

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kefdensis 60 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött fecskendő 60 mg denoszumabot tartalmaz 1 ml oldatban (60 mg/ml).

A denoszumab emlős- (kínaihörcsög-ovarium) sejtvonalban, rekombináns DNS-technológiával előállított, humán monoklonális IgG2-antitest.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta, színtelen-halványsárga oldat, pH-ja 5,9-6,5 és ozmolalitása 270 – 330 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Osteoporosis kezelése – csonttörések szempontjából fokozott veszélynek kitett – postmenopausában lévő nők, valamint férfiak esetében.

A Kefdensis szignifikánsan csökkenti a csigolyatörések, a non-vertebrális és a csípőtáji törések kockázatát postmenopausában lévő nőknél.

A hormonablációval összefüggő csontvesztés kezelése, csonttörések szempontjából fokozott veszélynek kitett prostatacarcinomás férfiak esetében (lásd 5.1 pont). Hormonablációban részesülő prostatacarcinomás férfiakban a Kefdensis szignifikánsan csökkenti a csigolyatörések kockázatát.

A hosszú távú, szisztémás glükokortikoid-terápiával összefüggő csontvesztés kezelése, csonttörések szempontjából fokozott veszélynek kitett felnőtt betegek esetében (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott adag 60 mg denoszumab, amelyet 6 havonta egyszer, subcutan injekcióban a combba, a hasfalba vagy a felkarba kell beadni.

A betegek számára biztosítani kell a megfelelő kalcium- és D-vitamin-pótlást (lásd 4.4 pont).

A Kefdensis-szel kezelt betegek részére át kell adni a beteg tájékoztatót és meg kell kapniuk az betegkártát.

Az osteoporosis antireszorptív kezelésének (beleértve a denosumabot és a biszfoszfonátokat is) optimális teljes időtartama nincs meghatározva. A folyamatos denosumab-kezelés szükségességét az előnyök és a lehetséges kockázatok alapján időszakosan egyénileg felül kell vizsgálni, különösen 5 éven át tartó vagy annál hosszabb alkalmazás esetén (lásd 4.4 pont).

Idősek (65 évesek vagy idősebbek)

Idős betegek esetében nem szükséges az adagolás módosítása.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges az adagolás módosítása (lásd a kalciumszint monitorozására vonatkozó ajánlásokat a 4.4 pontban).

Nincsenek adatok a hosszú távú, szisztémás glükokortikoid-terápiában részesülő és súlyos vesekárosodásban (glomerulusfiltrációs ráta, GFR < 30 ml/perc) szenvedő betegekkel kapcsolatban.

Májkárosodás

A denosumab biztonságosságát és hatásosságát májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Kefdensis-t nem szabad alkalmazni gyermek és serdülő korú (18 évesnél fiatalabb) betegeknél, a súlyos hypercalcaemia kialakulásával, a csontok növekedésének potenciális gátlásával, valamint a fogak áttörésének hiányával kapcsolatos biztonságossági aggályok miatt (lásd még 4.4 és 5.3 pont). A 2-17 éves gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan jelenleg rendelkezésre álló adatokat az 5.1 és 5.2 pont tartalmazza.

Az alkalmazás módja

Bőr alá történő beadásra.

A beadást az injekciózási technikákban megfelelően képzett személynek kell végeznie.

Az alkalmazásra, kezelésre és megsemmisítésre vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Hypocalcaemia (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Kalcium- és D-vitamin-pótlás

Minden beteg esetében fontos a megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel.

Az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hypocalcaemia

Fontos azonosítani azokat a betegeket, akiknél a hypocalcaemia kockázatot jelent. A kezelés elkezdése előtt a hypocalcaemiát megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitellel korrigálni kell. Hypocalcaemiára

hajlamos betegek esetében ajánlott a kalciumszint klinikai monitorozása minden adag előtt, az első adag beadását követő két héten belül. Amennyiben a kezelés alatt bármilyen, hypocalcaemiára utaló tünet jelentkezik (a tüneteket lásd a 4.8 pontban), a kalciumszintet meg kell határozni. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy jelentsék a hypocalcaemiára utaló tüneteket.

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során súlyos, tünetekkel járó hypocalcaemiát (kórházi ellátást igénylő, életveszélyes és halálos eseteket) jelentettek. Bár a legtöbb eset a kezelés megkezdésének első heteiben fordult elő, a súlyos, tünetekkel járó hypocalcaemia később is előfordult.

Az egyidejű glükokortikoid-kezelés a hypocalcaemia kockázatát növelő additív rizikótényező.

Veseelégtelenség

A súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő vagy dialíziskezelésben részesülő betegeknél nagyobb a hypocalcaemia kialakulásának kockázata. A hypocalcaemia és az azt kísérő parathormonszint-emelkedés kialakulásának kockázata a veseelégtelenség súlyosságának növekedésével fokozódik. Súlyos és halálos eseteket jelentettek. Ezeknél a betegeknél különösen fontos a megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel, valamint a kalciumszint rendszeres ellenőrzése, lásd fent.

Bőrfertőzések

A denosumabot kapó betegeknél kórházi kezelést igénylő bőrfertőzések (mindenekelőtt cellulitis) alakulhatnak ki (lásd 4.8 pont). A betegeket tájékoztatni kell, hogy a cellulitis okozta jelek vagy tünetek fellépése esetén azonnal forduljanak orvoshoz.

Az állcsont osteonecrosis (Osteonecrosis of the jaw, ONJ)

Ritkán ONJ-ről számoltak be olyan betegeknél, akik az osteoporosis kezelésére denosumabot kapnak (lásd 4.8 pont).

El kell halasztani a kezelés indítását/az új kezelést azoknál a betegeknél, akiknek szájüregében még nem gyógyult, nyílt lágyrész-elváltozás található. Azoknál a betegeknél, akiknél egyidejű kockázati tényezők állnak fenn, a denosumab-kezelés előtt ajánlott a megelőző fogászati kezeléssel egybekötött fogászati kivizsgálás és a haszon-kockázat egyéni értékelése.

Az ONJ kockázatának egyéni meghatározásakor a következő kockázati tényezőket kell figyelembe venni:

- a csontfelszívódást gátló gyógyszer hatékonysága (a hatékonyabb készítményeknél nagyobb a kockázat), az alkalmazás módja (parenterális alkalmazáskor nagyobb a kockázat), és a csontfelszívódást gátló készítmény kumulatív adagja.
- daganatos betegség, kísérőbetegségek (például vérszegénység, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás.
- egyidejű kezelések: kortikoszteroidok, kemoterápia, angiogenesis-gátlók, a fej-nyaki régió sugárkezelése.
- nem megfelelő szájjápolás, fogágybetegség, nem megfelelően illeszkedő műfogsor, fogászati betegség a kórtörténetben, invazív fogászati beavatkozások (például foghúzás).

Minden beteg figyelmét fel kell hívni a helyes szájjápolás és a rendszeres fogorvosi ellenőrzések fontosságára és arra, hogy a denosumab-kezelés ideje alatt azonnal jelentsenek bármilyen szájüregi tünetet, pl. mozgó fogat, fájdalmat vagy duzzanatot, illetve a nem gyógyuló sebeket és a váladékozást. A kezelés ideje alatt invazív fogászati beavatkozásra csak gondos mérlegelést követően kerülhet sor, és közvetlenül a denosumab alkalmazása előtt vagy után kerülendő az ilyen beavatkozás.

Azoknak a betegeknél a kezelési tervét, akiknél ONJ alakul ki, a kezelőorvos és az ONJ kezelésében jártas fogorvos vagy szájsebész szoros együttműködésével kell kialakítani. Mérlegelni kell a kezelés átmeneti felfüggesztését mindaddig, amíg az állapot elmúlik, és a közrejátszó kockázati tényezők mérséklődnek, ahol ez lehetséges.

A külső hallójárat osteonecrosis

A denoszumab alkalmazásakor a külső hallójárat osteonecrosisát jelentették. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetséges kockázati tényezői közé a szteroid-alkalmazás és a kemoterápia és/vagy a helyi kockázati tényezők tartoznak, mint például a fertőzés vagy a trauma. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetőségét mérlegelni kell azoknál a denoszumabbal kezelt betegeknél, akiknél fültünetek jelentkeznek, beleértve a krónikus fülgyulladást is.

A combcsont atípusos törései

Denoszumabbal kezelt betegeknél atípusos femur-töréseket jelentettek (lásd 4.8 pont). Az atípusos femur-törés előfordulhat csekély trauma hatására vagy trauma nélkül is, a combcsont subtrochantericus és diaphysealis régiójában. Ezeket az eseményeket specifikus radiológiai leletek jellemzik. Bizonyos komorbid állapotokban (pl. D-vitamin-hiányban, rheumatoid arthritisben, hypophosphatasiaiban) szenvedő és bizonyos gyógyszereket (pl. biszfoszfónátokat, glükokortikoidokat, proton-pumpa gátlókat) alkalmazó betegeknél szintén jelentettek atípusos femur-töréseket. Ezek az események is antireszorptív kezelés nélkül fordultak elő. A biszfoszfónátokhoz kapcsolódóan jelentett, hasonló törések gyakran bilaterálisak, ezért azoknál a denoszumabbal kezelt betegeknél, akiknek femur diaphysis törése van, az ellenoldali combcsontot is meg kell vizsgálni. Azoknál a betegeknél, akiknél fennáll az atípusos femur-törés gyanúja, a beteg előny/kockázat arányának egyedi értékelése alapján fontolóra kell venni a denoszumab-kezelés abbahagyását. A denoszumab-kezelés alatt a betegeket tájékoztatni kell, hogy az újonnan jelentkező vagy szokatlan comb-, csípő- vagy lágyékfájdalmakról számoljanak be. Az ilyen tünetekkel jelentkező betegeknél vizsgálni kell az esetleges inkomplett femur-törést.

Hosszú távú antireszorptív kezelés

A hosszú távú antireszorptív kezelés (beleértve a denoszumabot és a biszfoszfónátokat is) a csontátépítés jelentős gátlása miatt hozzájárulhat a nemkívánatos hatások – mint például az állcsont osteonecrosis és a combcsont atípusos törései – megnövekedett kockázatához (lásd 4.2 pont).

A kezelés abbahagyása

A denoszumab-kezelés abbahagyását követően a csont ásványianyag-sűrűségének (bone mineral density, BMD) csökkenése várható (lásd 5.1 pont), ami a törések fokozott kockázatához vezet. Ezért a BMD-érték monitorozása javasolt, illetve mérlegelendő a szakmai irányelveknek megfelelő alternatív kezelés.

Egyidejű kezelés más, denoszumabot tartalmazó gyógyszerrel

A denoszumabbal kezelt betegeket nem szabad egyidejűleg más, denoszumabot tartalmazó gyógyszerrel kezelni (a csontrendszeret érintő események megelőzésére, szolid tumorok csontáttéteiben szenvedő felnőtteknél).

Hypercalcaemia gyermekeknél és serdülőknél

A Kefdensis-t nem szabad gyermek- és serdülőkorú (18 évesnél fiatalabb) betegeknél alkalmazni. Súlyos hypercalcaemiáról számoltak be. Egyes klinikai vizsgálati esetekben akut vesekárosodás alakult ki.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egy interakciós vizsgálatban a denoszumab nem befolyásolta a midazolám farmakokinetikáját, mely a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) által metabolizálódik. Ez azt jelzi, hogy a denoszumab nem változtatja meg azoknak a gyógyszereknek a farmakokinetikáját, melyek a CYP3A4 által metabolizálódnak.

Nincs klinikai adat a denoszumab és a hormonpótló (ösztrogén)-terápia egyidejű alkalmazásáról, de a farmakodinámiás interakció lehetősége alacsonynak tekinthető.

Egy (alendronátról denoszumabra történő) gyógyszerváltásos vizsgálat adatai alapján, postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél a korábbi alendronát-kezelés nem változtatta meg a denoszumab farmakokinetikáját és farmakodinámiáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A denoszumab terheseknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Kefdensis alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a denoszumab-kezelés alatt és az azt követő legalább 5 hónap során ne essenek teherbe. A denoszumab magzatra gyakorolt hatása a terhesség második és harmadik harmadában nagyobb lehet, mivel a terhesség előrehaladtával fokozódik a monoklonális antitestek átjutása a placentán, a legnagyobb mértékét az utolsó trimeszterben éri el.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a denoszumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Géntechnológiával módosított egereknél, amelyeknél a RANKL-t génablációval kikapcsolták („knockout - génkiütött” egér), a vizsgálatok arra utalnak, hogy a RANKL (amely a denoszumab célpontja, lásd 5.1 pont) hiánya a vemhesség során akadályozhatja az emlőmirigy érését, és az ellést követően a tejelválasztás károsodásához vezethet (lásd 5.3 pont). A denoszumab alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét az újszülött gyermekre/csecsemőre nézve, valamint a denoszumab-kezelés előnyét az anyára nézve.

Termékenység

Nincsenek adatok a denoszumabnak az emberi termékenységre kifejtett hatásáról. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A denoszumab nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A denoszumab leggyakoribb mellékhatásai (tíz betegből több mint egyet érinthet) a csont- és izomrendszeri fájdalom, valamint a végtagfájdalom. Cellulitis nem gyakori eseteit, hypocalcaemia, túlérzékenység, állcsont-osteonecrosis és atípusos femur-törés ritka eseteit figyelték meg a denoszumab-kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.4 és 4.8 pont – egyes mellékhatások leírása).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat osteoporosisban szenvedő vagy hormonablációban részesülő emlő- vagy prostatacarcinomás betegeknél, a II. és III. fázisú klinikai vizsgálatok során jelentett és/vagy a spontán jelentésekből származó mellékhatásokat írja le.

A mellékhatások osztályozására az alábbi konvenciót alkalmazták (lásd 1. táblázat): nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon, illetve szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat – Osteoporosisban szenvedő betegeknél és hormonablációban részesülő emlő- vagy prosztatacarcinomás betegeknél jelentett mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Gyakorisági kategória	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori Gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori	Húgyúti fertőzés Felső légúti fertőzés Diverticulitis ¹ Cellulitis ¹ Fülfertőzés
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Ritka Ritka	Gyógyszer-túlérzékenység ¹ Anaphylaxiás reakció ¹
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Ritka	Hypocalcaemia ¹
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Ischialgia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Gyakori	Székrekedés Hasi discomfort
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori Gyakori Gyakori Nem gyakori Nagyon ritka	Bőrkíütés Ekzema Alopecia Lichenoid gyógyszerkiütések ¹ Túlérzékenységi vasculitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Nagyon gyakori Ritka Ritka Nem ismert	Végtagfájdalom Csont- és izomrendszeri fájdalom ¹ Állcsont osteonecrosis ¹ Atípusos femur-törés ¹ A külső hallójárat osteonecrosis ²

¹ Lásd alább: Egyes mellékhatások leírása.

² Lásd 4.4 pont.

Az összes placebokontrollos II. és III. fázisú vizsgálat összesített analízise alapján az influenzaszerű betegség nyers incidencia-aránya a denosumab esetében 1,2%, a placebo esetében pedig 0,7% volt. Bár ez az eltérés egy összesített analízisben megfigyelhető volt, egy rétegezett analízisben nem jelent meg.

Egyes mellékhatások leírása

Hypocalcaemia

Postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nők körében elvégzett két III. fázisú, placebokontrollos klinikai vizsgálatban a betegek kb. 0,05%-ának (a 4050 beteg közül 2-nek) csökkent a szérumszintje (< 1,88 mmol/l) a denosumab alkalmazása után. Sem a hormonablációban részesülő betegeken elvégzett két III. fázisú, placebokontrollos vizsgálatban, sem az osteoporosisban szenvedő férfiak bevonásával végzett III. fázisú, placebokontrollos vizsgálatban nem számoltak be alacsony szérumszintű ($< 1,88$ mmol/l).

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során a súlyos tünetekkel járó hypocalcaemia ritka eseteit, köztük kórházi ellátást igénylő, életveszélyes és a halálos eseteket jelentettek, túlnyomórészt a denosumabot kapó, a hypocalcaemia által fokozottan veszélyeztetett betegeknél, ezen esetek többsége a kezelés megkezdését követő első hetekben alakult ki. A súlyos, tünetekkel járó hypocalcaemia klinikai megjelenései között előfordult például a QT-szakasz megnyúlása, tetania, epilepsziás roham és a mentális státusz megváltozása (lásd 4.4 pont). A denosumabbal végzett klinikai vizsgálatokban jelentett hypocalcaemiás tünetek között előfordultak paraesthesiák vagy izommerevség, izomrángások, izomspasmusok, izomgörcsök.

Bőrfertőzések

A III. fázisú, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a bőrfertőzések teljes gyakorisága hasonló volt a placebóval, illetve denoszumabbal kezelt csoportokban: postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél (placebo [1,2%, 4041 beteg közül 50] versus denoszumab [1,5%, 4050 beteg közül 59]); osteoporosisban szenvedő férfiaknál (placebo [0,8%, 120 beteg közül 1] versus denoszumab [0%, 120 beteg közül 0]); a hormonablációban részesülő emlő- vagy prosztatacarcinomás betegeknél (placebo [1,7%, 845 beteg közül 14] versus denoszumab [1,4%, 860 beteg közül 12]). Kórházi kezeléshez vezető bőrfertőzéseket a postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nők közül a placebót kapók 0,1%-ánál (4041 beteg közül 3), míg a denoszumabot kapók 0,4%-ánál (4050 beteg közül 16) jelentettek. Ezeknek az eseteknek a többsége cellulitis volt. A súlyos mellékhatásként jelentett bőrfertőzések gyakorisága hasonló volt az emlő-, illetve prosztatacarcinomás betegeken elvégzett vizsgálatok placebo- és denoszumab-csoportjaiban (0,6%, 845 beteg közül 5, versus 0,6%, 860 beteg közül 5).

Az állcsont osteonecrosis

ONJ-t ritkán, 16 betegnél jelentettek klinikai vizsgálatok során, melyekben összesen 23 148, csonttritkulásos és emlő- vagy prosztatacarcinomás, hormonablációs kezelésben részesülő beteg vett részt (lásd 4.4 pont). Ezek közül az ONJ esetek közül tizenhárom következett be postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél a III. fázisú klinikai vizsgálat kiterjesztése alatt, a denoszumabbal legfeljebb 10 évig történő kezelést követően. Az ONJ előfordulása 0,04% volt a 3. év végén, 0,06% az 5. év végén és 0,44% volt a 10. év végén a denoszumab-kezelés során. A denoszumab-kezelés időtartamának növekedésével az ONJ kockázata emelkedett.

Az ONJ kockázatát egy 76 192, postmenopausában lévő, denoszumab-kezelést újonnan megkezdett nőbeteg körében végzett, retrospektív kohorszvizsgálatban is értékelték. Az ONJ előfordulása 0,32% volt (95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 0,26; 0,39) a denoszumabot legfeljebb 3 éve alkalmazó betegeknél és 0,51% volt (95%-os CI: 0,39; 0,65) a denoszumabot legfeljebb 5 éve alkalmazó utánkövetéses betegeknél.

A combcsont atípusos törései

Az osteoporosis klinikai vizsgálati programban denoszumabbal kezelt betegeknél ritkán atípusos femur-töréseket jelentettek (lásd 4.4 pont).

Diverticulitis

Egy III. fázisú, placebokontrollos, androgénprivációs terápiában (ADT) részesülő prosztatacarcinomás betegekkel végzett klinikai vizsgálatban a diverticulitis nemkívánatos esemény előfordulása nem volt egyforma (1,2% denoszumab, 0% placebo). A diverticulitis gyakorisága összehasonlítható volt a kezelést kapó csoportok között postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél vagy osteoporosisban szenvedő férfiaknál és nem-metasztázáló emlő-carcinoma kezelésére aromatáz-gátló kezelést kapó nőknél.

Gyógyszerrel kapcsolatos túlérzékenységi reakciók

A posztmarketing alkalmazás során gyógyszerrel kapcsolatos túlérzékenység ritka eseteit, azon belül bőrkiütést, urticariát, arcduzzanatot, erythemát és anaphylaxiás reakciókat jelentettek a denoszumabot kapó betegeknél.

Csont- és izomrendszeri fájdalom

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során a denoszumabbal kezelt betegeknél csont- és izomrendszeri fájdalomról számoltak be, köztük súlyos esetekről is. A klinikai vizsgálatokban a musculoskeletális fájdalom igen gyakori volt mind a denoszumab-, mind a placebocsoportokban. A vizsgálati kezelés megszakitásához vezető musculoskeletális fájdalom azonban nem gyakran fordult elő.

Lichenoid gyógyszerkiütések

Lichenoid gyógyszerkiütéseket (pl. lichen planus-szerű bőrreakciókat) jelentettek betegeknél, a forgalomba hozatalt követő alkalmazás során.

Egyéb különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A Kefdensis-t nem szabad gyermek és serdülő korú (18 évesnél fiatalabb) betegeknek alkalmazni. Súlyos hypercalcaemiáról számoltak be (lásd 5.1 pont). Egyes klinikai vizsgálati esetekben akut vesekárosodás alakult ki.

Vesekárosodás

A klinikai vizsgálatokban a súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő, illetve dialíziskezelésben részesülő betegeknek kalciumpótlás hiányában nagyobb volt a hypocalcaemia kialakulásának kockázata. A megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel fontos a súlyos vesekárosodásban szenvedő vagy dialíziskezelésben részesülő betegeknek (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A túladagolásra vonatkozóan a klinikai vizsgálatokból nincs tapasztalat. A denosumabot a klinikai vizsgálatok során legfeljebb 180 mg-ig terjedő dózisokban, 4 hetente alkalmazták (6 hónap alatt a kumulatív dózis legfeljebb 1080 mg volt) és nem figyeltek meg további mellékhatásokat.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Csontbetegségek kezelésének gyógyszerei – Csont szerkezetére és mineralizációjára ható egyéb gyógyszerek, ATC-kód: M05BX04

A Kefdensis egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

A denosumab humán monoklonális antitest (IgG2), amely nagy affinitással és szelektivitással kötődik a RANKL-hoz, és megakadályozza az osteoclast prekursorok és kifejtett osteoclastok felszínén található receptorának (RANK) aktiválódását. A RANKL/RANK kölcsönhatás megakadályozása gátolja az osteoclastok képződését, működését és túlélését, ezáltal csökkenti a csontreszorpciót a csont corticalisában és trabecularis állományában.

Farmakodinámiás hatások

A denosumab-kezelés gyorsan csökkentette a csontanyagcsere ütemét, az 1-es típusú C-telopeptid (CTX) csontreszorpciós marker szérumszintje 3 nap alatt érte el mélypontját (85%-os csökkenés), a CTX csökkenése fennmaradt az adagolások közötti szünetben. Az egyes adagolások közötti szünetek végén a CTX csökkenése részben, a $\geq 87\%$ -os maximumhoz képest kb. $\geq 45\%$ -ig (45–80%-ig) mérséklődött, ami azt tükrözi, hogy a denosumab csontátépülésre kifejtett hatása reverzibilis, amint a szérumszintje lecsökken. Ezek a hatások a kezelés folytatása során fennmaradtak. A csontanyagcsere markerei általában az utolsó dózist követő 9 hónapon belül visszatértek a kezelés előtti szintre. A kezelés újrakezdésekor a CTX denosumab által okozott csökkenésének mértéke hasonló volt a primer denosumab-kezelést elkezdő betegeknek megfigyelthez.

Immunogenitás

A denoszumab-kezelés során kialakulhatnak denoszumab elleni antitestek. Nem figyeltek meg nyilvánvaló összefüggést az antitestek kialakulása és a farmakokinetika, a klinikai válasz vagy a mellékhatások között.

Klinikai hatásosság és biztonságosság osteoporosisban szenvedő, postmenopausában lévő nőknél

A 3 éven át, 6 havonta egyszer adagolt denoszumab hatásosságát és biztonságosságát postmenopausában lévő nőknél (7808, 60–91 éves nő, akik közül 23,6%-nak volt korábbi csigolyatörése) vizsgálták, akiknek a kezelés előtti, T-pontszámban kifejezett csontásványianyag-sűrűsége (BMD) a lumbális gerincen, illetve a teljes csípőn -2,5 és -4,0 között volt, és a jelentős osteoporoticus csonttörés abszolút, 10 évre vetített valószínűsége átlagosan 18,60% (decilisek: 7,9–32,4%), a csípőtáji törése 7,22% (decilisek: 1,4–14,9%) volt. Ebből a vizsgálatból kizárták a csontozatot potenciálisan befolyásoló, egyéb betegségben szenvedő, vagy a csontra irányuló kezelésben részesülő nőket. A nők naponta (legalább 1000 mg) kalciumot és (legalább 400 NE) D-vitamint kaptak.

A csigolyatörésekre kifejtett hatás

A denoszumab 1, 2 és 3 éves kezelés után szignifikánsan ($p < 0,0001$) csökkentette az újabb csigolyatörés kockázatát (lásd 2. táblázat).

2. táblázat – A denoszumab hatása az új csigolyatörések kockázatára

	A csonttörést elszenvedett nők aránya (%)		Abszolút kockázatcsökkenés (%) (95%-os CI)	Relatív kockázatcsökkenés (%) (95%-os CI)
	Placebo n = 3906	Denoszumab n = 3902		
0–1 év	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42; 74)**
0–2 év	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61; 79)**
0–3 év	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59; 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – feltáró elemzés

A csípőtáji törésekre kifejtett hatás

A denoszumab 3 év alatt 40%-kal csökkentette a csípőtáji törés relatív kockázatát (0,5%-os abszolút kockázatcsökkenés) ($p < 0,05$). A csípőtáji törés gyakorisága a harmadik év végén a placebocsoportban 1,2%, míg a denoszumab-csoportban 0,7% volt.

Egy 75 évesnél idősebb nők körében elvégzett post hoc elemzés során 62%-os relatív kockázatcsökkenést észleltek a denoszumab alkalmazása során (az abszolút kockázatcsökkenés 1,4% volt, $p < 0,01$).

Az összes, klinikai tüneteket okozó csonttörésre kifejtett hatás

A denoszumab szignifikánsan csökkentette a csonttöréseket a csonttörések minden típusában/csoportjában (lásd 3. táblázat).

3. táblázat – A denoszumab klinikai tünetekkel járó csonttörésekre 3 év alatt kifejtett hatása

	Csonttörést elszenvedett nők aránya (%) ⁺		Abszolút kockázatcsökkenés (%) (95%-os CI)	Relatív kockázatcsökkenés (%) (95%-os CI)
	Placebo n = 3906	Denoszumab n = 3902		
Klinikai tünetekkel járó bármilyen csonttörés ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19; 41)***
Klinikai tünetekkel járó csigolyatörés	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53; 80)***

	Csonttörést elszenvedett nők aránya (%) ⁺		Abszolút kockázatsökkenés (%) (95%-os CI)	Relatív kockázatsökkenés (%) (95%-os CI)
	Placebo n = 3906	Denosumab n = 3902		
Non-vertebrális törés ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Jelentős non-vertebrális törés ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*
Jelentős osteoporosisos törés ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22; 45)***

* $p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ (a multiplicitás-korrektúra során a másodlagos végpont is figyelembe lett véve), *** $p \leq 0,0001$

⁺ Az eseménygyakoriságok a 3. év végén végzett Kaplan–Meier-féle becsléseken alapulnak.

¹ Tartalmazza a klinikai tünetekkel járó vertebrális és non-vertebrális töréseket.

² A csigolyák, a koponya, az arckoponya, az állkapocs, a kézközépcsontok, továbbá a kéz- és a lábujjpercek töréseinek kivételével.

³ Tartalmazza a medence-, a distalis femur-, a proximális tibia-, a borda-, a proximális humerus-, az alkar- és a csípőtáji töréseket.

⁴ Tartalmazza a WHO meghatározása szerinti klinikai csigolya-, csípőtáji, alkar- és felkartöréseket.

Azoknál a nőknél, akiknél a combnyak kezelés előtti BMD-je $\leq -2,5$ volt, a denosumab csökkentette a non-vertebrális törés kockázatát (relatív kockázatsökkenés 35%, abszolút kockázatsökkenés 4,1%, $p < 0,001$, feltáró elemzés).

Az új csigolya-, csípőtáji és non-vertebrális törések gyakoriságában a denosumab alkalmazásával 3 év alatt elért csökkenés a 10 évre vetített, a vizsgálat megkezdésekor számított töréskockázattól függetlenül következetes volt.

A csont ásványianyag-sűrűségére kifejtett hatás

A placebóval összehasonlítva a denosumab az első, a második és a harmadik év végén az összes klinikai mérési helyen szignifikánsan növelte a BMD-értéket.

A denosumab hatására a lumbális gerinc csontásványianyag-sűrűsége 9,2%-kal, a teljes csípőé 6,0%-kal, a combnyaké 4,8%-kal, a trochanter majoré 7,9%-kal, a radius distalis harmadáé 3,5%-kal, a teljes testé 4,1%-kal növekedett 3 év alatt (mindegyik esetben $p < 0,0001$).

A denosumab abbahagyásának hatásait tanulmányozó klinikai vizsgálatokban a BMD az utolsó dózist követő 18 hónapon belül hozzávetőleg a kezelés előtti szintre tért vissza, azonban a placebokezeléssel elért szint felett maradt. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a gyógyszerhatás fenntartásához folyamatos denosumab-kezelés szükséges. A denosumab-kezelés újrakezdése a BMD hasonló mértékű növekedését eredményezte, mint amikor első ízben adták a denosumabot.

Nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálat postmenopausalis osteoporosis kezelésében

Összesen 4550 olyan nőt (közülük 2343 denosumabot és 2207 placebót kapott) választottak be egy, a denosumab hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát értékelő, 7 évig tartó, nemzetközi, többcentrumos, nyílt elrendezésű, egy karú kiterjesztett vizsgálatba, akik a fent leírt kulcsfontosságú vizsgálatban nem hagyták ki a vizsgálati készítmény egynél több adagját, a vizsgálat 36. hónapjában tartott viziten megjelentek, és abba beleegyezésüket adták. A kiterjesztett vizsgálatban résztvevő minden nő 6 havonta egyszer 60 mg denosumabot, és naponta (legalább 1 g) kalciumot és (legalább 400 NE) D-vitamint kapott. Összesen 2626 beteg (a kiterjesztett vizsgálatban részt vevő nők 58%-a, azaz a kulcsfontosságú vizsgálatban résztvevő nők 34%-a) fejezte be a kiterjesztett vizsgálatot.

A denosumabbal legfeljebb 10 évig kezelt betegeknél, a kulcsfontosságú vizsgálat kiindulási értékeihez képest a BMD 21,7%-kal nőtt a lumbális gerincnél, 9,2%-kal a teljes csípőnél, 9,0%-kal a combnyaknál, 13,0%-kal a trochanternél és 2,8%-kal a radius distalis harmadánál. A 10 évig kezelt betegeknél az átlagos BMD T-érték a lumbális gerincen $-1,3$ volt a vizsgálat befejezésekor.

A törés előfordulási gyakoriságát biztonságossági végpontként értékelték, de a törések megelőzésében a hatásosságot a kezelés magas számú megszakítása és a nyílt vizsgálati elrendezés miatt nem lehet megbecsülni. Az új csigolyatörések és nem vertebrális törések kumulatív előfordulása sorrendben

körülbelül 6,8% és 13,1% volt azoknál a betegeknek, akik 10 éven át denoszumab-kezelésen maradtak (n = 1278). Azoknál a betegeknek, akik bármilyen okból nem fejezték be a vizsgálatot, nagyobb volt a kezelés alatt fellépő törések aránya.

A kiterjesztett vizsgálat során tizenhárom állcsont osteonecrosis (ONJ) és két atípusos combcsonttöréses eset fordult elő.

Klinikai hatásosság és biztonságosság osteoporosisban szenvedő férfiaknál

Az 1 éven keresztül, 6 havonta egyszer alkalmazott denoszumab hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták 242, 31–84 éves férfinél. A vizsgálatból kizárták az olyan betegeket, akiknél az eGFR < 30 ml/perc/1,73 m² volt. Minden férfi naponta (legalább 1000 mg) kalcium- és (legalább 800 NE) D-vitamin-pótlásban részesült.

Az elsődleges hatásossági mutató a lumbalis gerinc csontásványianyag-sűrűségének százalékos változása volt; a törésekre vonatkozó hatásosságot nem értékelték. A denoszumab a 12. hónapra a placebohoz képest szignifikánsan növelte a BMD-értéket az összes klinikai mérési helyen: a lumbalis gerincen 4,8%-kal, a teljes csípőtáji régióban 2,0%-kal, a combnyakon 2,2%-kal, a trochanter majoron 2,3%-kal, valamint a radius distalis harmadánál 0,9%-kal (mindegyik esetében p < 0,05). A denoszumab 1 év után a férfiak 94,7%-ánál növelte a lumbalis gerincszakaszon mért BMD-t a kiinduláshoz viszonyítva. A BMD jelentős növekedését figyelték meg 6 hónap után a lumbalis gerincszakaszon, a teljes csípőn, a combnyakon, valamint a trochanter majoron (p < 0,0001).

A csont szövettana osteoporosisban szenvedő, postmenopausában lévő nőknél, valamint férfiaknál

A csont szövettani jellemzőit 62 olyan, osteoporoticus, vagy alacsony csonttömegű postmenopausában lévő nőnél értékelték 1-3 év kezelés után, akik még nem kaptak osteoporosisterápiát, vagy akiket a korábbi alendronátterápiáról denoszumab-kezelésre állítottak át. Ötvenkilenc nő vett részt a csontbiopsziás alvizsgálatban, a postmenopausalis osteoporosisban lévő nőknél végzett kiterjesztett vizsgálat 24. (n = 41) és/vagy 84. (n = 22) hónapjában. 17 férfinél is értékelték a csont szövettani jellemzőit 1 év denoszumab-kezelés után. A csontbiopsziás leletek élettani csontszerkezetet és -minőséget igazoltak, mineralizációs defektusok, fonatoscsont-képződés, vagy csontvelő-fibrózis jelei nélkül. A postmenopausalis osteoporosisban lévő nőknél végzett kiterjesztett vizsgálatban a histomorphometriai leletek azt mutatták, hogy a denoszumab antireszorptív hatása, az aktiválás gyakoriságával és a csontképződési rátával mérve, az idő múlásával megmaradt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság androgén-depriváció (ADT) következtében fellépő csontvesztés kezelésében

A 3 éven át, 6 havonta egyszer alkalmazott denoszumab hatásosságát és biztonságosságát (1468, 48-97 éves) szövettanilag igazolt, nem metasztatizáló prosztatacarcinómában szenvedő, androgén-deprivációs kezelést kapó, a csonttörések szempontjából fokozott kockázatnak kitett férfi betegnél vizsgálták (ahol a fokozott kockázat definíciója: 70 év feletti életkor, vagy 70 év alatti életkor és az ágyéki gerincen, a teljes csípőn vagy a combnyakon mért -1,0-nél alacsonyabb BMD T-érték, vagy osteoporosis miatti csonttörés a kórelőzményben). Minden férfi naponta (legalább 1000 mg) kalcium- és (legalább 400 NE) D-vitamin-pótlásban részesült.

A denoszumab a 3. év végére a placebokezeléshez képest szignifikánsan növelte az összes klinikai mérési helyen a BMD-értéket: a lumbális gerincen 7,9%-kal, a teljes csípőtáji régióban 5,7%-kal, a combnyakon 4,9%-kal, a trochanter majoron 6,9%-kal, a radius distalis harmadánál 6,9%-kal, a teljes testen 4,7%-kal (mindegyik esetében p < 0,0001). Egy prospektíven tervezett feltáró elemzés során egy hónappal az első dózis után a lumbális gerinc, a teljes csípő, a combnyak és a trochanter major csontásványianyag-sűrűségének szignifikáns növekedését figyelték meg.

A denoszumab szignifikánsan csökkentette az új csigolyatörések relatív kockázatát: 85%-kal (1,6% abszolút kockázatsökkenés) az első év végén; 69%-kal (2,2% abszolút kockázatsökkenés) a második

év végén, és 62%-kal (2,4% abszolút kockázatcsökkenés) a harmadik év végén (mindegyik esetben $p < 0,01$).

Klinikai hatásosság és biztonságosság adjuváns aromatázgátló kezeléssel járó csontvesztés kezelésben részesülő betegeknél

A 2 éven át, 6 havonta egyszer alkalmazott denoszumab hatásosságát és biztonságosságát nem metasztatizáló emlő-carcinomás nőbetegeknél vizsgálták (252, 35–84 éves nőbeteg), akiknél a kiindulási BMD T-érték a lumbális gerincen, a teljes csípőn vagy a combnyakon mérve $-1,0$ és $-2,5$ között volt. Mindegyik nőbeteg (legalább 1000 mg) kalcium- és (legalább 400 NE) D-vitamin-pótlást is kapott naponta.

A kezelés hatásosságának elsődleges mutatója a lumbális gerinc csontsűrűségének százalékos változása volt, a törésekre vonatkozó hatásosságot nem értékelték. A denoszumab a placebohoz képest 2 év alatt az összes értékelt klinikai régióban szignifikánsan növelte a BMD-t: a lumbális gerincen 7,6%-kal, a teljes csípőn 4,7%-kal, a combnyakon 3,6%-kal, a trochanter majoron 5,9%-kal, a radius distalis harmadán 6,1%-kal, a teljes csontvázon 4,2%-kal (mindegyik esetben $p < 0,0001$).

Glükokortikoid-terápiával összefüggő csontvesztés kezelése

A denoszumab hatásosságát és biztonságosságát 795 betegnél vizsgálták (70% nő és 30% férfi), akik 20 és 94 év közöttiek és napi $\geq 7,5$ mg prednizont (vagy ekvivalens gyógyszert) kaptak száján át.

Két alcsoportot vizsgáltak: glükokortikoid-kezelést folytató betegek (napi $\geq 7,5$ mg prednizon vagy ekvivalense, ≥ 3 hónapig a vizsgálatba történő bevonás előtt; $n = 505$) és glükokortikoid-kezelést kezdő betegek (napi $\geq 7,5$ mg prednizon vagy ekvivalense, < 3 hónapig a vizsgálatba történő bevonás előtt; $n = 290$). A betegek random besorolás (1:1) alapján kaptak vagy 6 havonta egyszer 60 mg denoszumabot szubkután, vagy naponta egyszer 5 mg rizedronátot száján át (aktív kontroll) 2 évig. A betegek naponta (legalább 1000 mg) kalciumot és (legalább 800 NE) D-vitamint kaptak.

A csont ásványianyag-sűrűségére kifejtett hatás

A glükokortikoid-kezelést folytató alcsoportban denoszumab esetében a lumbális gerinc csont ásványianyag-sűrűsége nagyobb növekedést mutatott, mint rizedronát esetében 1 év (denoszumab 3,6%, rizedronát 2,0%; $p < 0,001$) és 2 év (denoszumab 4,5%, rizedronát 2,2%; $p < 0,001$) után. A glükokortikoid-kezelést kezdő alcsoportban denoszumab esetében a lumbális gerinc csont ásványianyag-sűrűsége nagyobb növekedést mutatott, mint a rizedronát esetében 1 év (denoszumab 3,1%, rizedronát 0,8%; $p < 0,001$) és 2 év (denoszumab 4,6%, rizedronát 1,5%; $p < 0,001$) után.

Ezenkívül, a denoszumab esetében a csont ásványianyag-sűrűségének százalékban kifejezett átlagos növekedése jelentősen nagyobb volt a kiindulási értékhez képest a rizedronáttal összehasonlítva a teljes csípőn, a combnyakon és a trochanter majoron.

A vizsgálat statisztikai ereje nem volt elegendő a törések különbségeinek bemutatására. 1 évnél az alanyoknál az új radiológiai csigolyatörések előfordulása 2,7% (denoszumab) és 3,2% (rizedronát) volt. Az alanyoknál a non-vertebrális törések előfordulása 4,3% (denoszumab) és 2,5% (rizedronát) volt. 2 évnél ezek a számok 4,1% és 5,8% az új, radiológia módszerrel kimutatott csigolyatörések esetében, és 5,3% és 3,8% a non-vertebrális törések esetében. A legtöbb csonttörés a GC-C alcsoportban fordult elő.

Gyermekek és serdülők

Egy egykarú, III. fázisú vizsgálatban értékelték a hatásosságot, a biztonságosságot és a farmakokinetikát, osteogenesis imperfectában szenvedő, 2–17 éves gyermekek és serdülők esetében, akiknek 52,3%-a fiú, 88,2%-a fehér bőrű volt. Összesen 153 alany kapott kezdetben 1 mg/ttkg, de legfeljebb 60 mg denoszumabot szubkután (sc.) módon, 6 havonta 36 hónapon keresztül. Hatvan beteget állítottak át 3 havonta történő adagolásra.

A 3 havonta egyszeri adagolás 12. hónapjában a legkisebb négyzetek átlagának (standard hiba) változása a kiindulási értékhez képest a lumbális gerinc BMD Z-pontszámában 1,01 (0,12) volt.

A 6 havonta egyszeri adagolás során jelentett leggyakoribb nemkívánatos események az arthralgia (45,8%), a végtagfájdalom (37,9%), a hátfájás (32,7%) és a hypercalciuria (32,0%) voltak. Hypercalcaemiát jelentettek a 6 havonta egyszeri (19%) és a 3 havonta egyszeri (36,7%) adagolás során. A 3 havonta egyszeri adagolás során súlyos nemkívánatos eseményként hypercalcaemiáról (13,3%) számoltak be.

Egy kiterjesztett vizsgálatban (N = 75) a 3 havonta egyszeri adagolás során nemkívánatos eseményként súlyos hypercalcaemiát (18,5%) figyeltek meg.

A vizsgálatokat idő előtt leállították a hypercalcaemia kapcsán előforduló életveszélyes események és kórházi kezelések miatt (lásd 4.2 pont).

Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos vizsgálatban, amelyet 24, glükokortikoid okozta osteoporosisban szenvedő, 5 és 17 év közötti gyermek- és serdülőkorú beteggel végeztek, és amely a lumbális gerinc BMD Z-pontszámában a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változást értékelte, a biztonságosság és a hatásosság nem volt egyértelműen megállapítható, ezért a denosumab ebben a javallatban nem alkalmazható.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a denosumab-tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a nemihormon-ablatív terápiával összefüggő csontvesztés kezelése és a 2 évesnél fiatalabb gyermekek osteoporosisának kezelése esetén. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az engedélyezett 60 mg-os adaghoz közelítő, 1,0 mg/ttkg-os dózis subcutan alkalmazása után a szisztémás expozíció, az AUC alapján, 78%-os volt az azonos dózisú, intravénás alkalmazás utánihoz képest. A 60 mg-os subcutan dózis beadása után a denosumab 6 mikrogramm/ml-es (tartomány: 1-17 mikrogramm/ml) maximális szérumkoncentrációja (C_{max}) 10 napon belül (tartomány: 2–28 nap) alakult ki.

Biotranszformáció

A denosumab mint natív immunglobulin kizárólag aminosavakból és szénhidrátokból áll, és a májban zajló metabolizmus mechanizmusain keresztül eliminációja nem valószínű. Metabolizmusa és eliminációja várhatóan az immunglobulinok kiürülési útvonalait követi, ami kisméretű peptidekre, majd különálló aminosavakra történő lebomlást eredményez.

Elimináció

A C_{max} elérése után 3 hónap alatt (tartomány: 1,5–4,5 hónap) 26 napos (tartomány: 6–52 nap) felezési idővel csökkent a szérumszint. A betegek 53%-ánál 6 hónappal a gyógyszer adása után nem mutattak ki mérhető mennyiségű denosumabot.

A 60 mg-os dózis ismételt, 6 havonta egyszeri, subcutan alkalmazását követően nem észleltek akkumulációt vagy a denosumab farmakokinetikájának időfüggő változását. A denosumab farmakokinetikáját nem befolyásolta a denosumabhoz kötődő antitestek képződése, és a farmakokinetika férfiaknál és nőknél hasonló volt. Úgy tűnik, az életkor (28–87 év), a rassz és a betegség státusza (alacsony csonttömeg, illetve osteoporosis, prostata- vagy emlőcarcinoma) nem befolyásolja számottevően a denosumab farmakokinetikáját.

A nagyobb testtömeg és az alacsonyabb expozíció között tendenciát figyeltek meg az AUC és a C_{max} alapján. Ez a tendencia nem tekinthető klinikai szempontból fontosnak, hiszen a csontanyagcsere-markerek és a BMD-növekedés alapján kimutatott farmakodinamikai hatások széles testsúly-tartományban egyformán érvényesültek.

Linearitás/nonlinearitás

A dózis-meghatározó vizsgálatok során a denoszumab farmakokinetikája nem-lineárisnak és dózisfüggőnek bizonyult, nagyobb dózis, illetve koncentráció esetén alacsonyabb clearance-szel, azonban 60 mg-os vagy nagyobb dózisok esetén az expozíció növekedése hozzávetőlegesen arányos volt az adaggal.

Vesekárosodás

Egy különböző mértékben megtartott veseműködésű, dialíziskezelésben részesülő betegeket is magában foglaló, 55 beteggel elvégzett vizsgálatban a vesekárosodás foka nem befolyásolta a denoszumab farmakokinetikáját.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek specifikus vizsgálatot. Általánosságban véve a monoklonális antitestek nem a májban zajló metabolizmus mechanizmusain keresztül eliminálódnak. A denoszumab farmakokinetikáját várhatóan nem befolyásolja a májkárosodás.

Gyermekek és serdülők

A Kefdensis-t nem szabad gyermekek és serdülők esetében alkalmazni (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekekkel és serdülőkkel végzett III. fázisú vizsgálatban (N = 153) minden korcsoportban a denoszumab maximális szérumszintjét figyelték meg a 10. napon. A 3 és 6 havonta egyszeri adagolás esetében a denoszumab mélyponti szérumszintjének átlaga a 11–17 éves gyermekeknél és serdülőknél volt magasabb, míg a 2-6 éves gyermekek esetében volt a legalacsonyabb a mélyponti szérumszint átlaga.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az egyszeri és az ismételt adagok toxicitását Cynomolgus majmokon értékelő vizsgálatok során az ajánlott humán dózishoz képest 100–150-szer nagyobb szisztémás expozíciót eredményező denoszumab-adagok nem befolyásolták a szív és érrendszer fiziológiás működését, a hímek vagy nőstények termékenységét, és célszervspecifikus toxicitást sem idéztek elő.

A denoszumab esetleges genotoxicitását vizsgáló standard tesztek nem végeztek, mivel ezek a tesztek nem relevánsak erre a molekulára vonatkozóan. A denoszumab azonban jellegénél fogva valószínűleg nem rendelkezik genotoxikus potenciállal.

A denoszumab esetleges rákkeltő hatását nem értékelték hosszú távú állatkísérletekben.

RANK- vagy RANKL-hiányos, „génkiütött” egerekkel elvégzett preklinikai vizsgálatokban a nyirokcsomó-képződés zavarát figyelték meg a magzatban. Az emlőmirigy érése (a lobulo-alveolaris mirigyek vemhesség ideje alatt végbemenő fejlődésének) gátlása következtében a tejelválasztás hiányát is észlelték RANK- vagy RANKL-hiányos, „génkiütött” egereknél.

Egy, a vemhesség első trimeszterének megfelelő időszakban denoszumabot kapó Cynomolgus majmokkal végzett vizsgálatban a humán dózis (60 mg 6 havonta) mellett észlelhető képest maximum 99-szer nagyobb AUC expozíciónál nem bizonyítottak anyai toxicitást vagy magzati károsodást. Ebben a vizsgálatban a magzati nyirokcsomókat nem vizsgálták.

Egy másik, a vemhesség teljes időtartama alatt denoszumabot kapó Cynomolgus majmokkal végzett vizsgálatban a humán dózis (60 mg 6 havonta) mellett észlelnél 119-szer nagyobb AUC expozíciónál megnövekedett a halvaszületés és a születést követő halálozás; rendellenes csontfejlődés volt tapasztalható, amely a csontok erősségének csökkenésében, csökkent vérképzésben és a fogak rendellenes sorbarendeződésében nyilvánult meg; hiányoztak a perifériás nyirokcsomók; és csökkent az újszülöttkori fejlődés. Az a dózisszint, aminél a reprodukív mellékhatások nem figyelhetők meg, nem került megállapításra. A születés utáni 6 hónapos időszakot követően a csontot érintő elváltozások megszűntek, és a fogak áttörésére nem volt hatással. Ugyanakkor a nyirokcsomókra gyakorolt hatások és a fogak rendellenes sorbarendeződése továbbra is fennállt, és egy állatnál több szövetben minimális vagy közepes fokú mineralizáció volt megfigyelhető (a kezeléssel való összefüggése bizonytalan). Az ellést megelőzően nem volt megfigyelhető anyai károsodás, az ellés alatt az anyát érintő mellékhatások nem gyakran fordultak elő. Az anyai emlőmirigyek fejlődése normális volt.

A csontminőséget hosszú távú denoszumab kezelésben részesülő majmokban értékelő, preklinikai vizsgálatok során a csontanyagcsere ütemének csökkenése a csontszilárdság javulásával és ép csontszöveti képpel párosult. Ovariectomizált, denoszumabbal kezelt majmokban átmenetileg csökkent a kalciumszint, illetve emelkedett a mellékpajzsmirigyhormon-szint.

Géntechológiai beavatkozás eredményeként huRANKL-t expresszáló („knock in”) hím egerekben a kortikális rétegen áthatoló csonttörés előidézése után a denoszumab a kontrollhoz képest késleltette a porc lebontását és a callus átépülését, a biomechanikai szilárdságot azonban nem befolyásolta hátrányosan.

A RANK- vagy RANKL-hiányos, „génkiütött” egerek (lásd 4.6 pont) testtömege alacsonyabb volt, csökkent a csontnövekedésük, és nem következett be a fogak áttörése. Újszülött patkányokban a RANKL-nak (a denoszumab-kezelés célpontjának) nagy dózisu, az immunglobulin Fc-részéhez kötött oszteoprotegerin struktúra (OPG-Fc) adásával történő gátlása a csontnövekedés és a fogak áttörésének gátlásával járt együtt. Ezek a változások ebben a modellben, a RANKL-gátló adagolásának abbahagyása után részben reverzibilisek voltak. A klinikai expozíció 27-szeresének, illetve 150-szeresének megfelelő (10, illetve 50 mg/ttkg) dózisu denoszumabbal kezelt, serdülő főemlősökben rendellenes volt a csontok növekedési zónája. Ennélfogva, gyermekeknél és serdülőknél a csontok növekedési zónáinak záródása előtt végzett denoszumab-kezelés károsíthatja a csontok fejlődését, és meggátolhatja a fogak áttörését.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát
szacharóz
poloxamer 188
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Ha kivették a hűtőszekrényből, a Kefdensis szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) legfeljebb 30 napig tárolható az eredeti dobozban. 30 napon belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy milliliter oldat egy egyszer használatos, I-es típusú üvegből készült, 29 G-s, rozsdamentes acél injekciós tűvel, meghosszabbított ujjtámasszal, tűvédővel és (brómbutil gumi) dugattyúval ellátott előretöltött fecskendőben.

Kiszerelés: egy darab előretöltött fecskendő buboréksomagolásban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

- Alkalmazás előtt ellenőrizni kell az oldatot. Az oldat nyomokban tartalmazhat áttetsző vagy fehér színű fehérjeszerű részecskéket. Nem szabad beadni az oldatot, ha az látható részecskéket tartalmaz, zavaros vagy elszíneződött.
- Nem szabad felrázni.
- Az injekció beadásának helyén jelentkező panaszok elkerülése érdekében meg kell várni, amíg az előretöltött fecskendő injekciózás előtt eléri a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25 °C), és az injekciót lassan kell beadni.
- Az előretöltött fecskendő teljes tartalmát be kell adni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1980/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
102 Reykjavík
Ízland

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
102 Reykjavík
Ízland

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

További kockázatminimalizálási intézkedések vannak érvényben a következő biztonságossági aggályok miatt:

- Az állcsont osteonecrosis

Betegkártya

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kefdensis 60 mg oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
denosumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg denosumabot tartalmaz 1 milliliteres előretöltött fecsekendőnként (60 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, szacharóz, poloxamer 188, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecsekendő.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra

Fontos: az előretöltött fecsekendő használata előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Nem szabad felrázni!

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

QR kódot be kell illeszteni

Kefdensispatients.com

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1980/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Kefdensis

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kefdensis 60 mg injekció
denoszumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Kefdensis 60 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben denosumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Kapni fog egy betegkártyát. Ez fontos biztonságossági információkat tartalmaz, melyekkel tisztában kell lennie a Kefdensis-kezelés előtt és alatt.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kefdensis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kefdensis alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Kefdensis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kefdensis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Kefdensis és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Kefdensis és hogyan fejti ki hatását?

A Kefdensis denosumabot, egy másik fehérje hatását befolyásoló fehérjét (monoklonális antitestet) tartalmaz, csontvesztés és csonttritkulás (oszteoporózis) kezelése céljából. A Kefdensis-kezelés növeli a csontok szilárdságát, és csökkenti a csonttörés valószínűségét.

A csont élő szövet, amely állandóan megújul. A csontok egészségét az ösztrogén segít fenntartani. A menopauza után lecsökken az ösztrogénszint, emiatt a csontok elvékonyodhatnak, és törékennyé válhatnak. Ez végül az oszteoporózis néven ismert betegség kialakulásához vezethet. Oszteoporózis számos okból kifolyólag férfiaknál is kialakulhat, többek között az öregedés és/vagy a tesztoszteron, a férfi nemi hormon alacsony szintje miatt. Oszteoporózis glükokortikoidokkal kezelt betegeknél is előfordulhat. Számos csonttritkulásos beteg panaszmentes, ám ennek ellenére fenyegeti őket a csonttörés, legfőképpen a csigolya-, a csípőtáji törés és a csuklótörés kockázata.

Az emlő rosszindulatú daganatában vagy rosszindulatú prosztatadaganatban szenvedő betegeknél az ösztrogéntermelést vagy a tesztoszterontermelést leállító műtét vagy gyógyszeres kezelés úgyszintén csontvesztéshez vezethet. A csontok meggyengülnek, és könnyebben eltörnek.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Kefdensis?

A Kefdensis az alábbi megbetegedések kezelésére alkalmazható:

- a menopauza után lévő (posztmenopauzában lévő) nők osteoporózisában és férfiaknál, akiknél fokozott a csonttörés kockázata, a csigolyatörés, a nem csigolyát érintő törés és a csípőtáji törések kockázatának csökkentésére.
- csontvesztés, amely a rosszindulatú prosztatadaganatban szenvedő betegeknél a hormon- (tesztoszteron-) szintek műtéti vagy gyógyszeres kezelés okozta csökkenése miatt alakul ki.
- hosszú távú glükokortikoid kezelés miatt kialakult csontvesztés, olyan betegeknél, akiknél fokozott a csonttörés kockázata.

2. Tudnivalók a Kefdensis alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Kefdensis-t

- ha alacsony a vérében a kalciumszint (úgynevezett hipokalcémia),
- ha allergiás a denosumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Kefdensis alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Kefdensis alkalmazása során tünetekkel járó bőrfertőzés alakulhat ki, például duzzadt, vörös bőrtérület, leggyakrabban a lábszáron, amely forró és érzékeny (kötőszövet-gyulladás), és amely esetleg lázas tüneteket is okozhat. Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha ezek közül a tünetek közül bármelyik kialakul Önnél.

Kalcium- és D-vitamin-pótló készítményeket is szednie kell, amíg Kefdensis-kezelésben részesül. Kezelőorvosa megbeszéli ezt Önnel.

A Kefdensis-kezelés időszakában alacsony lehet a vér kalciumszintje. Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha a következő tünetek bármelyikét észleli: izomfeszülések, izomrángások vagy izomgörcsök, és/vagy zsibbadás vagy bizsergés az ujjakban, a lábujjakban vagy az ajkak körül, és/vagy görcsroham, zavartság vagy eszméletvesztéses állapot.

Ritka esetekben – súlyosan alacsony vérkalciumszint következtében – kórházi ellátást igénylő, valamint életveszélyes reakciókat is jelentettek. A vér kalciumszintjét minden beadott adag előtt, illetve hipokalcémiára hajlamos betegeknél a kezdeti adagot követő két héten belül ellenőrizni fogják (vérvizsgálattal).

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha súlyos veseproblémái vagy veseelégtelensége van vagy valaha volt, vagy ha művesekezelésre (dialízisre) szorul/szorult, illetve ha glükokortikoid gyógyszereket szed (például prednizolon vagy dexametazon), amelyek fokozhatják annak a kockázatát, hogy a vérében alacsony kalciumszint alakuljon ki, ha Ön nem szedi a kiegészítő kalcium-pótló készítményeket.

Száj-, fog- vagy állkapocsproblémák

Egy ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érintő), állcsontelhalásnak nevezett mellékhatásról (az állcsont károsodásáról) számoltak be a csonttrikulás kezelésére denosumabot kapó betegeknél. Az állcsontelhalás kockázata a hosszú távon kezelt betegeknél növekszik (10 éven át tartó kezelés esetén 200 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet). Az állcsontelhalás a kezelés befejezése után is előfordulhat. Fontos, hogy megpróbálja megelőzni az állcsontelhalás kialakulását, mivel ez az állapot fájdalmas és nehezen kezelhető lehet. Azért, hogy csökkentse az állcsontelhalás kialakulásának kockázatát, tegye meg a következő óvintézkedéseket:

A kezelés előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha:

- bármilyen száj- vagy fogproblémája van, például rossz fogak, ínybetegség vagy tervezett foghúzás,
- nem kap rendszeres fogászati ellátást, vagy hosszú ideje nem járt fogászati ellenőrzésen,
- dohányzik (mivel ez növelheti a fogászati problémák kockázatát),
- korábban kapott biszfoszfonát-kezelést (ami a csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére szolgál),
- a kortikoszteroidok csoportjába tartozó gyógyszert szed (például prednizolont vagy dexametazont),
- daganatos betegsége van.

A Kefdensis-kezelés elkezdése előtt kezelőorvosa megkérheti, hogy menjen el fogászati vizsgálatra.

A kezelés ideje alatt megfelelő szájápolást kell végeznie és rendszeresen részt kell vennie fogászati ellenőrzésen. Ha műfogsort visel, győződjön meg annak megfelelő illeszkedéséről. Ha fogászati kezelés alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozásra készül (például foghúzásra), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezelésről, a fogorvosát pedig arról, hogy Kefdensis-kezelésben részesül.

Haladéktalanul szóljon kezelőorvosának és fogorvosának, ha bármilyen problémát tapasztal a szájában vagy a fogaival, pl. meglazult fogak, fájdalom vagy duzzanat, illetve nem gyógyuló sebek vagy váladékozás, mert ezek az állkapocscsont elhalásának a jelei lehetnek.

Nem típusos combcsonttörések

Voltak olyan denoszumabbal kezelt betegek, akiknél a combcsont nem típusos törései fordultak elő. Keresse fel kezelőorvosát, ha új vagy szokatlan fájdalmat tapasztal csípőjében, lágyékában vagy combjában.

Gyermekek és serdülők

A Kefdensis-t nem szabad gyermekeknél és serdülőknél (18 éves kor alatt) alkalmazni.

Egyéb gyógyszerek és a Kefdensis

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha egy másik denoszumabot tartalmazó gyógyszerrel kezelik.

Nem szabad a Kefdensis-t más denoszumabot tartalmazó gyógyszerrel együtt alkalmaznia.

Terhesség és szoptatás

A denoszumabot nem vizsgálták terhes nőknél. Fontos beszámolnia kezelőorvosának arról, ha Ön terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy ha terhességet tervez. A Kefdensis alkalmazása nem javasolt terhesség alatt. Fogamzóképes korú nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Kefdensis-kezelés alatt, és a Kefdensis-kezelés leállítását követően még legalább 5 hónapon keresztül.

Ha a Kefdensis-kezelés ideje alatt, vagy a Kefdensis-kezelés leállítását követő 5 hónapon belül teherbe esik, kérjük, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Nem ismert, hogy a denoszumab kiválasztódik-e az anyatejbe. Fontos megmondania kezelőorvosának, ha Ön szoptat, vagy ezt tervezi. Kezelőorvosa ezután segít majd Önnek annak eldöntésében, hogy a szoptatást vagy a Kefdensis alkalmazását kell-e abbahagynia, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a Kefdensis-kezelés előnyét az Ön szempontjából.

Ha a Kefdensis-kezelés ideje alatt szoptat, kérjük, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A denosumab nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a Kefdensis-t?

A készítmény ajánlott adagja egy 60 mg-os előretöltött fecskendő, 6 havonta egyszer, a bőr alá beadva (szubkután injekcióban). Az injekció beadására legalkalmasabb helyek a comb felső-elülső része és a hasfal. Az Önt gondozó személy a felkarja külső részébe is beadhatja az injekciót. Egyeztessen kezelőorvosával a következő injekció lehetséges időpontjáról.

Kalcium- és D-vitamin-pótló készítményeket is szednie kell, amíg a Kefdensis-t kapja. Erről kezelőorvosa tájékoztatja Önt.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa úgy dönt, az a leghelyesebb, ha Ön vagy az Önt gondozó személy adja be Önnek a Kefdensis-t. Kezelőorvosa vagy egészségügyi szakember megmutatja Önnek vagy az Önt gondozó személynek, hogyan kell a Kefdensis-t alkalmazni. A Kefdensis beadására vonatkozó útmutatásért olvassa el a betegtájékoztató végén található részt.

Nem szabad felrázni.

Ha elfelejtette alkalmazni a Kefdensis-t

Ha kimarad a Kefdensis egy adagja, a lehető leghamarabb be kell adni az injekciót. Ezt követően a legutóbbi injekció dátumától számított 6 havonként kell ütemezni az injekciókat.

Ha idő előtt abbahagyja a Kefdensis alkalmazását

Azért, hogy a kezelés a lehető legelőnyösebb legyen az Ön számára a törések kockázatának csökkentésében, fontos mindaddig alkalmaznia a Kefdensis-t, amíg ezt kezelőorvosa előírja Önnek. Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nem gyakran a denosumabot kapó betegeknél bőrfertőzés (elsősorban kötőszövet-gyulladás) alakulhat ki. **Kérjük, haladéktalanul számoljon be kezelőorvosának arról**, ha a Kefdensis-kezelés során az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja: duzzadt, vörös, forró és érzékeny bőrterület, leggyakrabban a lábszáron, esetleg láz tüneteivel.

Ritkán a denosumabot kapó betegeknél kialakulhat fájdalom a szájbán és/vagy az állkapocsban, duzzanat vagy nem gyógyuló sebek a szájbán vagy az állkapocsban, váladékozás, az állkapocs zsibbadása vagy elnehezülése, vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocscsont károsodásának (a csontelhalásnak) a jelei lehetnek. **Azonnal szóljon kezelőorvosának és fogorvosának**, ha ilyen tüneteket tapasztal a Kefdensis-kezelés alatt vagy a kezelés befejezése után.

Ritkán a denosumabot kapó betegeknél alacsony lehet a kalciumszintje a vérben (hipokalcémia); a súlyosan alacsony vérkalciumszint kórházi ellátást igényelhet és akár életveszélyes is lehet. Ennek

tünetei: izomfeszülés, izomrángások vagy izomgörcsök, és/vagy zsibbadás vagy bizsergés az ujjában, a lábujjaiban vagy a szája körül és/vagy görcsrohamok, zavartság vagy eszméletvesztés. Ezek bármelyike esetén **haladéktalanul szóljon kezelőorvosának**. A vér alacsony kalciumszintje a szívritmus QT-megnyúlásnak nevezett változásához is vezethet, ami az EKG-görbén látható.

Ritkán a combcsont nem típusos törései fordulhatnak elő a denosumabbal kezelt betegeknél.

Forduljon kezelőorvosához, ha új vagy szokatlan fájdalmat tapasztal csípőjében, lágyékában vagy combjában, mivel ez egy esetleges combcsonttörés korai jele lehet.

Ritkán allergiás reakciók jelentkezhetnek a denosumabbal kezelt betegeknél. Ennek tünetei az arc, az ajkak, a nyelv, a torok vagy más testrészek duzzanata; bőrkiütés, viszketés vagy csalánkiütés a bőrön, sípóló légzés vagy nehézlégzés. **Kérjük, mondja el kezelőorvosának**, ha ezek közül a tünetek közül bármelyik jelentkezik Önnél a Kefdensis-kezelés alatt.

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- fájdalom a csontokban, ízületekben és/vagy izmokban, ami olykor súlyos is lehet,
- kar- vagy lábfej (végtagfájdalom).

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fájdalmas vizeletürítés, gyakori vizelés, vér a vizeletben, vizelettartási képtelenség,
- felső légúti fertőzés,
- az alsó végtagba sugárzó fájdalom, bizsergés vagy zsibbadás (ülőidegzsába, isiász),
- székrekedés,
- kellemetlen hasi érzés,
- bőrkiütés,
- viszketéssel, bőrvörösséggel és/vagy bőrszárazsággal járó bőrbetegség (ekcéma),
- hajhullás (alopécia).

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- láz, hányás és hasi fájdalom vagy panaszok (vastagbélgyulladás, divertikulitisz),
- fülfertőzés,
- bőrkiütés vagy a szájban sebek jelentkezhetnek (lichenoid gyógyszerkiütések).

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakció, ami főleg a bőrben lévő ereket károsíthatja (például lila vagy barnás-vöröses foltok, csalánkiütés vagy sebek a bőrön) (túlérzékenységi érgyulladás).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- beszéljen kezelőorvosával, ha fáj vagy váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kefdensis-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Előretöltött fecskendőjét a hűtőszekrényből kivéve hagyhatja szobahőmérsékletre (legfeljebb 25 °C-ra) melegedni a beadás előtt. Így az injekció beadása kevésbé lesz kellemetlen. Ha a fecskendő egyszer szobahőmérsékletűre melegedett (legfeljebb 25 °C), akkor azt 30 napon belül fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kefdensis?

- A készítmény hatóanyaga a denoszumab. Minden 1 ml-es előretöltött fecskendő 60 mg (60 mg/ml) denoszumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, szacharóz, poloxamer 188 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Kefdensis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Kefdensis tiszta, színtelen-halványsárga oldatos injekció, ami használatra kész előretöltött fecskendőben kerül forgalomba.

A csomagolás egy darab tűvédővel ellátott, előretöltött fecskendőt tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Németország

Gyártó

Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
102 Reykjavík
Izland

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.

Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH

Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“

Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG

Tel: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.

Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics

Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.

Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.

Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG

Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG

Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft

Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd.

Tel: + 356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.

Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH

Tel: +43 136785850

Polska

STADA Poland Sp. z.o o.

Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.

Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL

Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.

Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

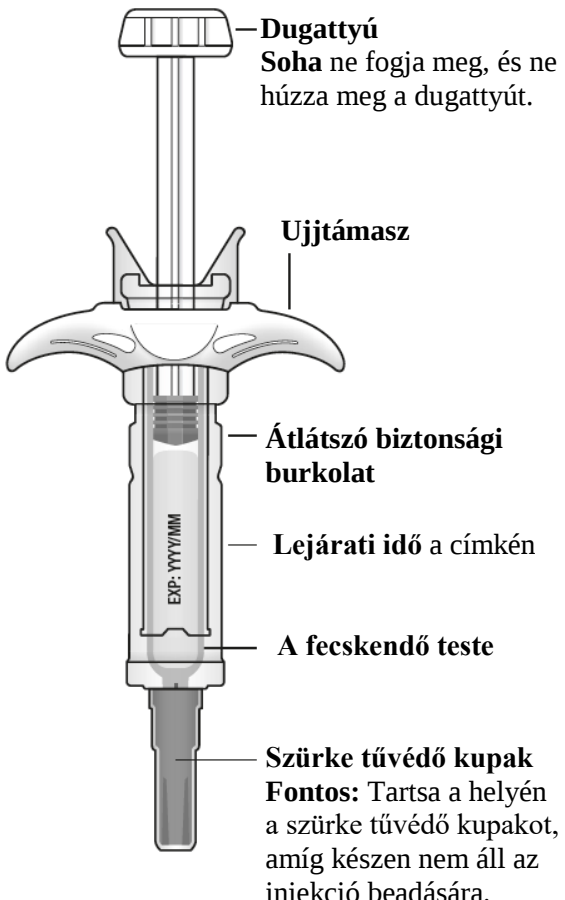
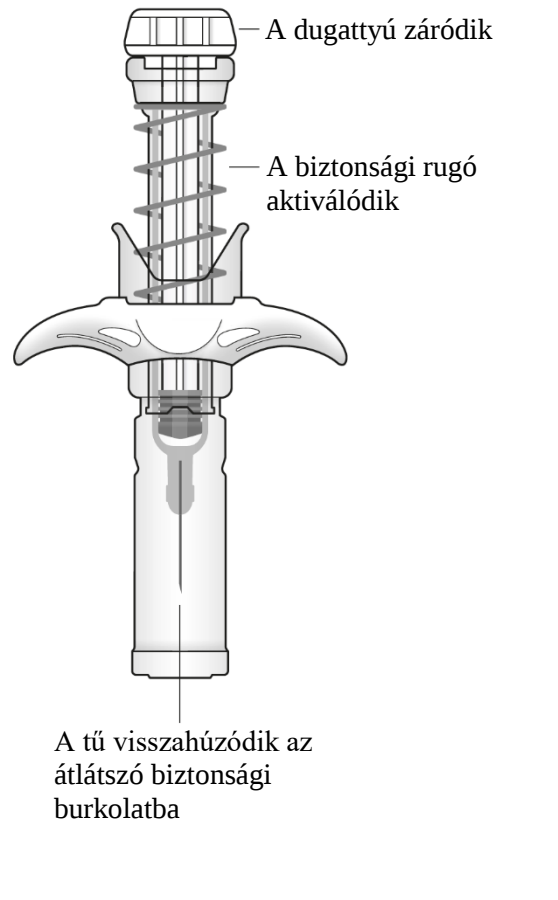
Tel: +45 44859999

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

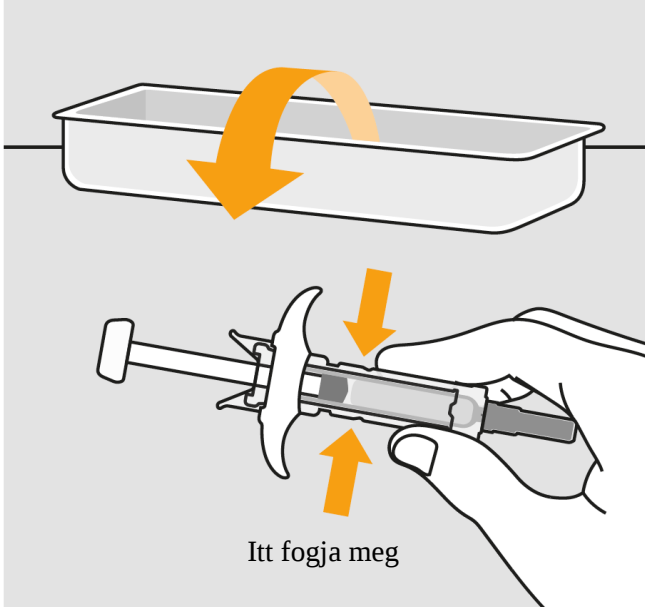
A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerrel kapcsolatos részletes információk, beleértve az előretöltött fecskendő használatáról szóló videót is, az alább vagy a külső dobozon található QR-kód okostelefonos beolvasásával érhetők el. Ugyanez az információ a következő URL-címen is elérhető: Kefdensispatients.com

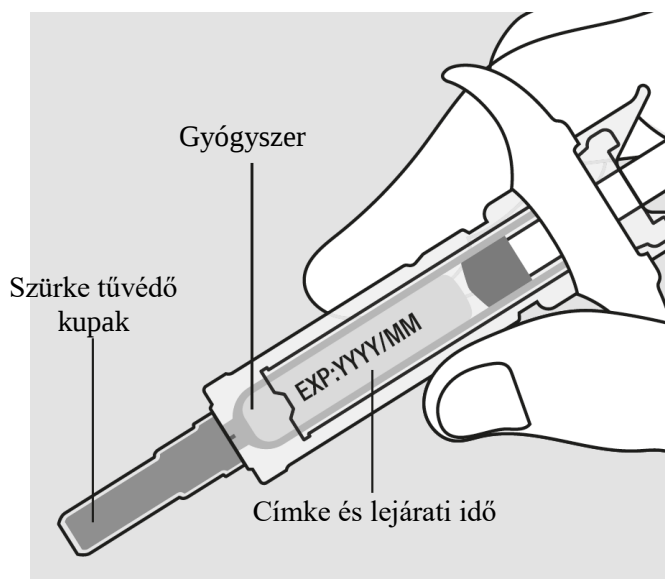
QR kódot be kell illeszteni.

Használati utasítás:	
A fecskendő részeinek ismertetése	
Használat előtt	Használat után
 — Dugattyú Soha ne fogja meg, és ne húzza meg a dugattyút. — Ujjtámasz — Átlátszó biztonsági burkolat — Lejárató idő a címkén — A fecskendő teste — Szürke tűvédő kupak Fontos: Tartsa a helyén a szürke tűvédő kupakot, amíg készen nem áll az injekció beadására.	 — A dugattyú záródik — A biztonsági rugó aktiválódik — A tű visszahúzódik az átlátszó biztonsági burkolatba

Fontos
Kérjük olvassa el ezeket a fontos információkat, mielőtt a Kefdensis automatikus tűvédővel ellátott előretöltött fecskendőt használná! • Fontos, hogy csak akkor próbálja meg beadni az injekciót, ha azt gyakorolta a kezelőorvosával vagy egészségügyi szakemberrel. • A Kefdensis-t közvetlenül a bőr alatti szövetbe kell beadni, injekció formájában (bőr alá történő beadás, szubkután injekció). ✗ Ne vegye le az előretöltött fecskendőről a szürke tűvédő kupakot, csak közvetlenül az injekció beadása előtt. ✗ Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha az kemény felületre esett. Használjon egy új előretöltött fecskendőt, és értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. ✗ Ne próbálja működtetni az előretöltött fecskendőt az injekció beadásának megkezdése előtt. ✗ Ne próbálja eltávolítani az előretöltött fecskendő átlátszó biztonsági burkolatát az előretöltött fecskendőről. ✗ Ha kérdése van, forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

1. lépés: Készüljön elő	
A	Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó tálcát a csomagolásból, és készítse elő az injekció beadásához szükséges kellékeket: az alkoholos törlőkendőket, vattacsomót vagy gézlapot, a ragtapaszt és az éles tárgyak eldobására szolgáló tartályt (nincs mellékelve). Hogy ne legyen olyan kellemetlen az injekció, az injekció beadása előtt hagyja az előretöltött fecskendőt szobahőmérsékleten körülbelül 30 percig. Szappannal és vízzel alaposan mosson kezet. Helyezze az új előretöltött fecskendőt és a többi kelléket egy tiszta, jól megvilágított munkafelületre. ✗ Ne próbálja melegíteni a fecskendőt hőforrás, például forró víz vagy mikrohullámú sütő használatával! ✗ Ne tegye ki közvetlen napfény hatásának az előretöltött fecskendőt! ✗ Ne rázza fel az előretöltött fecskendőt! • Az előretöltött fecskendő gyermekektől elzárva tartandó!
B	A fedőlap lehúzásával nyissa ki a tálcát. Az előretöltött fecskendő tálcából történő kivételéhez fogja meg az előretöltött fecskendő biztonsági burkolatát.
 Itt fogja meg Biztonsági okokból: ✗ Ne fogja meg a dugattyút! ✗ Ne fogja meg a szürke tűvédő kupakot!	

C	Ellenőrizze a gyógyszert és az előretöltött fecskendőt.
---	---



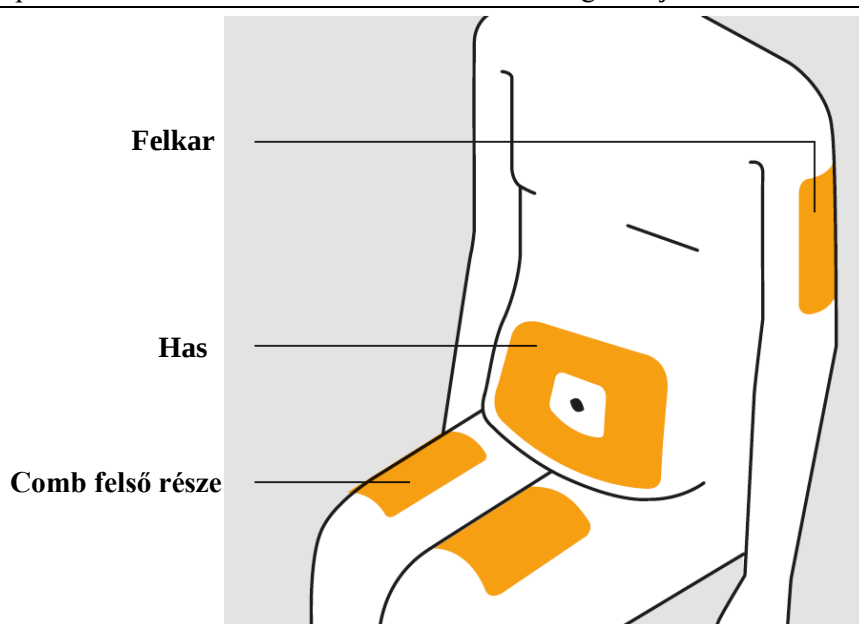
✗ **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha:

- a gyógyszer zavaros vagy látható szemcsék vannak benne. Tiszta, színtelen vagy enyhén sárga folyadéknak kell lennie.
- bármelyik része megrepedt vagy eltört.
- a szürke tűvédő kupak hiányzik vagy nem rögzül szorosan.
- már elmúlt a címkén lejárati időként feltüntetett hónap utolsó napja.

Minden esetben forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

2. lépés: **Készüljön fel**

A Alaposan mosson kezet! Készítse elő és tisztítsa meg az injekció beadási helyét.



Beadhatja az injekciót:

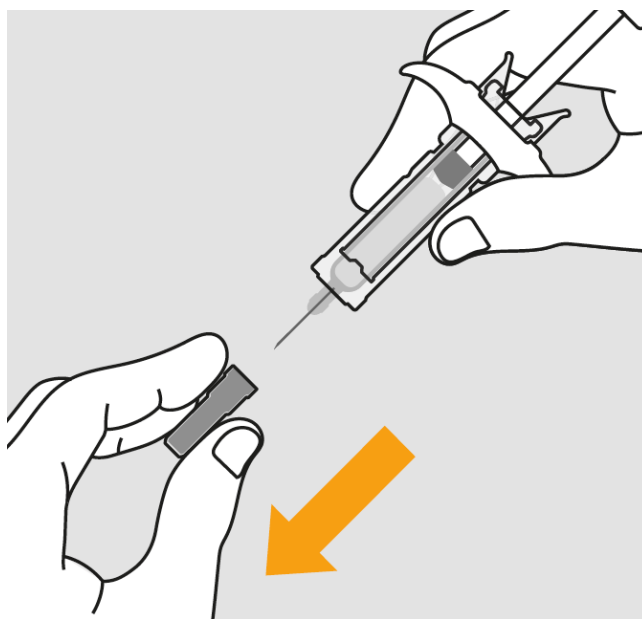
- Combja felső részébe.
- Hasába, a köldöke körüli 5 cm-es területet kivéve.
- Felkarja külső felszínébe (amennyiben valaki más adja be Önnek az injekciót).

Tisztítsa meg az injekció beadásának helyét alkoholos törlőkendővel. Hagyja bőrét megszáradni.

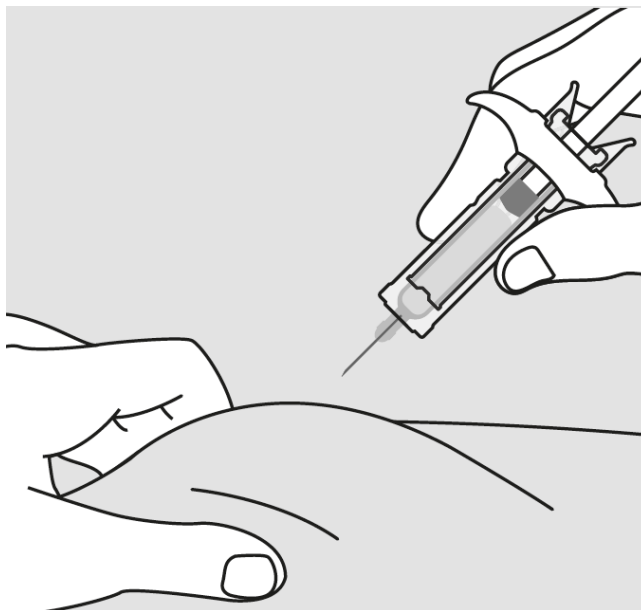
✗ Ne érintse meg az injekció beadási helyét az injekció beadása előtt.

❗ Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, sebes, vörös vagy kemény. Kerülje az injekció beadását olyan helyeken, ahol hegek vagy striák vannak.

B Egyenesen, a testétől eltartva, óvatosan húzza le a szürke tűvédő kupakot.



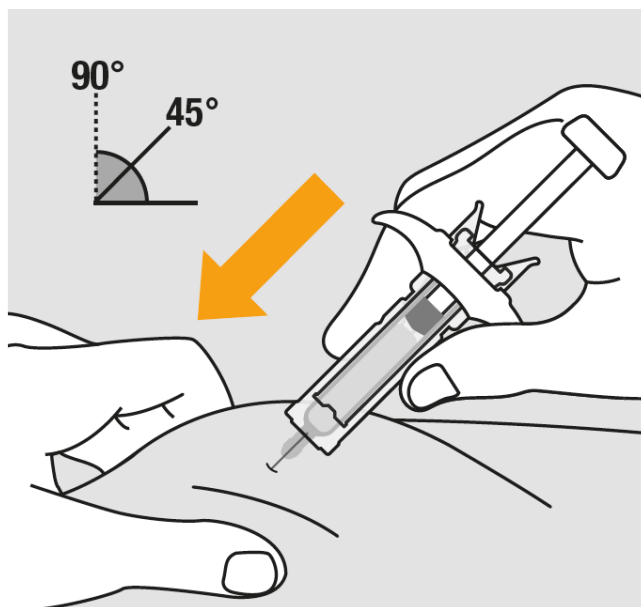
C	Szorítsa össze az injekció beadási helyét, hogy kemény területet hozzon létre.
---	--



Fontos, hogy az injekció beadása alatt a bőrt mindvégig összeszorítva tartsa.

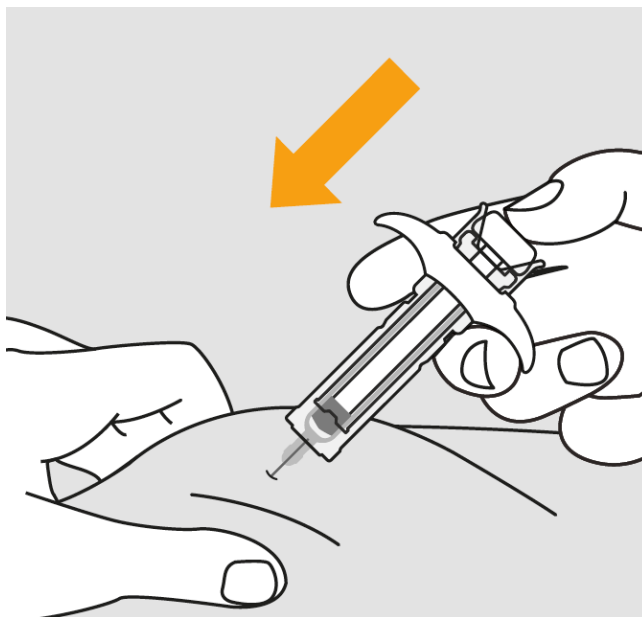
3. lépés: Adja be	
--------------------------	--

A	Továbbra is tartsa bőrt összeszorítva. SZÚRJÁ BE a tűt a bőrbe.
---	---

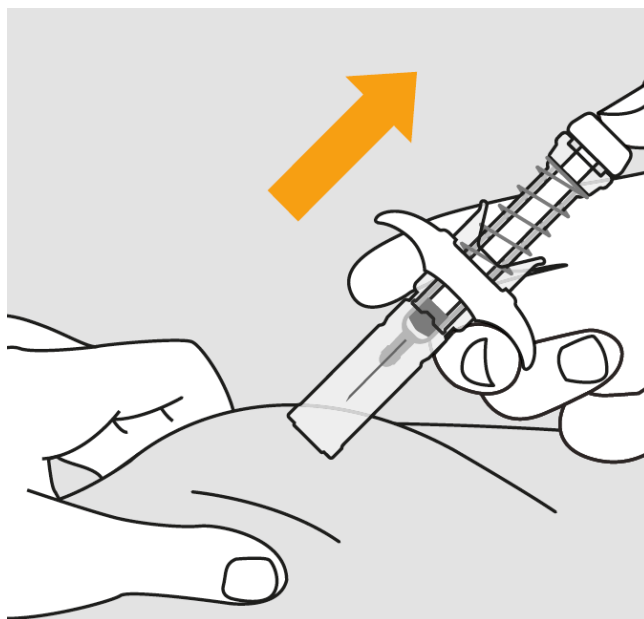


Ne érintse meg a megtisztított bőrterületet.

B NYOMJA a dugattyút lassú és állandó nyomással, amíg eléri a fecskendő végét.



C VEGYE EL a hüvelykujját. Azután EMELJE a fecskendőt el a bőrtől.



A dugattyú elengedését követően az előretöltött fecskendő biztonsági burkolata biztonságosan be fogja fedni az injekciós tűt.

✗ **Ne** tegye vissza a használt előretöltött fecskendőre a szürke tűvédő kupakot.

4. lépés: Befejezés

- A Dobja ki a használt előretöltött fecskendőt és a többi kelléket egy éles tárgyak megsemmisítésére szolgáló tartályba.



A gyógyszereket a gyógyszerekre vonatkozó előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgőssé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

A használt fecskendők és az éles tárgyak megsemmisítésére szolgáló tartályok gyermekektől elzárva tartandók!

- ✗ **Ne** használja újra az előretöltött fecskendőt.
- ✗ **Ne** dobja az előretöltött fecskendőket az újrahasznosítható vagy a háztartási hulladékba.

- B Vizsgálja meg az injekció beadásának helyét.

Ha vért lát, nyomjon vattacsomót vagy gézlapot az injekció beadásának helyére. **Ne** dörzsölje az injekció beadásának helyét. Rakjon rá sebtapaszt, ha szükséges.