

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

Osvyrti 60 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

60 mg denozumabot tartalmaz 1 ml oldatban (60 mg/ml), előretöltött fecskendőnként.

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

Ismert hatású segédanyagok

A gyógyszer 46 mg szorbitot és 0,1 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 1 ml oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta, színtelen-halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

Az Osvyrti-vel kezelt betegek részére át kell adni a betegtájékoztatót és a betegkárttyát.

Az osteoporosis antireszorptív kezelésének (beleértve a denozumabot és a biszfoszfónátokat is) optimális teljes időtartama nincs meghatározva. A folyamatos denozumab-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

Károsodott veseműködésű 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 súlyosan károsodott veseműködésű (glomerulusfiltrációs ráta (GFR) < 30 ml/perc) betegekkel kapcsolatban.

Májkárosodás

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

Gyermekek és serdülők

Az Osvyrti-t nem szabad alkalmazni gyermek- és serdülőkorú (18 évesnél fiatalabb) betegeknél, a súlyos hypercalcaemia kialakulásával, valamint a csontok növekedésének potenciális gátlásával és a fogak áttörésének hiányával kapcsolatos biztonságossági aggályok miatt (lásd még 4.4 és 5.3 pont). A 2-17 éves gyermekekre 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, azok később is előfordultak.

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 denozumabot kapó betegeknél kórházi kezelést igénylő bőrfertőzések (mindenelőtt cellulitis) alakulhatnak ki (lásd 4.8 pont). A betegeket tájékoztatni kell, hogy a cellulitis okozta panaszok 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 denozumabot 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 denozumab-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 magasabb a kockázat), az alkalmazás módja (parenterális alkalmazáskor magasabb a kockázat), és a csontfelszívódást gátló készítmény kumulatív adagja.
- daganatos betegség, kísérőbetegségek (például vérszegénység, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás.
- egyidejű kezelések: kortikoszteroidok, kemoterápia, angiogenezis gátlók, a fej-nyaki régió sugárkezelése.
- nem megfelelő szájápolás, fogágybetegség, nem megfelelően illeszkedő műfogsor, fogászati betegség a kórtörténetben, invazív fogászati beavatkozások (például foghúzás).

Minden beteg figyelmét fel kell hívni a helyes szájápolás és a rendszeres fogorvosi ellenőrzések fontosságára és arra, hogy a denozumab-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 denozumab 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 az elősegítő kockázati tényezők mérséklődnek, ahol ez lehetséges.

A külső hallójárat osteonecrosis

A denozumab alkalmazásakor külső hallójárat osteonecrosist jelentettek. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetséges kockázati tényezői közé a szteroidhasználat 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 denozumabbal kezelt betegeknél, akiknél fültünetek jelentkeznek, beleértve a krónikus fülgyulladást is.

A combcsont atípusos törései

Denozumabbal kezelt betegeknél atípusos femurtöréseket jelentettek (lásd 4.8 pont). Az atípusos femurtörés 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, hypophosphatasiában) szenvedő és bizonyos gyógyszereket (pl. biszfoszfonátokat, glükokortikoidokat, proton-pumpa gátlókat) alkalmazó betegeknél szintén atípusos femurtöréseket jelentettek. Ezek az események is antireszorptív kezelés nélkül fordultak elő. A biszfoszfonátokhoz kapcsolódóan jelentett hasonló törések gyakran bilaterálisak, ezért azoknál a denozumabbal kezelt betegeknél, akiknek femur diaphysis törése van, az ellenoldali combcsontot is meg kell vizsgálni. Azoknál a betegeknél, akiknél fennáll az atípusos femurtörés gyanúja, a beteg előny/kockázat arányának egyedi értékelése alapján fontolóra kell venni a denozumab-kezelés abbahagyását. A denozumab-kezelés alatt a betegeket tájékoztatni kell, hogy az új vagy szokatlan comb-, csípő- vagy lágyékfájdalomról számoljanak be. Az ilyen tünetekkel jelentkező betegeknél vizsgálni kell az inkomplett femurtörést.

Hosszú távú antireszorptív kezelés

A hosszú távú antireszorptív kezelés (beleértve a denozumabot és a biszfoszfonátokat 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).

Egyidejű kezelés más, denozumabot tartalmazó gyógyszerrel

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

Hypercalcaemia gyermekeknél és serdülőknél

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

Segédanyagokra vonatkozó figyelmeztetések

Ez a készítmény 46 mg szorbitot tartalmaz egy ml oldatban. Az egyidejűleg alkalmazott szorbit (vagy fruktóz) tartalmú készítmények vagy a szorbit (vagy fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni.

Ez a gyógyszer 0,1 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 1 ml-es előretöltött fecskendőnként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 60 mg-onként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

Egy (alendronátról denozumabra történő) gyógyszerelváltásos vizsgálat adatai alapján,

postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél a korábbi alendronát-kezelés nem változtatta meg a denozumab farmakokinetikáját és farmakodinámiáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A denozumab terheseknél történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ vagy csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

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

Szoptatás

Nem ismert, hogy a denozumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Géntechnológiával módosított egerekben, amelyekben a RANKL-t génablációval kikapcsolták („knockout - génkiütött” egér), a vizsgálatok arra utalnak, hogy a RANKL (amely a denozumab 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). Az Osvyrti 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 az Osvyrti-kezelés előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Nincsenek adatok a denozumabnak 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 denozumab nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A denozumab leggyakoribb mellékhatásai (tíz betegből több mint egyénél előfordul) a csont- és izomrendszeri fájdalom, valamint a végtagfájdalom. Cellulitis nem gyakori eseteit, hypocalcaemia, túlérzékenység, állcsont-osteonecrosis és atípusos femurtörés ritka eseteit figyelték meg a denozumab-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 parazita-fertőzések	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	Bőrkiütés Eczema Alopecia Lichenoid gyógyszerkiütések 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 femurtörés ¹ A külső hallójárat osteonecrosis ²

¹ Lásd Egyes mellékhatások leírása szakasz.

² Lásd 4.4 pont.

Az összes placebokontrollos II. és III. fázisú vizsgálat összesített analízise alapján az influenzaszerű betegség nyers incidencia-aránya a denozumab 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 nőknél elvégzett két III. fázisú, placebokontrollos klinikai vizsgálatban a betegek kb. 0,05%-ának (a 4050 beteg közül 2-nek) csökkent a szérum-kalciumszintje (< 1,88 mmol/l) a denozumab 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 szérum kalciumszintről (< 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 denozumabot 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 denozumabban 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 denozumabbal kezelt csoportokban: postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél (placebo [1,2%, 4041 beteg közül 50] versus denozumab [1,5%, 4050 beteg közül 59]); osteoporosisban szenvedő férfiaknál (placebo [0,8%, 120 beteg közül 1] versus denozumab [0%, 120 beteg közül 0]); a hormonablációban részesülő emlő- vagy prosztatacarcinomás betegeknél (placebo [1,7%, 845 beteg közül 14] versus denozumab [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 denozumabot 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 denozumab-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, postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél következett be a III. fázisú klinikai vizsgálat kiterjesztése alatt, a denozumabbal 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 denozumab-kezelés során. A denozumab-kezelés időtartamának növekedésével az ONJ kockázata emelkedett.

A combcsont atípusos törései

Az osteoporosis klinikai vizsgálati programban denozumabbal kezelt betegeknél ritkán atípusos femurtöréseket jelentettek (lásd 4.4 pont).

Diverticulitis

Egy III. fázisú, placebokontrollos, androgéndeprivációs terápiában (ADT) részesülő prosztatacarcinomás betegeken végzett klinikai vizsgálatban a diverticulitis nemkívánatos esemény előfordulása nem volt egyforma (1,2% denozumab, 0% placebo). A diverticulitis gyakorisága összehasonlítható volt a kezelést kapó csoportok között postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél vagy osteoporosisban szenvedő férfiaknál és nem-metasztázáló emlőcarcinoma 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 denozumabot kapó betegeknél.

Csont- és izomrendszeri fájdalom

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során a denozumabbal kezelt betegeknél csont- és izomrendszeri fájdalomról számoltak be, köztük súlyos esetekről is. A klinikai vizsgálatokban a musculoskeletális fájdalom igen gyakori volt mind a denozumab-, mind a placebocsoportokban. A vizsgálati kezelés megszakításához 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

Az Osvyrti-t nem szabad gyermek- és serdülőkorú (18 évesnél fiatalabb) betegeknél alkalmazni. Súlyos hypercalcaemiáról számoltak be (lásd 5.1 pont). Egyes klinikai vizsgálati esetekben heveny vesekárosodás alakult ki.

Vesekárosodás

A klinikai vizsgálatokban a súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő, illetve dialíziskezelésben részesülő betegeknek a kalciumpótlás hiányában nagyobb volt a hypocalcaemia kialakulásának kockázata. A megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel fontos a súlyosan károsodott veseműködésű 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. függékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolásra vonatkozóan a klinikai vizsgálatokból nincs tapasztalat. A denozumabot 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

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

Hatásmechanizmus

A denozumab humán monoklonális antitest (IgG2), ami nagy affinitással és szelektivitással kötődik a RANKL-hoz, és megakadályozza az osteoclast prekursorok és kifejlett 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 denozumab-kezelés gyorsan csökkentette a csontanyagcsere ütemét, az 1-es típusú C-telopeptid (CTX) csontreszorpció 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 denozumab 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 denozumab által okozott csökkenésének mértéke hasonló volt a primer denozumab-kezelést elkezdő betegeknek megfigyelthez.

Immunogenitás

Denozumab elleni antitestek alakulhatnak ki a denozumabbal végzett kezelés során. Nem figyeltek meg nyilvánvaló összefüggést az antitestek kialakulása és a farmakokinetika, a klinikai válaszreakció, illetve a nemkívánatos események között.

Klinikai hatásosság és biztonságosság osteoporosisban szenvedő, postmenopausában lévő nőknél

A 3 éven át, 6 havonta egyszer adagolt denozumab 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 csontsűrűsége (BMD) a lumbális gerincen, illetve a teljes csípőn -2,5 és -4,0 között volt, és a jelentős osteoporotikus csonttörés abszolút, 10 évre vetített valószínűsége átlagosan 18,60% (decilisek: 7,9–32,4%), a csípőtáji törésé 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 denozumab 1, 2 és 3 éves kezelés után szignifikánsan ($p < 0,0001$) csökkentette az újabb csigolyatörés kockázatát (lásd 2. táblázat).

2. táblázat – A denozumab új csigolyatörések kockázatára gyakorolt hatása

	A csonttörést elszenvedett nők aránya (%)		Abszolút kockázatcsökkenés (%) (95%-os CI)	Relatív kockázatcsökkenés (%) (95%-os CI)
	Placebo n = 3906	Denozumab 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 denozumab 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 denozumab-csoportban 0,7% volt.

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

Az összes, klinikai tüneteket okozó csonttörésre kifejtett hatás

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

3. táblázat – A denozumab 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	Denozumab 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)***
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 vertebrealis 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 proximalis tibia-, a borda-, a proximalis 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 denozumab 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 denozumab 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 denozumab az első, a második és a harmadik év végén az összes klinikai mérési helyen szignifikánsan növelte a BMD-értéket. A denozumab hatására a lumbális gerinc csontsűrűsége 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 denozumab 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 denozumab-kezelés szükséges. A denozumab-kezelés újrakezdése a BMD hasonló mértékű növekedését eredményezte, mint amikor első ízben adták a denozumabot.

Nyílt, kiterjesztett vizsgálat postmenopausalis osteoporosis kezelésében

Összesen 4550 olyan nőt (2343 denozumabot és 2207 placebót kapót), akik a fent leírt kulcsfontosságú vizsgálatban nem hagyták ki a vizsgálati készítmény egynél több adagját, a vizsgálat 36. hónapjában tartott vizíten megjelentek, és abba beleegyezésüket adták, választottak be egy, a denozumab hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát értékelő, 7 évig tartó, nemzetközi, többcentrumos, nyílt, egy karú kiterjesztett vizsgálatba. A kiterjesztett vizsgálatban résztvevő minden nő 6 havonta egyszer 60 mg denozumabot, 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 denozumabbal legfeljebb 10 évig kezelt betegeknek, 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 betegeknek 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 denozumab-kezelésen maradtak ($n = 1278$). Azoknál a betegeknek, akik bármilyen okból nem fejezték be a vizsgálatot, magasabb 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 denozumab 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 lumbális gerinc csontsűrűségének százalékos változása volt; a törésekre vonatkozó hatásosságot nem értékelték. A denozumab a 12. hónapra a placebohoz képest szignifikánsan növelte az összes klinikai mérési helyen a BMD-értéket: a lumbális 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 denozumab 1 év után a férfiak 94,7%-ánál növelte a lumbális gerincszakaszon mért BMD-t a kiinduláshoz viszonyítva. A BMD jelentős növekedését figyelték meg 6 hónap után a lumbális gerincszakaszon, a teljes csípőn, a combnyakon, valamint a trochanter majoron ($p < 0,0001$).

A csont szövetana osteoporosisban szenvedő, postmenopausában lévő nőknél és férfiaknál

A csont szövetani jellemzőit 62 olyan, osteoporoticus, vagy alacsony csonttömegű postmenopausában lévő nőnél értékelték 1-3 év kezelés után, akik még nem kaptak osteoporosis-terápiát, vagy akiket a korábbi alendronát-terápiáról denozumab-kezelésre állítottak át. Ötvenkilenc nő vett részt a csontbiopsziás alvizsgálatban, a postmenopausális osteoporosisban lévő nőknél végzett kiterjesztett vizsgálat 24. ($n = 41$) és/vagy 84. ($n = 22$) hónapjában. 17 férfinél is értékelték a csont szövetani jellemzőit 1 év denozumab-kezelés után. A csontbiopsziás leletek élettani csontszerkezetet és -minőséget igazoltak, mineralizációs defektusok, fonatos csontképződés, vagy csontvelő-fibrózis jelei nélkül. A postmenopausális osteoporosisban lévő nőknél végzett kiterjesztett vizsgálatban a histomorphometriai leletek azt mutatták, hogy a denozumab 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 denozumab hatásosságát és biztonságosságát (1468, 48-97 éves) szövettanilag igazolt, nem metasztatizáló prostatacarcinómában szenvedő, androgén-deprivációs kezelést kapó, a csonttörések szempontjából fokozott veszélynek kitett férfi betegnél vizsgálták (ahol a fokozott veszély 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 körelőzményben). Minden férfi naponta (legalább 1000 mg) kalcium- és (legalább 400 NE) D-vitamin-pótlásban részesült.

A denozumab 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 csontsűrűségének szignifikáns növekedését figyelték meg.

A denozumab szignifikánsan csökkentette az új csigolyatörések relatív kockázatát: 85%-kal (1,6% abszolút kockázatcsökkenés) az első év végén; 69%-kal (2,2% abszolút kockázatcsökkenés) 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 denozumab 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 denozumab 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 denozumab 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 ekvivalensét) kaptak szájon át.

Két alcsoportot vizsgáltak: glükokortikoid-kezelést folytató (napi $\geq 7,5$ mg prednizon vagy ekvivalense, ≥ 3 hónapig a vizsgálatba történő bevonás előtt; $n = 505$) és glükokortikoid-kezelést kezdő (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 denozumabot szubkután, vagy naponta egyszer 5 mg rizedronátot szájon 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 denozumab esetében a lumbális gerinc csont ásványianyag-sűrűsége nagyobb növekedést mutatott, mint rizedronát esetében 1 év (denozumab 3,6%, rizedronát 2,0%; $p < 0,001$) és 2 év (denozumab 4,5%, rizedronát 2,2%; $p < 0,001$) után. A glükokortikoid-kezelést kezdő alcsoportban denozumab esetében a lumbális gerinc csont ásványianyag-sűrűsége nagyobb növekedést mutatott, mint a rizedronát esetében 1 év (denozumab 3,1%, rizedronát 0,8%; $p < 0,001$) és 2 év (denozumab 4,6%, rizedronát 1,5%; $p < 0,001$) után.

Ezenkívül, a denozumab 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% (denozumab) és 3,2% (rizedronát) volt. Az alanyoknál a non-vertebrális törések előfordulása 4,3% (denozumab) 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 esetében, akiknek 52,3%-a fiú, 88,2%-a fehér bőrű volt. Összesen 153 alany kapott kezdetben 1 mg/ttkg, de legfeljebb 60 mg denozumabot 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 nemkívánatos eseményként súlyos 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).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a denozumab 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 dózisé, intravénás alkalmazás utánihoz képest. A 60 mg-os subcutan dózis beadása után a denozumab 6 mikrogramm/ml-es (tartomány: 1-17 mikrogramm/ml) maximális szérumkoncentrációja (C_{max}) 10 napon belül (tartomány: 2–28 nap) alakult ki.

Biotranszformáció

A denozumab 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 útvonalaival 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%-ában 6 hónappal a gyógyszer adása után nem mutattak ki mérhető mennyiségű denozumabot.

A 60 mg-os dózis ismételt, 6 havonta egyszeri, subcutan alkalmazását követően nem észleltek akkumulációt vagy a denozumab farmakokinetikájának időfüggő változását. A denozumab farmakokinetikáját nem befolyásolta a denozumabhoz 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 denozumab farmakokinetikáját.

A nagyobb testsúly 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/nem-linearitás

A dózis-meghatározó vizsgálatok során a denozumab 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 betegen elvégzett vizsgálatban a vesekárosodás foka nem befolyásolta a denozumab farmakokinetikáját.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek specifikus vizsgálatot. Általánosságban véve a monoklonális antitestek nem a májban zajló metabolizmus mechanizmusain keresztül eliminálódnak.

A denozumab farmakokinetikáját várhatóan nem befolyásolja a májkárosodás.

Gyermekek és serdülők

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

Osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekeken és serdülőknél végzett III. fázisú vizsgálatban (N = 153) minden korcsoportban a denozumab maximális szérumszintjét figyelték meg a 10. napon. A 3 és 6 havonta egyszeri adagolás esetében a denozumab 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 denozumab-adagok nem befolyásolták a szív és érrendszer élettani működését, a hímek vagy nőtények termékenységét, és célszervspecifikus toxicitást sem idéztek elő.

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

A denozumab esetleges rákkeltő hatását nem értékelték hosszú távú állatkísérletekben.

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

Egy, a vemhesség első trimeszterének megfelelő időszakban denozumabot 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 denozumabot kapó Cynomolgus majmokkal végzett vizsgálatban a humán dózis (60 mg 6 havonta) mellett észlelhetőnél 119-szer nagyobb AUC expozíciónál megnövekedett a halvaszületés és a születést követő halálozás; rendellenes csontfejlődés volt tapasztalható, amely a csontok erősségének csökkenésében, csökkent vércépzésben és a fogak rendellenes sorbarendeződésében nyilvánult meg; hiányoztak a perifériás nyirokcsomók; és csökkent az újszülöttkori fejlődés. Az a dózisszint, aminél a reprodukció 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 denozumab-kezelésben részesülő majmokon értékelő, preklinikai vizsgálatok során a csontanyagcsere ütemének csökkenése a csontszilárdság javulásával és ép csontszöveti képpel párosult. Ovariectomizált, denozumabbal kezelt majmokban átmenetileg csökkent a kalciumszint, illetve emelkedett a mellékpajzsmirigyhormon-szint.

Géntekológiai beavatkozás eredményeként huRANKL-t expresszáló („knock in”) hím egerekben a kortikális rétegen áthatoló csonttörés előidézése után a denozumab 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) testsúlya alacsonyabb volt, csökkent a csontnövekedésük, és nem következett be a fogak áttörése. Újszülött patkányokban a RANKL-nak (a denozumab-kezelés célpontjának) nagy dózisé, az immunglobulin Fc-részához 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) dózisé denozumabbal kezelt, serdülő főemlősökben rendellenes volt a csontok növekedési zónája. Ennél fogva, gyermekekben a csontok növekedési zónáinak záródása előtt végzett denozumab-kezelés károsíthatja a csontok fejlődését, és meggátolhatja a fogak áttörését.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tömény ecetsav*

Nátrium-hidroxid (pH beállításához)*

Szorbít (E420)

Poliszorbát 20

Injekcióhoz való víz

* Ecetsav és nátrium-hidroxid elegyítésekor acetát puffer keletkezik

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Ha kivették a hűtőszekrényből, az Osvyrti szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) legfeljebb 30 napig tárolható az eredeti csomagolásban. 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 fecskendő tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy milliliter oldat 27 G-s, rozsdamentes acél injekciós tűvel ellátott, egyszer használatos, I-es típusú üvegből készült, előretöltött fecskendőben, tűvédővel.

Kiszerelés: 1 db előretöltött fecskendő buborékcsomagolásban (előretöltött fecskendő tűvédővel).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

- Alkalmazás előtt ellenőrizni kell az oldatot. Nem szabad beadni az oldatot, ha az 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Spanyolország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1922/002 – 1 db előretöltött fecskendő

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(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- 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(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Intas Pharmaceuticals Limited
Plot No. 423 / P A
Gidc Sarkhej Moraiya
382 213
India

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
Ul. Lutomierska 50, 95-200,
Pabianice, Lengyelország

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 farmakovigilanciái 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 kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni az állcsont-osteonecrosisról szóló betegkártya bevezetéséről.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Osvyrti 60 mg oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
denozumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg denozumabot tartalmaz 1 milliliteres előretöltött fecsekendőben (60 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tömény ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Egy db előretöltött fecsekendő automatikus tűvédővel.

Egy 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!

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Spanyolország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1922/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Osvyrti

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ BUBORÉKCSOMAGOLÁSBAN

1. A GYÓGYSZER NEVE

Osvyrti 60 mg injekció
denozumab

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

sc.

A következő injekció beadásának dátuma:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKÉJE

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

Osvyrti 60 mg injekció
denozumab
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

EMLÉKEZTETŐ CÍMKE SZÖVEGE (a buborécsomagolásban mellékelve)

Osvyrti 60 mg injekció

denozumab

accord

___/___/___

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Osvyrti 60 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben denozumab

▼ 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.
- Kezelőorvosa átad Önnek egy betegkártyát. Ez fontos biztonságossági információkat tartalmaz, melyekkel tisztában kell lennie az Osvyrti-kezelés előtt és alatt.

A betegájékoztató tartalma:

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

1. Milyen típusú gyógyszer az Osvyrti és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Osvyrti és hogyan fejti ki hatását?

Az OSVYRTI denozumabot, egy másik fehérje hatását befolyásoló fehérjét (monoklonális antitestet) tartalmaz, csontvesztés és csonttritkulás (oszteoporózis) kezelése céljából. Az Osvyrti-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 és a csuklótörés veszélye.

Az emlőrákos vagy prosztatatarákos betegeknél az ösztrogéntermelést vagy a tesztoszterontermelést leállító műtét vagy gyógyszeres kezelés úgyszintén csontvesztéshez vezethet. A csontok meggyengülnek, és könnyebben eltörnek.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Osvyrti?

Az Osvyrti az alábbi megbetegedések kezelésére alkalmazható:

- a menopauza után lévő (posztmenopauzában lévő) nők osteoporózisában és férfiaknál, akiknél fokozott a csonttörés kockázata, a csigolya-, a nem csigolyát érintő- és a csípőtáji törések veszélyének csökkentésére.
- csontvesztés, amely prosztatatarákos 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 az Osvyrti alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Osvyrti-t

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Osvyrti alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az Osvyrti alkalmazása során tünetekkel járó bőrfertőzés alakulhat ki, például duzzadt, vörös bőrterület, 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 Osvyrti-kezelésben részesül. Kezelőorvosa megbeszéli ezt Önnel.

Az Osvyrti-kezelés időszakában alacsony lehet a vér kalciumszintje. Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha a következő tünetek bármelyikét észleli: izomfeszülések, -rángások vagy -görcsök, és/vagy zsibbadás vagy bizsergés az ujjában, a lábujjaiban vagy az ajkai 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 művesekezésre (dialízisre) szorul/szorult, illetve ha glükokortikoid gyógyszereket szed (például prednizolon vagy dexametazon), melyek fokozhatják annak a veszélyét, hogy vérben alacsony kalciumszint alakuljon ki, ha nem szedi a kiegészítő kalcium-pótló készítményeket.

Száj-, fog- vagy állkapocsproblémák

Egy ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) állcsontelhalásnak nevezett mellékhatásról (az állcsont károsodásáról) számoltak be a csonttritkulás kezelésére Osvyrti-t 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 fog, ínybetegség vagy tervezett foghúzás,
- nem kap rendszeres fogászati ellátást, vagy hosszú ideje nem vett részt fogászati ellenőrzésen,

- dohányzik (mivel ez növelheti a fogászati problémák kockázatát),
- korábban kapott biszfoszfonátkezelést (a csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére),
- a kortikoszteroidok csoportjába tartozó gyógyszert szed (például prednizolont vagy dexametazont),
- daganatos betegsége van.

Az Osvyrti-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 Osvyrti-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 Osvyrti-vel 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

Az Osvyrti-t nem szabad gyermekeknél és serdülőknél (18 éves kor alatt) alkalmazni.

Egyéb gyógyszerek és az Osvyrti

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 denozumabot tartalmazó gyógyszerrel kezelik.

Nem szabad az Osvyrti-t más denozumabot tartalmazó gyógyszerrel együtt alkalmaznia.

Terhesség és szoptatás

Az Osvyrti-t nem vizsgálták terhes nőknél. Fontos beszámolnia kezelőorvosának arról, ha Ön terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy ha terhességet tervez. Az Osvyrti alkalmazása nem javasolt terhesség alatt. Fogamzóképes korú nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az Osvyrti-kezelés alatt, és az Osvyrti-kezelés leállítását követő legalább 5 hónapon keresztül.

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

Nem ismert, hogy az Osvyrti kiválasztódik-e az anyatejbe. Fontos megmondania kezelőorvosának, ha Ön szoptat, vagy ezt tervezi. Kezelőorvosa ezután segít majd Önnek annak eldöntésében, hogy a szoptatást vagy az Osvyrti alkalmazását kell-e abbahagynia, figyelembe véve a szoptatás gyermeke, valamint az Osvyrti-kezelés anyára gyakorolt kedvező hatását.

Ha az Osvyrti-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

Az Osvyrti nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Osvyrti szorbitot tartalmaz

Ez a gyógyszer 46 mg szorbitot tartalmaz 1 ml oldatban.

Az Osvyrti poliszorbát 20-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,1 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 1 ml-es előretöltött fecskendőnként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Az Osvyrti nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 60 mg-onként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az Osvyrti-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 lehetséges injekció időpontjáról. Minden egyes Osvyrti csomagolásában lehúzzható címke található, ami leválasztható a buborékcsomagolásról, és a következő injekció időpontjának megjelölésére használható.

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

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

Nem szabad felrázni.

Ha elfelejtette alkalmazni az Osvyrti-t

Ha kimarad az Osvyrti 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 az Osvyrti alkalmazását

Azért, hogy a kezelés a lehető legelőnyösebb legyen az Ön számára a törések kockázatának csökkentésében, fontos mindaddig alkalmaznia az Osvyrti-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 az Osvyrti-t kapó betegeknél bőrfertőzés (elsősorban kötőszövet-gyulladás) alakulhat ki. **Kérjük, haladéktalanul számoljon be kezelőorvosának arról**, ha az Osvyrti-kezelés során az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja: duzzadt, vörös, forró és érzékeny bőrterület, leggyakrabban a lábszáron, esetleg láz tüneteivel.

Ritkán az Osvyrti-t kapó betegeknek kialakulhat fájdalom a szájban és/vagy az állkapocsban, duzzanat vagy nem gyógyuló sebek a szájban 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 az Osvyrti-kezelés alatt vagy a kezelés befejezése után.

Ritkán az Osvyrti-t kapó betegeknek alacsony lehet a kalciumszintje a vérben (hipokalcémia). Ennek tünetei: izomfeszülés, rángások vagy görcsök az izmaiban, és/vagy zsibbadás vagy bizsergés az ujjaiiban, 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 az Osvyrti-vel kezelt betegeknek. **Forduljon kezelőorvosához**, ha új vagy szokatlan fájdalmat tapasztal csípőjében, lágyékában vagy combjában, mivel ez egy esetleges combcsonttörés korai jele lehet.

Ritkán allergiás reakciók jelentkezhetnek az Osvyrti-vel kezelt betegeknek. Ennek tünetei az arc, az ajkak, a nyelv, a torok vagy más testrészek duzzanata; bőrkiütés, viszketés vagy csalánkiütés a bőrön, sípoló légzés vagy nehézlégzés. **Kérjük, mondja el kezelőorvosának**, ha ezek közül a tünetek közül bármelyik jelentkezik Önnél az Osvyrti-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 lábfájás (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 (pl. 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 a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A

mellékhatásokat közvetlenül a hatáság 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 az Osvyrti-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 az Osvyrti?

- A készítmény hatóanyaga a denozumab. Minden 1 ml-es előretöltött fecskendő 60 mg (60 mg/ml) denozumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: tömény ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz (lásd a 2. pontot, Az Osvyrti szorbitot tartalmaz, Az Osvyrti poliszorbát 20-at tartalmaz és Az Osvyrti nátriumot tartalmaz).

Milyen az Osvyrti külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Osvyrti tiszta, színtelen-halványsárga oldatos injekció (injekció), ami használatra kész előretöltött fecskendőben kerül forgalomba.

A csomagolás 1 darab, tűvédővel ellátott, előretöltött fecskendőt tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spanyolország

Gyártó

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Ul. Lutomierska 50, 95-200,

Pabianice, Lengyelország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély

jogosultjának helyi képviselőjéhez:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

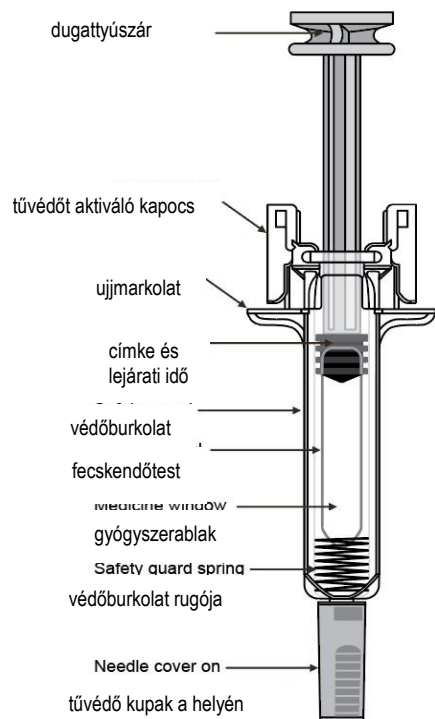
A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

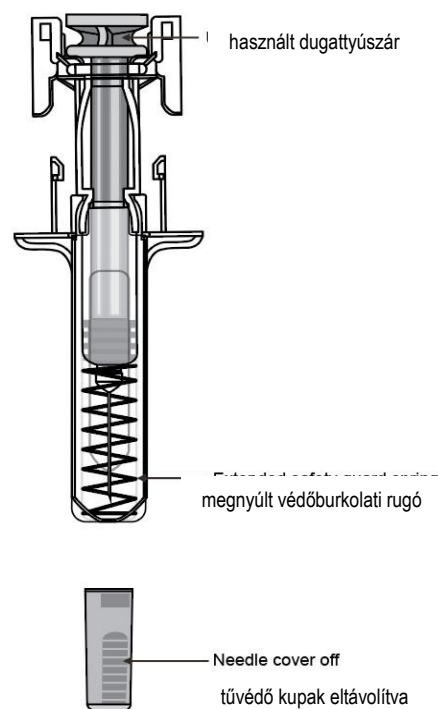
A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

A fecskendő részeinek ismertetése

Használat előtt

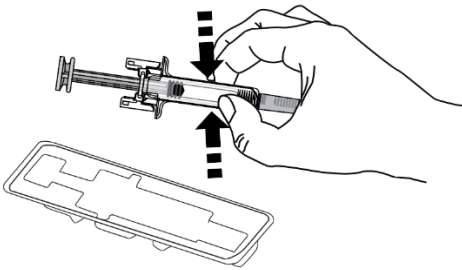


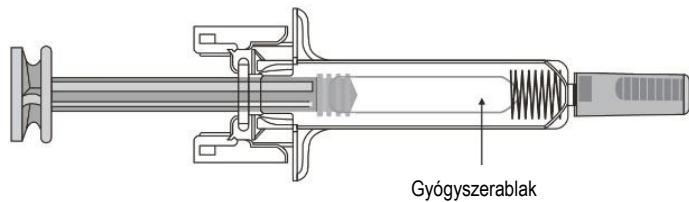
Használat után

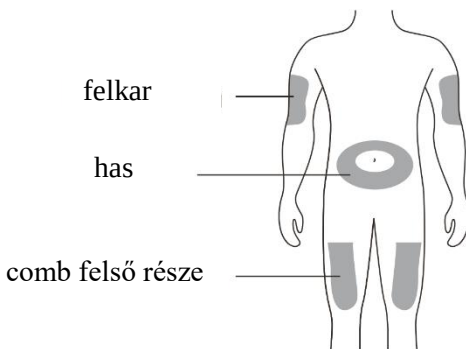


Fontos	
Kérjük olvassa el ezeket a fontos információkat, mielőtt az automatikus tűvédővel ellátott Osvyrti előretöltött fecskendőt használná!	
- Fontos, hogy csak akkor próbálja meg beadni az injekciót, ha azt gyakorolta a kezelőorvosával vagy egészségügyi szakemberrel. - Az Osvyrti-t közvetlenül a bőr alatti szövetbe kell beadni, injekció formájában (bőr alá történő beadás, szubkután injekció).	
X	Ne vegye le az előretöltött fecskendőről a szürke kupakot/tűvédőt, csak közvetlenül az injekció beadása előtt.
X	Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha az kemény felületre esett. Használjon egy új előretöltött fecskendőt, és értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző szakszemélyzetet.
X	Ne próbálja aktiválni az előretöltött fecskendőt az injekció beadásának megkezdése előtt.
X	Ne érjen a tűvédőt aktiváló kapcsolhoz a használatot megelőzően, mivel ezek érintése a fecskendő tűvédőjének idő előtti aktiválódásához vezethet.
X	Ne próbálja eltávolítani az előretöltött fecskendő átlátszó védőburkolatát az előretöltött fecskendőről.
Ha kérdése van, forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző szakszemélyzethez.	

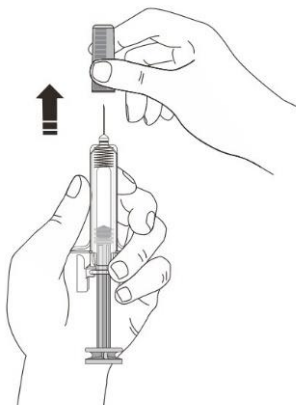
1. lépés: Készüljön elő	
A	Vegye ki a hűtőszekrényből az előretöltött fecskendőt tartalmazó dobozt. Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó tálcát a csomagolásból, és szedje össze az injekció beadásához szükséges kellékeket: alkoholos törlőkendőket, vattacsomót vagy gézlapot, ragtapaszt és éles tárgyak eldobására szolgáló tartályt (nincs mellékelve). Az injekció kellemesebb beadása érdekében, hagyja az előretöltött fecskendőt szobahőmérsékleten az injekció beadása előtt kb. 30 percig. Szappannal és vízzel alaposan mosson kezet. Helyezze az új előretöltött fecskendőt és a többi kelléket egy tiszta, jól megvilágított munkafelületre. X Ne próbálja melegíteni a fecskendőt hőforrás, például forró víz vagy mikrohullámú sütő használatával! X Ne tegye ki közvetlen napfény hatásának az előretöltött fecskendőt! X 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 védőburkolatát.
 Itt fogja meg Biztonsági okokból: X Ne fogja meg a dugattyút! X Ne fogja meg a szürke tűvédő kupakot!	

C	Ellenőrizze a gyógyszert és az előretöltött fecskendőt.
 Gyógyszerablak	
X	Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha: - a gyógyszer zavaros vagy szemcsék vannak benne. Tiszta, színtelen vagy halványsárga folyadéknak kell lennie. - bármelyik része megrepedt vagy eltört. - a szürke tűvédő kupak/tűvédő hiányzik, vagy nem rögzül szorosan. - már elmúlt a címkén lejáratási időként feltüntetett hónap utolsó napja. Minden ilyen esetben forduljon kezelőorvosához vagy egészségügyi szakemberhez.

2. lépés: Készüljön fel	
A	Alaposan mosson kezet! Készítse elő és tisztítsa meg az injekció beadási helyét.
 felkar has comb felső része Beadhatja az injekciót: - Combja felső részébe; - a hasába, a köldöke körüli 5 cm-es területet kivéve; - a felkar külső felszínébe (csak akkor, ha valaki más adja be Önnek az injekciót). Tisztítsa meg az injekció beadásának helyét alkoholos törlőkendővel. Hagyja a bőrt megszáradni. X Ne érintse meg az injekció beadási helyét az injekció beadása előtt.  Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, sérült, vörös vagy kemény. Kerülje az injekció olyan helyekre történő beadását, ahol hegek vagy striák vannak.	

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



Ne csavarja és ne görbítse el a tűvédő kupakot/tűvédőt.

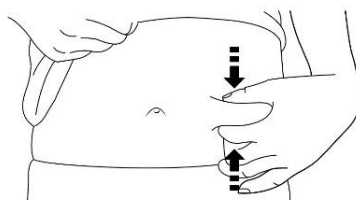
Ne a dugattyúszárnál tartsa az előretöltött fecskendőt.

Dobja ki a tűvédő kupakot/tűvédőt egy éles tárgyakra eldobására szolgáló tartályba.

Ne érjen a tűhöz és **ne** engedje, hogy a tű bármilyen felülethez hozzáérjen.

Ne tegye vissza a tűvédő kupakot a tűre.

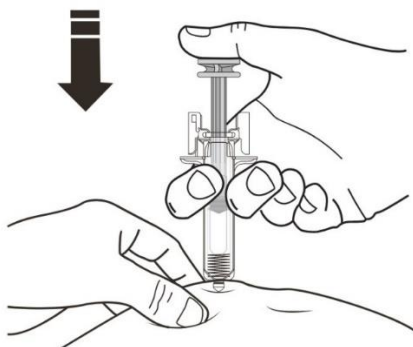
C Szorítsa össze az injekció beadási helyét, hogy stabil felületet hozzon létre.



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

3. lépés: **Adja be az injekciót**

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



X **Ne** érintse meg a megtisztított bőrterületet.

B	Addig NYOMJA a dugattyút lassú és állandó nyomással, amíg egy kattánást nem érez vagy hall. A dugattyút teljesen, kattanásig nyomja be.
A teljes adag beadása érdekében fontos, hogy a dugattyút teljesen, kattanásig nyomja be.	

C	VEGYE EL a hüvelykujját. Azután EMELJE el a fecskendőt a bőrtől.
A dugattyú elengedését követően az előretöltött fecskendő védőburkolata biztonságos módon be fogja fedni az injekciós tűt. X 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 eldobására szolgáló tartályba.
A gyógyszerek megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírásoknak megfelelően kell végrehajtani. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a szükségtelessé vált gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét. A használt fecskendők és az éles tárgyak eldobására szolgáló tartályok gyermekektől elzárva tartandók! X Ne használja újra az előretöltött fecskendőt. X 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.	