denosumab) 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**

Παγόμορφο οξικό οξύ \*

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)\*

Σορβιτόλη

Πολυσορβικό 20

Υδωρ για ενέσιμα

\* Το οξικό ρυθμιστικό διάλυμα σχηματίζεται με την ανάμειξη οξικού οξέος με υδροξείδιο του νατρίου.

### **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 Osqay μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) για διάστημα έως 30 ημέρες στο αρχικό κουτί. 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 τη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Ένα ml διαλύματος σε προγεμισμένη σύριγγα μιας χρήσης από γυαλί τύπου I με βελόνα 3B από ανοξείδωτο ατσάλι διαμέτρου 27 G και μήκους 0,5 ίντσας, με με πάμα εισχώρησης εμβόλου (ελαστικό βρωμοβουτυλίου) και συσκευή ασφαλείας της βελόνας.

Συσκευασία της μίας προγεμισμένης σύριγγας με συσκευή ασφαλείας της βελόνας με κουτί που περιέχει κυψέλη

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **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 στη θέση 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.

Πλήρεις οδηγίες χρήσης παρέχονται στις «Οδηγίες χρήσης» που περιέχονται στο κουτί.

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Theramex Ireland Ltd.  
3<sup>rd</sup> Floor Kilmore House  
Park Lane Spencer Dock  
Dublin 1  
D01 YE64  
Ιρλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/25/1997/001

## **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: <https://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. 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

Enzene Biosciences Ltd.  
Plot No. A/22 A/1/2,  
MIDC Chakan Industrial Area Phase II,  
Khalumbre Village,  
Khed Taluka,  
Pune 410501  
Ινδία

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

ADOH B.V.  
Godfried Bomansstraat 31, Nijmegen,  
Gelderland, 6543 JA,  
Ολλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

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

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **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**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Osqay 60 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
δενοσουμάμπη (denosumab)

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Παγόμορφο οξικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, σορβιτόλη, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

Μία προγεμισμένη σύριγγα με συσκευή ασφάλειας της βελόνας.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για υποδόρια χρήση.

**Σημαντικό:** διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τον χειρισμό της προγεμισμένης σύριγγας.

Μην ανακινείτε.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**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 (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα 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**

Theramex Ireland Ltd.  
3<sup>rd</sup> Floor Kilmore House  
Park Lane Spencer Dock  
Dublin 1  
D01 YE64  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/25/1997/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Osqay 60 mg

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΣΕ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Osqay 60 mg  
δενοσουμάμπη (denosumab)

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Theramex Ireland Ltd

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

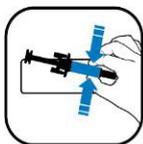
ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

SC



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

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

Osqay 60 mg  
δενοσουμάμπη (denosumab)  
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 (τοποθετημένη με διάτρηση στην κυψέλη που περιέχει την προγεμισμένη σύριγγα)**

Osqay 60 mg ενέσιμο  
δενοσουμάμπη (denosumab)

SC

Επόμενη ένεση σε 6 μήνες.

Χρησιμοποιείτε το Osqay για όσο διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας.

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Osqay 60 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα δενοσουμάμπη (denosumab)

- ▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον 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 Osqay.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

#### 1. Τι είναι το Osqay και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Osqay και πώς δρα

Το Osqay περιέχει δενοσουμάμπη (denosumab), μια πρωτεΐνη (μονοκλωνικό αντίσωμα) που παρεμβαίνει στη δράση μιας άλλης πρωτεΐνης, για τη θεραπεία της οστικής απώλειας και της οστεοπόρωσης. Η θεραπεία με Osqay 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 Osqay

Το Osqay 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 Osqay

Μην χρησιμοποιήσετε το Osqay

- αν έχετε χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υπασβεστιαμία).
- σε περίπτωση αλλεργίας στο δενοσουμάμπη (denosumab) 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 Osqay.

Κατά το διάστημα που λαμβάνετε Osqay 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 Osqay. Ο γιατρός σας θα το συζητήσει αυτό μαζί σας.

Μπορεί να έχετε χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας ενόσω λαμβάνετε Osqay. Παρακαλείστε όπως ενημερώσετε 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 υπασβεστιαμία 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 Osqay 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 ONΓ μπορεί επίσης να εμφανιστεί και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Είναι σημαντικό να προσπαθήσετε να προλάβετε την εμφάνιση της ONΓ καθώς μπορεί να είναι μια επώδυνη κατάσταση και μπορεί να είναι δύσκολη να θεραπευτεί. Για να μειώσετε τον κίνδυνο εμφάνισης της ONΓ, 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 Osqay.

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 Osqay.

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 ONΓ.

#### Μη συνήθη κατάγματα του μηριαίου οστού

Κάποιοι ασθενείς έχουν εμφανίσει μη συνήθη κατάγματα του μηριαίου οστού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Osqay. 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 Osqay δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

#### **Άλλα φάρμακα και Osqay**

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 δеноσουμάμπη (denosumab).

Δεν πρέπει να πάρετε Osqay μαζί με άλλο φάρμακο το οποίο περιέχει δеноσουμάμπη (denosumab).

#### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

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

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

Δεν είναι γνωστό εάν το Osqay 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 Osqay λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος του Osqay για τη μητέρα.

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

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

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

### **Το Osqay περιέχει σορβιτόλη**

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

### **Το Osqay περιέχει νάτριο**

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

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Osqay**

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 Osqay περιέχει μια κάρτα υπενθύμισης, η οποία μπορεί να αφαιρεθεί από το εσώκλειστο φύλλο που συνοδεύει την κυψέλη 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 Osqay. Ο γιατρός σας θα το συζητήσει αυτό μαζί σας.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι θα ήταν καλύτερο να κάνετε την ένεση του Osqay 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 Osqay. Διαβάστε τις οδηγίες χρήσης, που περιλαμβάνονται στο κουτί για το πώς να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα Osqay

Μην ανακινείτε.

### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Osqay**

Εάν ξεχάσετε κάποια δόση του Osqay, 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 Osqay**

Για να αποκομίσετε το μεγαλύτερο δυνατό όφελος από τη θεραπεία σας στη μείωση του κινδύνου καταγμάτων, είναι σημαντικό να χρησιμοποιείτε το Osqay 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 Osqay μπορεί να εμφανίσουν δερματικές λοιμώξεις (κυρίως κυτταρίτιδα). **Παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως** αν παρουσιάσετε κάποια από τα ακόλουθα συμπτώματα ενώ βρίσκεστε σε αγωγή με Osqay: 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 Osqay 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 Osqay ή μετά τη διακοπή της θεραπείας σας.

Σπανίως, ασθενείς που λαμβάνουν Osqay μπορούν να έχουν χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υπασβεστηαιμία). 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 μυρμήγκιασμα 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 Osqay. **Επικοινωνήστε με τον 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 Osqay. 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. **Παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας** εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα ενώ είστε υπό θεραπεία με Osqay.

**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 από υπερευαισθησία).

**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 Osqay**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος 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 τη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα 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 φαρμακοποιό 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 πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Osqay**

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

### **Εμφάνιση του Osqay και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Osqay είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο ενέσιμο διάλυμα που διατίθεται έτοιμο προς χρήση σε προγεμισμένη σύριγγα.

Κάθε συσκευασία περιέχει μία προγεμισμένη σύριγγα με συσκευή ασφαλείας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός**

Theramex Ireland Ltd.  
3<sup>rd</sup> Floor Kilmore House  
Park Lane Spencer Dock  
Dublin 1  
D01 YE64  
Ιρλανδία

### **Παρασκευαστής**

ADOH B.V.  
Godfried Bomansstraat 31, Nijmegen,  
Gelderland, 6543 JA,  
Ολλανδία

Οι οδηγίες χρήσης εσωκλείονται.

**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: <https://www.ema.europa.eu/>

---