

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

Ponlimsi 60 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

60 mg denosumabot (denosumab) tartalmaz 1 ml oldatban (60 mg/ml) minden előretöltött fecskendő.

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

Ismert hatású segédanyagok

47 mg szorbitot tartalmaz a készítmény milliliterenként.

0,1 mg poliszorbát 20-at tartalmaz a készítmény milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga oldat, pH-ja 4,9–5,5.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Osteoporosis kezelése – csonttörések szempontjából fokozott veszélynek kitett – postmenopausában lévő nők, valamint férfiak esetében. A Ponlimsi szignifikánsan csökkenti a csigolyatörések, a nonvertebrális és a csípőtáji törések kockázatát postmenopausában lévő nőknél.

A hormonablációval összefüggő csontvesztés kezelése csonttörések szempontjából fokozott veszélynek kitett prosztatacarcinomás férfiak esetében (lásd 5.1 pont). Hormonablációban részesülő prosztatacarcinomás férfiaknál a Ponlimsi szignifikánsan csökkenti a csigolyatörés 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 denosumab, 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 Ponlimsi-vel kezelt betegek részére át kell adni a betegtájékoztatót és a betegkártyát.

Az osteoporosis antireszorptív kezelésének (beleértve a denoszumabot és a biszfoszfonátokat is) optimális teljes időtartama nincs meghatározva. A folyamatos denoszumab-kezelés szükségességét az előnyök és a lehetséges kockázatok alapján rendszeresen, 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 a dózis módosítása (lásd a kalciumszint monitorozására vonatkozó ajánlásokat a 4.4 pontban).

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

Májkárosodás

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

Gyermekek és serdülők

A Ponlimsi-t nem szabad alkalmazni gyermek és serdülőkorú (18 évesnél fiatalabb) betegeknél – 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 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 injekciós 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 könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

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, súlyos, tünetekkel járó hypocalcaemia később is előfordult.

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

Vesekárosodás

A súlyos vesekárosodásban (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 vesekárosodás 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 (mindenelőtt 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 kaptak (lásd 4.8 pont).

El kell halasztani a kezelés indítását/az új kezelést azoknál a betegeknél, akiknek szájüregében még nem gyógyult, nyílt lágyrészelváltozás található. Azoknál a betegeknél, akiknél egyidejű kockázati tényezők állnak fenn, a denosumab-kezelés előtt ajánlott a megelőző fogászati kezeléssel egybekötött fogászati kivizsgálás és az előny-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 (parenteralis alkalmazáskor nagyobb 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 ellenőrzés 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 denosumab alkalmazásakor a külső hallójárat osteonecrosisát jelentették. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetséges kockázati tényezői közé a szteroidalkalmazás 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 fülgyulladás is.

A combcsont atípusos törése

Denoszumabbal kezelt betegeknél atípusos femurtörést 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. biszfoszfonátot, glükokortikoidot, protonpumpagátlót) alkalmazó betegeknél szintén jelentettek atípusos femurtörést. Ezek az események is antireszorptív kezelés nélkül fordultak elő. A biszfoszfonátokhoz kapcsolódóan jelentett hasonló törések gyakran bilaterálisak, ezért azoknál a denoszumabbal kezelt betegeknél, akiknek femurdiaphysis-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 denoszumab-kezelés abbahagyását. A denoszumab-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 esetleges inkomplett femurtörést.

Hosszú távú antireszorptív kezelés

A hosszú távú antireszorptív kezelés (beleértve a denoszumabot és a biszfoszfonátokat is) a csontátépülés jelentős gátlása miatt hozzájárulhat a nemkívánatos hatások – mint például az állcsont-osteonecrosis és az atípusos combcsonttörés – megnövekedett kockázatához (lásd 4.2 pont).

A kezelés megszakítása

A denoszumab-kezelés megszakítását követően várható a csontok ásványianyag-sűrűségének (BMD) csökkenése (lásd 5.1 pont), ami a csonttörések fokozott kockázatához vezet. Ezért a BMD monitorozása javasolt, és alternatív kezelést kell fontolóra venni a klinikai irányelveknek megfelelően.

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 csontáttéte esetén felnőtteknél).

Hypercalcaemia gyermekeknél és serdülőknél

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

Segédanyagokra vonatkozó figyelmeztetések

47 mg szorbitot tartalmaz a készítmény milliliterenként. Az egyidejűleg alkalmazott szorbit- (vagy fruktóz-) tartalmú készítmények vagy a szorbit (vagy fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni.

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

0,1 mg poliszorbát 20-at tartalmaz a készítmény előretöltött fecskendőnként, ami megfelel 0,1 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

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) gyógyszerelváltásos vizsgálat adatai alapján, postmenopausális osteoporosisban szenvedő nőknél a korábbi alendronát-kezelés nem változtatta meg a denoszumab farmakokinetikáját és farmakodinámiáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

A Ponlimsi alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a Ponlimsi-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 gént eltávolították („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 Ponlimsi alkalmazása előtt el kell döntení, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg /halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

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

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

A Ponlimsi 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 femurtörés 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 prosztatacarcinomás 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 diszkomfort
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori Gyakori Gyakori Nem gyakori Nagyon ritka	Börkiütés 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 femurtörés 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 rétegzett analízisben nem jelent meg.

Egyes mellékhatások leírása

Hypocalcaemia

Postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nők körében végzett két III. fázisú, placebokontrollos klinikai vizsgálatban a betegek kb. 0,05%-ának (a 4050 beteg közül 2-nek) csökkent a szérumkalciumszintje (<1,88 mmol/l) a denosumab alkalmazása után. Sem a hormonablációban részesülő betegekkal elvégzett két III. fázisú, placebokontrollos vizsgálatban, sem az osteoporosisban szenvedő férfiak bevonásával végzett III. fázisú, placebokontrollos vizsgálatban nem számoltak be alacsony szérumkalciumszintről (<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 denosumabban végzett klinikai vizsgálatokban jelentett hypocalcaemiás tünetek között előfordultak: paraesthesia vagy izommerevség, izomrángások, izomspasmusok, izomgörcsök.

Bőrfertőzések

A III. fázisú, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a bőrfertőzések teljes gyakorisága hasonló volt a placeboval, illetve denosumabban 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 bőrfertőzést 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 betegekkel végzett 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, osteoporosisos, illetve 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 nőnél a III. fázisú klinikai vizsgálat kiterjesztése alatt, legfeljebb 10 évig történő denoszumab-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 törése

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

Diverticulitis

Egy III. fázisú, placebokontrolllos, androgéndeprivációs terápiában (ADT) részesülő prosztatacarcinomás betegekkel végzett klinikai vizsgálatban a diverticulitis nemkívánatos esemény előfordulása egyenlőtlen volt (1,2% denoszumab, 0% placebo). A diverticulitis incidenciája összehasonlítható volt a kezelést kapó csoportok között postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél vagy osteoporosisban szenvedő férfiaknál és nem metasztatizáló emlőcarcinoma kezelésére aromatázgátló kezelést kapó nőknél.

Gyógyszerrel kapcsolatos túlérzékenységi reakciók

A forgalomba hozatalt követő 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 musculoskeletalis fájdalom igen gyakori volt mind a denoszumab-, mind a placebocsoportokban. A vizsgálati kezelés megszakításához vezető musculoskeletalis fájdalom azonban nem gyakran fordult elő.

Lichenoid gyógyszerkiütések

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

Egyéb különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A denoszumabot nem szabad gyermek és serdülőkorú (18 évesnél fiatalabb) betegeknél 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 betegeknél kalciumpótlás hiányában nagyobb volt a hypocalcaemia kialakulásának kockázata. A megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel fontos a súlyos vesekárosodásban szenvedő vagy dialíziskezelésben részesülő betegeknél (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 Túlادagolás

A túlادagolásra vonatkozóan a klinikai vizsgálatokból nincs tapasztalat. A denoszumabot a klinikai vizsgálatok során legfeljebb 180 mg-ig terjedő dózisban, 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 – Mineralisációra és csontstruktúrára ható egyéb gyógyszerek, ATC-kód: M05BX04

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

Hatásmechanizmus

A denoszumab egy humán monoklonális antitest (IgG2), amely nagy affinitással és szelektivitással kötődik a RANKL-hoz, és megakadályozza az osteoclast-prekursorok és kifejlett osteoclastok felszínén található receptor (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 denoszumab-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 adagolási intervallumban. Az egyes adagolási intervallum végén a CTX csökkenése részben, a $\geq 87\%$ -os maximumhoz képest kb. $\geq 45\%$ -ig (45-80%-ig) mérséklődött, ami azt tükrözi, hogy a denoszumab 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 újratekintésekor a CTX denoszumab által okozott csökkenésének mértéke hasonló volt a primer denoszumab-kezelést elkezdő betegeknél megfigyelthez.

Immunogenitás

Denoszumab elleni antitestek fejlődhetnek ki a denoszumabbal végzett kezelés során. Nem figyeltek meg nyilvánvaló összefüggést az antitestképződés és a farmakokinetika, a klinikai válasz vagy a nemkívánatos események között.

Klinikai hatásosság és biztonságosság osteoporosisban szenvedő, postmenopausában lévő nőknél

A 3 éven át, 6 havonta egyszer adagolt denoszumab hatásosságát és biztonságosságát postmenopausában lévő nők körében (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 lumbalis 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 csigolyatörésre 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 csigolyatörés kockázatára

	A csonttörést elszenvedett nők aránya (%)		Abszolút kockázatsökkenés (%) (95%-os CI)	Relatív kockázatsökkenés (%) (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 törésre kifejtett hatás

A denoszumab 3 év alatt 40%-kal csökkentette a csípőtáji törés relatív kockázatát (0,5%-os abszolút kockázatsökkenés) ($p < 0,05$). A csípőtáji törés incidenciája 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 kockázatsökkenést észleltek a denoszumab alkalmazása során (az abszolút kockázatsökkenés 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

	A csonttörést elszenvedett nők aránya (%) ⁺		Abszolút kockázatsökkenés (%) (95%-os CI)	Relatív kockázatsökkenés (%) (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)***
Nonvertebrális törés ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Jelentős nonvertebrális 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 korrekciója 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 vertebális és nonvertebrális 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 denoszumab csökkentette a non-vertebrális törés kockázatát (relatív kockázatcsökkenés 35%, abszolút kockázatcsökkenés 4,1%, $p < 0,001$, feltáró elemzés).

Az új csigolya-, csípőtáji és nonvertebrális törések incidenciájában a denoszumab 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 denoszumab az első, a második és a harmadik év végén az összes klinikai mérési helyen szignifikánsan növelte a BMD-értéket. A denoszumab hatására a lumbalis 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 denoszumab 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 denoszumab-kezelés szükséges. A denoszumab-kezelés újrakezdése a BMD hasonló mértékű növekedését eredményezte, mint amikor első ízben adták a denoszumabot.

Nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálat postmenopausalis osteoporosis kezelésében

Összesen 4550 olyan nő (2343 a denoszumab- és 2207 a placebocsoportból) – aki a fent leírt kulcsfontosságú vizsgálatban nem hagyta ki a vizsgálati készítmény egynél több adagját, és megjelent a vizsgálat 36. hónapjában tartott viziten – döntött úgy, hogy belép egy, a denoszumab hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát értékelő, 7 évig tartó, nemzetközi, többcentrumos, nyílt elrendezésű, egykarú kiterjesztett vizsgálatba. A kiterjesztett vizsgálatban résztvevő minden nő 6 havonta egyszer 60 mg denoszumabot, 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 denoszumabbal legfeljebb 10 évig kezelt betegeknek, a kulcsfontosságú vizsgálat kiindulási értékeihez képest a BMD 21,7%-kal nőtt a lumbalis 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 lumbalis gerincen $-1,3$ volt a vizsgálat befejezésekor.

A törés incidenciáját biztonságossági végpontként értékelték, de a törések megelőzésében a hatásosságot a kezelés nagyszámú megszakítása és a nyílt vizsgálati elrendezés miatt nem lehet megbecsülni. Az új csigolyatörések és nem vertebrális törések kumulatív incidenciája körülbelül 6,8%, illetve 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.

A kezelés hatásosságának elsődleges mutatója 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 esetben $p < 0,05$). 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 osteoporosis-terápiát, vagy akiket a korábbi alendronát-terápiáról denosumab-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 denosumab-kezelés után. A csontbiopsziás leletek élettani csontszerkezetet és -minőséget igazoltak, mineralizációs defektusok, fonatoscsont-képződés, vagy csontvelőfibrózis jelei nélkül. A postmenopausalis osteoporosisban lévő nőknél végzett kiterjesztett vizsgálatban a histomorphometriai leletek azt mutatták, hogy a denosumab antiresorptív hatása, az aktiválás gyakoriságával és a csontképződési rátával mérve, az idő múlásával megmaradt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság androgéndeppriváció (ADT) következtében fellépő csontvesztés kezelésében

A 3 éven át 6 havonta egyszer alkalmazott denosumab hatásosságát és biztonságosságát (1468, 48–97 éves) szövettanilag igazolt, nem metasztatizáló prostatacarcinómában szenvedő, androgéndepprivációs 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 osteoporoticus csonttörés a kórelőzményben). Minden férfi naponta (legalább 1000 mg) kalcium- és (legalább 400 NE) D-vitamin-pótlásban részesült.

A denosumab a 3. év végére a placebokezeléshez képest szignifikánsan növelte – az összes klinikai mérési helyen – a BMD-értéket: a lumbalis 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 esetben $p < 0,0001$). Egy prospektíven tervezett feltáró elemzés során egy hónappal az első dózis után a lumbalis gerinc, a teljes csípő, a combnyak és a trochanter major csontásványianyag-sűrűségének szignifikáns növekedését figyelték meg.

A denosumab szignifikánsan csökkentette az új csigolyatörés 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 csontvesztéskezelésben részesülő betegeknél

A 2 éven át 6 havonta egyszer alkalmazott denosumab hatásosságát és biztonságosságát nem metasztatizáló emlőcarcinomás nőbetegeknél vizsgálták (252, 35–84 éves nőbeteg), akiknél a kiindulási BMD T-érték a lumbalis 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 lumbalis gerinc csontásványianyag-sűrűségének százalékos változása volt, a törésekre vonatkozó hatásosságot nem értékelték. A denosumab a placebohoz képest 2 év alatt az összes értékelt klinikai régióban szignifikánsan növelte a BMD-t: a lumbalis 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 denosumab 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 gyógyszer) kaptak szájon 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 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 denoszumab esetében a lumbalis gerinc csontásványianyag-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 lumbalis gerinc csontásványianyag-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, 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 nonvertebrális 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 nonvertebrális 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 lumbalis 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 súlyos nemkívánatos eseményként 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 lumbalis gerinc BMD Z-pontszámában a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változást értékelte, a biztonságosság és a hatásosság nem volt egyértelműen megállapítható, ezért a denoszumab ebben a javallatban nem alkalmazható.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a denoszumab-tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a nemihormon-ablátív 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 denoszumab 6 mikrogramm/ml-es (tartomány: 1–17 mikrogramm/ml) maximális szérumkoncentrációja (C_{max}) 10 napon belül (tartomány: 2–28 nap) alakult ki.

Biotranszformáció

A denoszumab 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 denoszumabot.

A 60 mg-os dózis ismételt, 6 havonta egyszeri, subcutan alkalmazását követően nem észleltek akkumulációt vagy a denoszumab farmakokinetikájának időfüggő változását. A denoszumab farmakokinetikáját nem befolyásolta a denoszumabhoz 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 denoszumab 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 testtömegtartományban egyformán érvényesültek.

Linearitás/nonlinearitás

A dózismeghatározó vizsgálatok során a denoszumab farmakokinetikája nemlineárisnak és dóziszfüggőnek 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 végzett 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 Ponlimsi-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 szérumkoncentrációját figyelték meg a 10. napon. A 3 és 6 havonta egyszeri adagolás esetében a denoszumab mélyponti szérumkoncentrációjának átlaga a 11–17 éves gyermekeknél és serdülőknél volt magasabb, míg a 2–6 éves gyermekek esetében volt a legalacsonyabb.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az egyszeri és az ismételt adagok toxicitását közönséges makákóknál 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 nőtények termékenységét, és célszervspecifikus toxicitást sem idéztek elő.

A denoszumab esetleges genotoxicitását vizsgáló standard tesztet 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 végzett preklinikai vizsgálatokban a nyirokcsomó-képződés zavarát figyelték meg a magzatban. Az emlőmirigy érésének (a lobuloalveolaris 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 közönséges makákókkal végzett vizsgálatban a humán dózis (60 mg 6 havonta) mellett észlelthez 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 közönséges makákókkal 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 hatás. 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 majmoknál értékelő, preklinikai vizsgálatok során a csontanyagcsere ütemének csökkenése a csontszilárdság javulásával és ép csontszöveti képpel párosult. Ovariectomizált, denoszumabbal kezelt majmoknál átmenetileg csökkent a kalciumszint, illetve emelkedett a mellékpajzsmirigyhormon-szint.

Géntechnológiai beavatkozás eredményeként huRANKL-t expresszáló („*knock-in*”) hím egereknél a corticalis rétegen áthatoló csonttörés előidézése után a denoszumab a kontrollhoz képest késleltette a porc elbontását 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 patkányoknál a RANKL-nak (a denoszumab-kezelés célpontjának) nagy dóziséval, az immunglobulin Fc-részéhez kötött oszteoprotegerin-készítmény (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) dózisú denosumabbal kezelt, serdülő főemlősökben rendellenes volt a csontok növekedési lemeze. Ennélfogva, gyermekeknél és serdülőknél a csontok növekedési lemezének elcsontosodása előtt végzett denosumab-kezelés károsíthatja a csontok fejlődését, és meggátolhatja a fogak áttörését.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-acetát-trihidrát
tömény ecetsav
szorbit (E420)
poliszorbit 20
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

A bontatlan készítmény hűtőszekrényből kivéve szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) legfeljebb 32 napig tárolható. Ne tegye vissza a hűtőszekrénybe. 32 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 egyszer használatos, I-es típusú üvegből készült, 27 G-s, rozsdamentes acél injekciós tűvel, tűvédővel és (brómbutil) gumidugattyúval ellátva.

Egy darabos előretöltött fecskendő, buborékcsomagolásban.

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 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 30 °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

TEVA GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079, Ulm
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1986/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- 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

Teva Biotech GmbH
Dornierstrasse 10
89079, Ulm
Németország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Merckle GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079, Ulm
Németország

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 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 DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ponlimsi 60 mg oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
denosumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg denoszumabot tartalmazó 1 milliliteres előretöltött fecsekendő (60 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-acetát-trihidrát, tömény ecetsav, szorbit (E420), poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecsekendő automatikus tűvédővel.

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!

ITT EMELJE FEL

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**

TEVA GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079, Ulm
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1986/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

Ponlimsi

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 BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ponlimsi 60 mg injekció
denosumab

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

TEVA GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

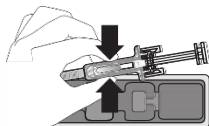
EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

sc.



A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKÉJE

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

Ponlinsi 60 mg injekció
denosumab
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

Ponlimsi 60 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben denosumab (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 elkezdheti 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 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 a Ponlimsi-kezelés előtt és alatt.

A betegájékoztató tartalma:

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

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

Milyen típusú gyógyszer a Ponlimsi és hogyan fejti ki hatását?

A Ponlimsi denosumabot, egy másik fehérje hatását befolyásoló fehérjét (monoklonális antitestet) tartalmaz, csontvesztés és csonttritkulás (oszteoporózis) kezelése céljából. A Ponlimsi-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 glükokortikoiddal kezelt betegeknél is előfordulhat. Számos csonttritkulásos beteg panaszmentes, ám ennek ellenére fenyegeti őket a csonttörés, legfőképpen a csigolya-, a csípőtáji és a csuklótörés kockázata.

A rosszindulatú emlődaganatban 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 Ponlimsi?

A Ponlimsi az alábbi megbetegedések kezelésére alkalmazható:

- a menopauza után (posztmenopauzában) lévő nők osteoporózisában és férfiaknál, akiknél fokozott a csonttörés kockázata, a csigolyatörés, a nem csigolyát érintő törés és a csípőtáji törés kockázatának csökkentésére.
- csontvesztés, amely rosszindulatú prosztata-daganatban szenvedő betegeknél a hormon- (tesztoszteron-) szint 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 Ponlimsi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Ponlimsi-t:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Ponlimsi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Ponlimsi 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 készítményt is szednie kell, amíg Ponlimsi-kezelésben részesül. Erről kezelőorvosa tájékoztatja Önt.

A Ponlimsi-kezelés időszakában alacsony lehet a vér kalciumszintje. Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha a következő tünetek bármelyikét észleli: izomfeszülés, izomrángások vagy izomgörcs és/vagy zibbadás 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 veseproblémája 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 kockázatát, hogy a vérben alacsony kalciumszint alakuljon ki, ha Ön nem szed kiegészítő kalciumpótló készítményt.

Száj-, fog- vagy állkapocsproblémák

Egy ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet), állcsontelhalásnak nevezett mellékhatásról (az állcsont károsodásáról) számoltak be a csonttritkulás 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 fogászáton,
- dohányzik (mivel ez növelheti a fogászati problémák kockázatát),

- korábban kapott biszfoszfonát-kezelést (a csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére szolgál),
- a kortikoszteroidok csoportjába tartozó gyógyszert szed (például prednizolont vagy dexametazont),
- daganatos betegsége van.

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

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

Haladéktalanul értesítse kezelőorvosát és fogorvosát, ha bármilyen problémát tapasztal a szájában vagy a fogaival, például meglazult fogak, fájdalom vagy duzzanat, illetve nem gyógyuló sebek vagy váladékozás, mert ezek az állkapocscsont elhalásának a jelei lehetnek.

Nem típusos combcsonttörés

Voltak olyan Ponlimsi-vel kezelt betegek, akiknél a combcsont nem típusos törése fordult elő. Keresse fel kezelőorvosát, ha új vagy szokatlan fájdalmat tapasztal csípőjében, lágyékában vagy combjában.

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Ponlimsi

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

Nem szabad a Ponlimsi-t más denoszumabot tartalmazó gyógyszerrel együtt alkalmazni.

Terhesség és szoptatás

A denoszumab alkalmazását nem vizsgálták terhes nők esetén. Fontos beszámolnia kezelőorvosának arról, ha Ön terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy ha terhességet tervez. A Ponlimsi alkalmazása nem javasolt terhesség alatt. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Ponlimsi-kezelés alatt, és a Ponlimsi-kezelés leállítását követően még legalább 5 hónapig.

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

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

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

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Ponlimsi szorbitot tartalmaz

47 mg szorbitot tartalmaz a készítmény milliliterenként.

A Ponlimsi nátriumot tartalmaz

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

A Ponlimsi poliszorbát 20-at tartalmaz

0,1 mg poliszorbát 20-at tartalmaz a készítmény előretöltött fecskendőnként, amely megfelel 0,1 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Ponlimsi-t?

A készítmény ajánlott adagja egy 60 mg-os előretöltött fecskendő, 6 havonta egyszer, a bőr alá beadva (szubkután injekcióban). A legmegfelelőbb hely a beadásra 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 készítményt is szednie kell, amíg Ponlimsi-kezelésben részesül. Erről kezelőorvosa tájékoztatja Önt.

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

Nem szabad felrázni!

Ha elfelejtette alkalmazni a Ponlimsi-t

Ha kimarad a Ponlimsi 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 Ponlimsi alkalmazását

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

Ritkán a Ponlimsi-t kapó betegeknél 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 mondja el kezelőorvosának és fogorvosának**, ha ilyen tüneteket tapasztal a Ponlimsi-kezelés alatt vagy a kezelés befejezése után.

Ritkán a Ponlimsi-t kapó betegeknek alacsony lehet a kalciumszintje a vérben (hipokalcémia); a súlyosan alacsony vércalciumszint kórházi ellátást igényelhet és akár életveszélyes is lehet. Ennek tünetei: izomfeszülés, izomrángások vagy izomgörcsök, és/vagy zsibbadás vagy bizsergés az ujjakban, a lábujjakban vagy a száj körül és/vagy görcsrohamok, zavartság vagy eszméletvesztés. Ezek bármelyike esetén **haladéktalanul értesítse kezelőorvosát**. 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 Ponlimsi-vel 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 jelentkezhettek a Ponlimsi-vel kezelt betegeknél. Ennek tünetei az arc, az ajkak, a nyelv, a torok vagy más testrészek duzzanata; bőrkiütés, viszketés vagy csalánkiütés a bőrön, zihálás vagy nehézlégzés. **Kérjük, mondja el kezelőorvosának**, ha ezek közül a tünetek közül bármelyik jelentkezik Önnél a Ponlimsi-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 (vastagbéltaak-gyulladás, divertikulitisz),
- fülfertőzés,
- bőrkiütés vagy a szájban sebek jelentkezhettek (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 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 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 Ponlimsi-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.

Az előretöltött fecskendőt a hűtőszekrényből kivéve hagyhatja szobahőmérsékletre (legfeljebb 30 °C-ra) melegedni a beadás előtt. Így az injekciózás kevésbé lesz kellemetlen. Ha a fecskendő egyszer szobahőmérsékletűre melegedett (legfeljebb 30 °C), akkor azt ne tegye vissza a hűtőszekrénybe és használja fel 32 napon belül.

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 Ponlimsi?

- A készítmény hatóanyaga a denoszumab. 60 mg (60 mg/ml) denoszumabot tartalmaz 1 ml-es előretöltött fecskendőnként.
- Egyéb összetevők: nátrium-acetát-trihidrát, tömény ecetsav, szorbit (E420), poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Ponlimsi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Ponlimsi tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga oldatos injekció, ami használatra kész előretöltött fecskendőben kerül forgalomba.

A csomagolás egy darab tűvédővel ellátott, előretöltött fecskendőt tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

TEVA GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079, Ulm
Németország

Gyártó:

Merckle GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079, Ulm
Németország

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

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 (0) 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Grünenthal Pharma, S.A.
Tel: +34 (91) 301 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

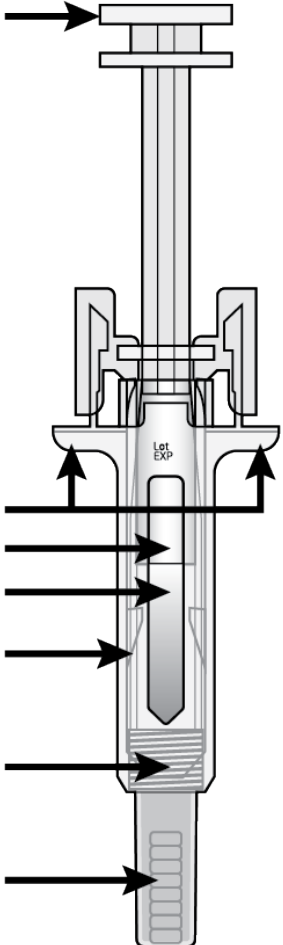
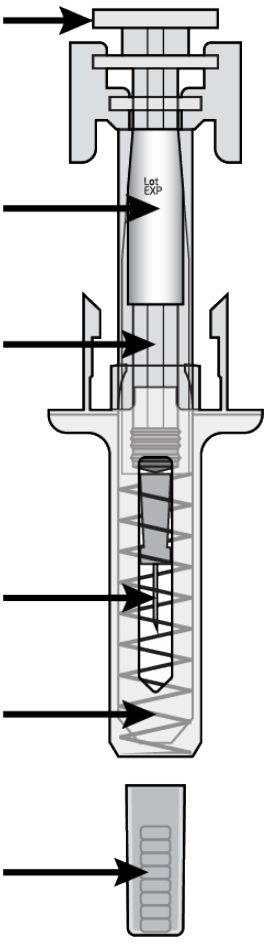
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

Használati utasítás:

A fecskendő részeinek ismertetése	
Használat előtt	Használat után
Dugattyú  Fogantyúk A fecskendő címkéje A fecskendő teste A fecskendő biztonsági védője A tűvédő biztonsági rugója A szürke tűvédő kupak a helyén	A dugattyú a használatot követően  Fecskendő címkéje A fecskendő teste a használatot követően A tű a használatot követően A tűvédő biztonsági rugója a használatot követően A szürke tűvédő kupak eltávolítva

Fontos

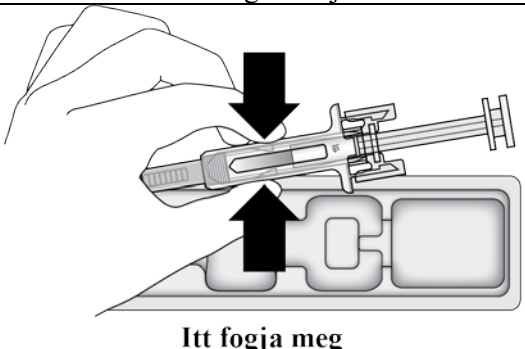
Kérjük, olvassa el ezeket a fontos információkat, mielőtt a Ponlimsi automatikus tűvédővel ellátott előretöltött fecskendőt használná!

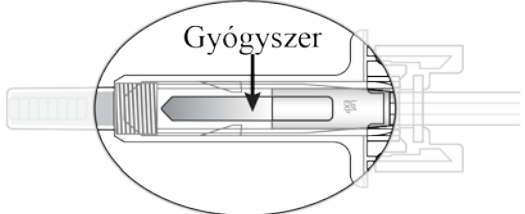
- Fontos, hogy csak akkor próbálja meg beadni az injekciót, ha azt gyakorolta a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
 - A Ponlimsi-t közvetlenül a bőr alatti szövetbe kell beadni, injekció formájában (bőr alá történő beadás, szubkután injekció).
- X Ne vegye le az előretöltött fecskendőről a szürke tűvédő kupakot, 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 egészségügyi szakembert.**
- X Ne próbálja működtetni az előretöltött fecskendőt az injekció beadásának megkezdése előtt.**
- X Ne próbálja eltávolítani az előretöltött fecskendő átlátszó biztonsági védőjét az előretöltött fecskendőről.**

Ha kérdése van, forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

1. lépés: Készüljön elő

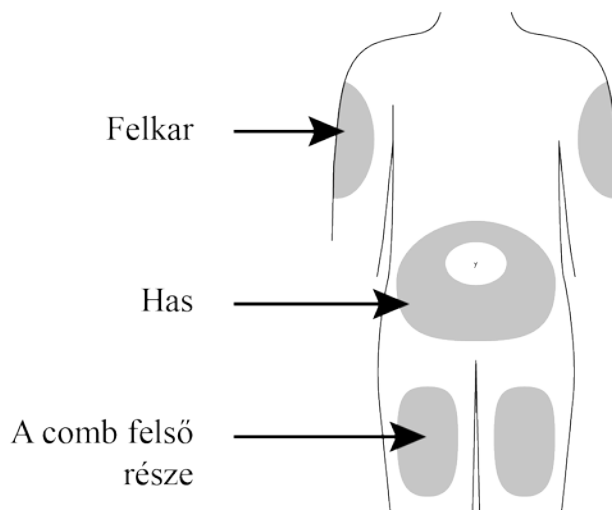
A	Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó tálcát a csomagolásból, és készítse elő az injekció beadásához szükséges kellékeket: alkoholos törlőkendőket, vattacsomót vagy gézlapot, ragtapaszt és szűrőbiztos tárolóedényt (nincsenek mellékelve).
Hogy ne legyen olyan kellemetlen az injekció, az injekció beadása előtt hagyja az előretöltött fecskendőt szobahőmérsékleten kb. 30 percig. Szappannal és vízzel alaposan mosson kezét. 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 biztonsági védőjét.
 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.
	
X	Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha: • a gyógyszer zavaros, vagy látható szemcsék vannak benne. Tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga folyadéknak kell lennie. • bármelyik része megrepedt vagy eltört. • a szürke tűvédő kupak hiányzik vagy nem rögzül szorosan. • már elmúlt a címkén lejáratí 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:

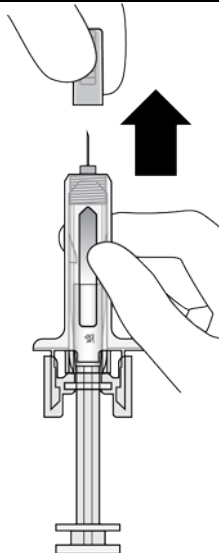
- Combja felső részébe.
- Hasába, a köldöke körüli 5 cm-es területet kivéve.
- A felkar külső felszínébe (amennyiben valaki más adja be Önnek az injekciót).

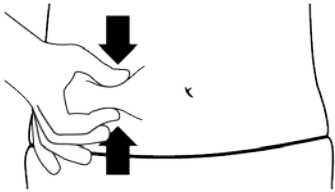
Tisztítsa meg az injekció beadásának helyét alkoholos törlőkendővel. Hagyja bőrét megszáradni.

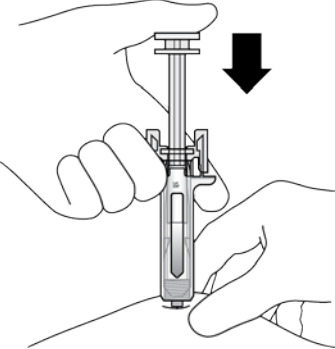
X **Ne** érintse meg az injekció beadási helyét az injekció beadása előtt.

! **Ne** adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, sebes, vörös vagy kemény. **Ne** adja be az injekciót olyan helyre, ahol hegek vagy striák vannak.

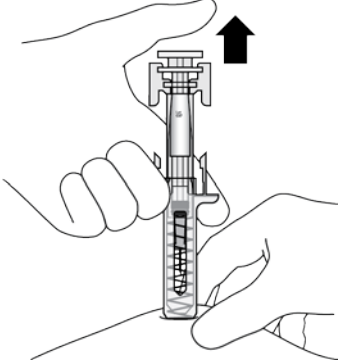
B Egyenesen, a testétől eltartva, óvatosan húzza le a szürke tűvédő kupakot.

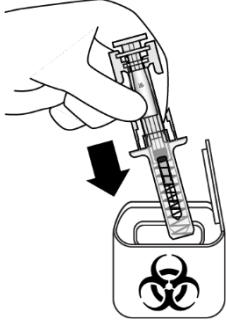


C	Szorítsa össze az injekció beadási helyét, hogy kemény területet hozzon létre.
	
! Fontos, hogy az injekció beadása alatt a bőrt mindvégig összeszorítva tartsa.	

3. lépés: Adja be	
A	Továbbra is tartsa bőrt összeszorítva. SZÚRJÁ BE a tűt a bőrbe.
	
X Ne érintse meg a megtisztított bőrterületet.	

B	Addig NYOMJA a dugattyút lassú és állandó nyomással, amíg egy „kattanást” nem érez vagy hall. A dugattyút teljesen, kattanásig nyomja be.
	
! Teljes adagjának beadása érdekében fontos, hogy a dugattyút teljesen, „kattanásig” nyomja be.	

C	VEGYE EL a hüvelykujját. Azután EMELJE el a fecskendőt a bőrétől.
 A dugattyú elengedését követően az előretöltött fecskendő biztonsági védője biztonságosan 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 szűrőbiztos tárolóedénybe.
 A gyógyszereket a gyógyszerekre vonatkozó előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét. A használt fecskendő és a szűrőbiztos tárolóedény gyermekektől elzárva tartandó! X Ne használja újra az előretöltött fecskendőt. X Ne dobja az előretöltött fecskendőket az újrahasznosítható vagy a háztartási hulladékok közé.	

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.	