|  |
| --- |
| Šis dokumentas yra patvirtintas Stoboclo vaistinio preparato informacinis dokumentas, kuriame nurodyti pakeitimai, padaryti po ankstesnės vaistinio preparato informacinių dokumentų keitimo procedūros (EMA/N/0000266444).  Daugiau informacijos rasite Europos vaistų agentūros tinklalapyje adresu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stoboclo> |

**I PRIEDAS**

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

BT_1000x858pxVykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Stoboclo 60 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

**2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekviename užpildytame švirkšte 1 ml tirpalo yra 60 mg denozumabo (*denosumabum*) (60 mg/ml).

Denozumabas yra žmogaus monokloninis IgG2 antikūnas, išgaunamas iš žinduolių ląstelių linijos (kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląstelių) rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos, kurios poveikis yra žinomas

Kiekviename šio vaistinio preparato tirpalo mililitre yra 47 mg sorbitolio (E420) ir 0,1 mg polisorbato 20 (E432).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

**3. FARMACINĖ FORMA**

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus, bespalvis ar blyškiai gelsvas tirpalas, kurio pH 5,2.

**4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

**4.1 Terapinės indikacijos**

Osteoporozės gydymas moterims pomenopauziniu laikotarpiu ir vyrams, kuriems yra padidėjusi lūžių rizika. Pomenopauziniu laikotarpiu moterims denozumabas reikšmingai mažina slankstelių, ne slankstelių ir šlaunikaulio lūžių riziką.

Prostatos vėžiu sergančių vyrų, kuriems yra padidėjusi lūžių rizika ir kuriems kaulų masės mažėjimas pasireiškia dėl hormonų abliacijos, gydymas (žr. 5.1 skyrių). Prostatos vėžiu sergantiems vyrams, kuriems taikoma hormonų abliacija, denozumabas reikšmingai mažina slankstelių lūžių riziką.

Suaugusių pacientų, kuriems yra padidėjusi lūžių rizika ir kuriems kaulų masės mažėjimas pasireiškia dėl ilgalaikio sisteminio gydymo gliukokortikoidais (žr. 5.1 skyrių).

**4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 60 mg denozumabo. Ji kartą kas 6 mėnesius suleidžiama kaip vienkartinė injekcija po šlaunies, pilvo arba žasto oda.

Pacientai turi vartoti reikiamą kiekį kalcio ir vitamino D papildų (žr. 4.4 skyrių).

Denozumabu gydomiems pacientams turi būti duotas pakuotės lapelis ir paciento priminimo kortelė.

Bendra optimali osteoporozės antirezorbcinio gydymo (įskaitant gydymą tiek denozumabu, tiek ir bisfosfonatais) trukmė nenustatyta. Prieš tęsiant gydymą reikia iš naujo periodiškai vertinti denozumabo naudą ir galimą riziką kiekvienam pacientui individualiai, ypač po 5 metų ar ilgesnio vartojimo (žr. 4.4 skyrių).

*Senyviems (≥ 65 metų) pacientams*

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

*Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (kalcio koncentracijos stebėjimo rekomendacijos nurodytos 4.4 skyriuje).

Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis: GFG < 30 ml/min.) ir kuriems taikomas ilgalaikis sisteminis gydymas gliukokortikoidais, nėra.

*Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymo denozumabu saugumas ir veiksmingumas netirtas (žr. 5.2 skyrių).

*Vaikų populiacija*

Stoboclo negalima vartoti < 18 metų vaikams dėl sunkios hiperkalcemijos rizikos ir dėl to, kad jis gali slopinti kaulų augimą bei neleisti prasikalti dantims (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius). Turimi duomenys apie 2–17 metų vaikus pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

Vaistinį preparatą turi suleisti žmogus, tinkamai išmokytas, kaip atlikti injekciją.

Nurodymai, kaip vartoti, paruošti ir tvarkyti vaistinį preparatą, pateikti 6.6 skyriuje.

**4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Hipokalcemija (žr. 4.4 skyrių).

**4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Kalcio ir vitamino D papildai

Visiems pacientams būtina vartoti pakankamai kalcio ir vitamino D.

Atsargumo priemonės

*Hipokalcemija*

Svarbu identifikuoti pacientus, kuriems yra hipokalcemijos pavojus. Hipokalcemiją reikia šalinti pakankama kalcio ir vitamino D doze prieš pradedant gydymą. Kliniškai kalcio koncentraciją rekomenduojama patikrinti kiekvieną kartą prieš suleidžiant dozę, o pacientams, linkusiems į hipokalcemiją, ir po dviejų savaičių po pradinės dozės suleidimo. Jei gydymo metu bet kuriam pacientui pasireiškia hipokalcemijos simptomų (simptomus žr. 4.8 skyriuje), reikia išmatuoti kalcio koncentraciją. Pacientus reikia paskatinti pranešti apie hipokalcemiją rodančius simptomus.

Poregistraciniu laikotarpiu, gauta pranešimų apie sunkius simptominės hipokalcemijos atvejus (dėl kurių reikėjo guldyti į ligoninę, kilo gyvybei pavojingų reiškinių ir įvyko pacientų mirtys). Nors dauguma atvejų įvyko per pirmąsias savaites nuo gydymo pradžios, jų taip pat pasitaikė ir vėliau.

Kartu su šiuo vaistiniu preparatu skiriamas gydymas gliukokortikoidais yra papildomas hipokalcemijos rizikos veiksnys.

*Sutrikusi inkstų funkcija*

Hipokalcemijos atsiradimo rizika didesnė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) arba kurie gydomi dializėmis. Kuo sunkesnis inkstų funkcijos sutrikimas, tuo didesnė hipokalcemijos ir ją lydinčio paratiroidinio hormono koncentracijos padidėjimo rizika. Pranešta apie sunkius ir mirtinus atvejus. Šiems pacientams yra labai svarbu vartoti pakankamai kalcio, vitamino D ir reguliariai stebėti kalcio koncentraciją (žr. aukščiau).

*Odos infekcijos*

Denozumabą vartojantiems pacientams gali atsirasti odos infekcija (dažniausiai celiulitas), dėl kurios pacientą reikia guldyti į ligoninę (žr. 4.8 skyrių). Pacientams reikia patarti vos atsiradus celiulito požymių ar simptomų nedelsiant kreiptis į medikus.

*Žandikaulio osteonekrozė (ŽON)*

Retai gauta pranešimų apie ŽON atvejus pacientams, vartojantiems denozumabą osteoporozei gydyti (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kurių burnoje yra neužgijusių atvirų minkštųjų audinių žaizdų, gydymo pradžią ir (arba) naujo gydymo kurso pradžią reikia atidėti. Pacientams, turintiems lydinčių rizikos veiksnių, prieš pradedant gydymą denozumabu rekomenduojama patikrinti dantis ir atlikti jų profilaktines procedūras bei kiekvienam pacientui atskirai įvertinti naudą ir riziką.

Vertinant ŽON išsivystymo pavojų pacientui, reikia atsižvelgti į šiuos rizikos veiksnius:

* kaulų rezorbciją slopinančio vaistinio preparato stiprumą (skiriant labai stiprius junginius, pavojus yra didesnis), vartojimo būdą (vartojant parenteraliai pavojus yra didesnis) ir kaulų rezorbcijos gydymo kumuliacinę dozę;
* vėžį, gretutines ligas (pvz., anemija, koagulopatija, infekcija), rūkymą;
* kartu taikomą gydymą: kortikosteroidais, chemoterapija, angiogenezės inhibitoriais, galvos ir kaklo srities spinduline terapija;
* blogą burnos higieną, periodonto ligas, netinkamus dantų protezus, anksčiau nustatytą dantų ligą, invazines dantų procedūras (pvz., danties traukimą).

Gydymo denozumabu metu visus pacientus reikia skatinti palaikyti gerą burnos higieną, reguliariai tikrinti dantis bei nedelsiant pranešti apie bet kokius simptomus burnoje, tokius kaip dantų klibėjimas, skausmas, patinimas, negyjančios žaizdos ar išskyros. Gydymo metu pacientams invazines dantų procedūras galima atlikti tik atidžiai apsvarsčius, vengiant jas atlikti, jeigu neilgai trukus bus vartojamas denozumabas.

Pacientams, kuriems pasireiškia ŽON, reikia sudaryti gydymo planą, glaudžiai bendradarbiaujant gydančiam gydytojui bei odontologui arba burnos chirurgui, kurie turi ŽON gydymo patirties. Galima spręsti dėl laikino gydymo nutraukimo, kol pagerės būklė ir lemiančių rizikos veiksnių įtaka sumažės, jei tai įmanoma.

*Išorinio ausies kanalo osteonekrozė*

Gauta pranešimų apie išorinio ausies kanalo osteonekrozės atvejus vartojant denozumabą. Galimi išorinio ausies kanalo osteonekrozės rizikos veiksniai – steroidų vartojimas ir chemoterapija ir (arba) vietiniai rizikos veiksniai, pvz., infekcija arba trauma. Išorinio ausies kanalo osteonekrozės galimybę reikėtų turėti omenyje gydant tuos denozumabą vartojančius pacientus, kuriems pasireiškia su ausimi susijusių simptomų, įskaitant simptomus, kuriuos sukelia lėtinės ausų infekcijos.

*Atipiniai šlaunikaulio lūžiai*

Yra duomenų, kad pacientams, vartojantiems denozumabą, galimi atipiniai šlaunikaulio lūžiai (žr. 4.8 skyrių). Atipiniai šlaunikaulio lūžiai gali įvykti dėl nedidelės traumos arba be jos subtrochanterinėje srityje arba diafizėje. Šiems pakitimams būdingi specifiniai radiologiniai duomenys. Atipiniai šlaunikaulio lūžiai taip pat pasitaiko pacientams, sergantiems tam tikromis gretutinėmis ligomis (pvz., vitamino D deficitu, reumatoidiniu artritu, hipofosfatazija) ir vartojantiems kai kuriuos vaistinius preparatus (pvz., bisfosfonatus, gliukokortikoidus, protonų siurblio inhibitorius). Šie pakitimai gali įvykti ir netaikant antirezorbcinės terapijos. Panašūs lūžiai, susiję su bisfosfonatų vartojimu, dažnai yra abipusiai, todėl denozumabu gydomiems pacientams, kuriems įvyko vieno šlaunikaulio kūno lūžis, reikia ištirti ir kitą šlaunikaulį. Reikia apsvarstyti gydymo denozumabu nutraukimo galimybę pacientams, kuriems įtariamas atipinis šlaunikaulio lūžis, kol jie bus ištirti bei individualiai įvertinta galima nauda ir rizika. Reikia informuoti denozumabu gydomus pacientus, kad jie praneštų apie bet kokį naują ar neįprastą skausmą šlaunies, klubo ar kirkšnies srityje. Pacientams, jaučiantiems panašų skausmą, reikia įvertinti nepilno šlaunikaulio lūžio galimybę.

*Ilgalaikis antirezorbcinis gydymas*

Ilgalaikis antirezorbcinis gydymas (įskaitant gydymą tiek denozumabu, tiek ir bisfosfonatais) gali lemti padidėjusią nepageidaujamų išeičių, tokių kaip žandikaulio osteonekrozė ir atipiniai šlaunikaulio lūžiai, kurie pasireiškia dėl reikšmingo kaulo restruktūrizacijos slopinimo, riziką (žr. 4.2 skyrių).

*Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra denozumabo*

Gydomiems denozumabu pacientams negalima tuo pat metu skirti kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra denozumabo (su skeletu susijusių reiškinių profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems yra solidinių navikų metastazių kauluose).

*Hiperkalcemija vaikams*

Denozumabo negalima vartoti vaikams (< 18 metų). Gauta pranešimų apie sunkią hiperkalcemiją. Kai kurie klinikinių tyrimų atvejai buvo komplikuoti dėl ūminio inkstų pažeidimo.

*Įspėjimai dėl pagalbinių medžiagų*

Kiekviename šio vaistinio preparato tirpalo mililitre yra 47 mg sorbitolio. Reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (arba fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (arba fruktozės) poveikį.

Šio vaistinio preparato 60 mg yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename šio vaistinio preparato švirkšte yra 0,1 mg polisorbato 20, tai atitinka 0,1 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

**4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimo metu nustatyta, kad denozumabas midazolamo, kurį metabolizuoja citochromas P450 3A4 (CYP3A4), farmakokinetikos neveikia. Tai reiškia, kad denozumabas neveikia farmakokinetikos vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP3A4.

Nors ir nėra klinikinių duomenų apie denozumabo vartojimą kartu su hormonų pakaitine terapija (estrogenais), manoma, kad galima farmakodinaminės sąveikos rizika yra maža.

Gydymo alendronatu keitimo gydymu denozumabu metu gauti duomenys rodo, kad ankstesnis gydymas alendronatu denozumabo farmakokinetikos ir farmakodinamikos pomenopauzine osteoporoze sergančių pacienčių organizme nekeičia.

**4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Nėštumas

Duomenų apie denozumabo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Denozumabo nėščiosioms moterims ir galinčioms pastoti moterims, jei jos nenaudoja kontracepcijos priemonių, vartoti nerekomenduojama. Moterims reikia patarti gydymo denozumabu metu arba praėjus mažiausiai 5 mėnesiams po gydymo pabaigos nepastoti. Tikėtina, kad bet koks denozumabo poveikis gali būti didesnis antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą, nes monokloninių antikūnų pernešimas per placentą tolygiai didėja didėjant nėštumui ir pasiekia didžiausią kiekį trečiajame trimestre.

Žindymas

Nežinoma, ar denozumabas išsiskiria į motinos pieną. Pelių, kurioms RANKL buvo išjungtas genų inžinerijos būdu pašalinus geną („išjungtų pelių“) tyrimai rodo, kad RANKL (denozumabo taikinio, žr. 5.1 skyrių) nebuvimas nėštumo metu gali trikdyti pieno liaukų brendimą ir bloginti žindymą po atsivedimo (žr. 5.3 skyrių). Sprendimą, ar nutraukti žindymą, ar gydymą denozumabu, reikia priimti atsižvelgiant į žindymo naudą naujagimiui ar kūdikiui ir gydymo denozumabu naudą moteriai.

Vaisingumas

Duomenų apie denozumabo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

**4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Denozumabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

**4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausias nepageidaujamas poveikis vartojant denozumabą (pasireiškė daugiau nei vienam pacientui iš dešimties) yra kaulų ir raumenų skausmas bei skausmas galūnėse. Pacientams, vartojantiems denozumabą, nustatyti nedažni celiulito atvejai, retais atvejais pasireiškė hipokalcemija, padidėjęs jautrumas, žandikaulio osteonekrozė ir atipiniai šlaunikaulio lūžiai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius, tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymą).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

1 lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos II ir III fazės klinikinių tyrimų metu pacientams, sergantiems osteoporoze ir krūties ar prostatos vėžiu, kuriems buvo taikoma hormonų abliacija, ir (ar) savanoriškų pranešimų duomenys.

Nustatytų nepageidaujamų reakcijų suskirstymas (žr. 1 lentelę) yra toks: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio ir organų sistemų grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

**1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos osteoporoze sirgusiems pacientams bei krūties ar prostatos vėžiu sirgusiems pacientams, kuriems taikoma hormonų abliacija**

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnumo kategorija** | **Nepageidaujamos reakcijos** |
| --- | --- | --- |
| Infekcijos ir infestacijos | Dažnas | Šlapimo takų infekcija |
| Dažnas | Viršutinių kvėpavimo takų infekcija |
| Nedažnas | Divertikulitas1 |
| Nedažnas | Celiulitas1 |
| Nedažnas | Ausų infekcija |
| Imuninės sistemos sutrikimai | Retas | Padidėjęs jautrumas vaistui1 |
| Retas | Anafilaksinė reakcija1 |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai | Retas | Hipokalcemija1 |
| Nervų sistemos sutrikimai | Dažnas | Išialgija |
| Virškinimo trakto sutrikimai | Dažnas | Vidurių užkietėjimas |
| Dažnas | Pilvo diskomfortas |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažnas | Išbėrimas |
| Dažnas | Egzema |
| Dažnas | Alopecija |
| Nedažnas | Kerpligės tipo medikamentinis išbėrimas1 |
| Labai retas | Padidėjusio jautrumo vaskulitas |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai | Labai dažnas | Galūnių skausmas |
| Labai dažnas | Skeleto ir raumenų skausmas1 |
| Retas | Žandikaulio osteonekrozė1 |
| Retas | Atipiniai šlaunikaulio lūžiai1 |
| Dažnis nežinomas | Išorinio ausies kanalo osteonekrozė2 |

1 Žr. poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

2 Žr. 4.4 skyrių.

Remiantis II ir III fazės placebu kontroliuojamų tyrimų duomenų jungtinės analizės suvestine, į gripą panašios ligos pasireiškimo bendras dažnio koeficientas buvo 1,2 % denozumabo grupėje ir 0,7 % placebo grupėje. Nors šis svyravimas buvo aptiktas jungtinėje duomenų analizėje, jis nebuvo nustatytas stratifikuotos analizės metu.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

*Hipokalcemija*

Dviejų III fazės placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pomenopauzine osteoporoze sirgusios moterys, metu maždaug 0,05 % (2 iš 4 050) pacienčių pavartojus denozumabą sumažėjo kalcio koncentracija serume (tapo mažesnė kaip 1,88 mmol/l). Taip pat dviejų III fazės placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems taikoma hormonų abliacija, arba III fazės placebu kontroliuoto klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo osteoporoze sergantys vyrai, metu kalcio koncentracija serume nesumažėjo (netapo mažesnė kaip 1,88 mmol/l).

Vaistinio preparato poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie retai pasireiškusius sunkius simptominės hipokalcemijos atvejus, dėl kurių reikėjo guldyti į ligoninę, kilo gyvybei pavojingų reiškinių ir įvyko mirtys, denozumabo vartojantiems pacientams, daugiausia tiems, kuriems hipokalcemijos pavojus yra padidėjęs. Dažniausiai hipokalcemija pasireiškia per pirmąsias savaites nuo gydymo pradžios. Sunki hipokalcemija kliniškai pasireiškia QT intervalo pailgėjimu, tetanija, traukuliais ir sąmonės sutrikimu (žr. 4.4 skyrių). Denozumabo klinikinių tyrimų metu hipokalcemijos simptomai buvo parestezijos arba raumenų sustingimas, trūkčiojimai, spazmai ir mėšlungis.

*Odos infekcijos*

Bendrasis odos infekcijos atsiradimo dažnis denozumabą ir placebą vartojusių pacientų grupėse III fazės placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu buvo panašus ir pomenopauzinėms osteoporoze sirgusioms moterims (placebo – 1,2 % (50 iš 4 041), denozumabas – 1,5 % (59 iš 4 050)) ir osteoporoze sirgusiems vyrams (placebo – 0,8 % (1 iš 120), denozumabas – 0 % (0 iš 120)), krūties bei prostatos vėžiu sirgusiems pacientams, kuriems taikoma hormonų abliacija (placebo – 1,7 % (14 iš 845), denozumabas – 1,4 % (12 iš 860)). Odos infekcija, dėl kurios pacientes reikėjo guldyti į ligoninę, atsirado 0,1 % (3 iš 4 041) pomenopauzine osteoporoze sirgusių moterų, vartojusių placebo, ir 0,4 % (16 iš 4 050) moterų, vartojusių denozumabą. Minėtais atvejais dažniausiai atsirasdavo celiulitas. Odos infekcijos, apie kurias tyrimų metu pranešta kaip apie sunkias nepageidaujamas reakcijas, dažnis buvo panašus placebą (0,6 %, t. y., 5 iš 845) ir denozumabą (0,6 %, t. y., 5 iš 860) vartojusiųjų grupėje, sirgusių krūties bei prostatos vėžiu.

*Žandikaulio osteonekrozė*

Osteoporozės klinikinių tyrimų metu ir krūties arba prostatos vėžiu sergantiems pacientams, kuriems taikoma hormonų abliacija, registruoti reti ŽON atvejai 16 pacientų (iš visų 23 148 pacientų) (žr. 4.4 skyrių). Trylika iš šių ŽON atvejų pasireiškė pomenopauzine osteoporoze sergančioms moterims III fazės klinikinio tyrimo pratęsimo metu, toliau taikant gydymą denozumabu iki 10 metų. ŽON dažnis po 3 metų gydymo denozumabu buvo 0,04 %, po 5 metų gydymo – 0,06 %, o po 10 gydymo metų – 0,44 %. Denozumabo ekspozicijos trukmė didino ŽON pasireiškimo riziką.

ŽON rizika taip pat buvo įvertinta retrospektyviniame kohortiniame tyrime, kuriame dalyvavo 76 192 moterys pomenopauziniu laikotarpiu, naujai pradėjusios gydymą denozumabu. ŽON dažnis buvo 0,32 % (95 % pasikliautinasis intervalas (PI): 0,26, 0,39) tarp pacientų, vartojusių denozumabą iki 3 metų, ir 0,51 % (95 % PI: 0,39, 0,65) tarp pacientų, vartojusių denozumabą iki 5 stebėjimo metų.

*Atipiniai šlaunikaulio lūžiai*

Osteoporozės klinikinių tyrimų programos metu pacientams, gydomiems denozumabu, šlaunikaulio lūžiai buvo reti (žr. 4.4 skyrių).

*Divertikulitas*

Vienkartinio III fazės placebu kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu pacientams, sergantiems prostatos vėžiu, kuriems taikoma androgenų deprivacijos terapija (ADT), divertikulitas kaip nepageidaujama reakcija pasireiškė nevienodu dažnumu (1,2 % denozumabą ir 0 % placebą vartojusių pacientų). Pomenopauzine osteoporoze sirgusių moterų arba osteoporoze sergančių vyrų grupėje ir moterų, sirgusių nemetastazavusiu krūties vėžiu, kurioms buvo taikoma aromatazės inhibitorių terapija, divertikulito dažnis buvo panašus.

*Su vaistiniu preparatu susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos*

Vaistiniam preparatui esant rinkoje retai gauta pranešimų apie pacientų, vartojančių denozumabą, su vaistiniu preparatu susijusias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant išbėrimą, dilgėlinę, veido patinimą, eritemą ir anafilaksines reakcijas.

*Skeleto ir raumenų skausmas*

Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie denozumabą vartojantiems pacientams pasireiškusį skeleto ir raumenų skausmą, įskaitant ir sunkius atvejus. Klinikinių tyrimų metu skeleto ir raumenų skausmas registruotas labai dažnai tiek denozumabo, tiek placebo vartojusiųjų grupėse. Nedažnai dėl skeleto ir raumenų skausmo gydymą tyrimo metu reikėjo nutraukti.

*Kerpligės tipo medikamentinis išbėrimas*

Vaistinį preparatą pateikus į rinką gauta pranešimų apie pacientams pasireiškusį kerpligės tipo medikamentinį išbėrimą (pvz., į plokščiąją kerpligę panašias reakcijas).

Kitos ypatingos populiacijos

*Vaikų populiacija*

Denozumabo negalima vartoti vaikams (< 18 metų). Gauta pranešimų apie sunkią hiperkalcemiją (žr. 5.1 skyrių). Kai kurie klinikinių tyrimų atvejai buvo komplikuoti dėl ūminio inkstų pažeidimo.

*Sutrikusi inkstų funkcija*

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) ar kurie buvo gydomi dializėmis, buvo didesnė hipokalcemijos atsiradimo rizika tuo atveju, jei jie nevartojo kalcio papildų. Pacientams, kurių inkstų funkcija labai sutrikusi ar kurie gydomi dializėmis, svarbu vartoti pakankamai kalcio ir vitamino D (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

**4.9 Perdozavimas**

Klinikinių tyrimų metu duomenų apie perdozavimą negauta. Klinikinių tyrimų metu kas 4 savaites vartota ne didesnė kaip 180 mg denozumabo dozė (suminė per 6 mėnesius suvartota dozė buvo ne didesnė kaip 1 080 mg) papildomų nepageidaujamų reakcijų nesukėlė.

**5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

**5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – Vaistiniai preparatai kaulų ligoms gydyti – Kiti vaistiniai prepatai, veikiantys kaulų struktūrą ir mineralizaciją, ATC kodas – M05BX04.

Stoboclo yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <https://www.ema.europa.eu>.

Veikimo mechanizmas

Denozumabas yra žmogaus monokloninis antikūnas (IgG2), kurio taikinys yra RANKL (jungimasis prie šio ligando yra labai specifiškas, afinitetas – labai didelis). Denozumabui prisijungus prie ligando, jo receptoriai (RANK), esantys ant osteoklastų prekursorių ir osteoklastų, neaktyvinami. RANKL ir RANK sąveikos slopinimas stabdo osteoklastų susidarymą, funkciją ir gyvavimą, todėl mažėja kaulų rezorbcija kaulų kortikaliniame ir trabekuliniame audinyje.

Farmakodinaminis poveikis

Gydymo denozumabu metu greitai mažėja kaulo apykaitos greitis: mažiausias kaulų rezorbcijos greičio žymens 1 tipo C‑telopeptido (CTX) kiekis serume (sumažėjimas nuo pradinio rodmens 85 %) atsiranda per 3 dienas ir išlieka sumažėję tarp dozių vartojimo. Kiekvienos dozės intervalo pabaigoje CTX sumažėjimas iš dalies sumažėdavo: vietoj ≥ 87 % tapdavo maždaug ≥ 45 % (svyravo 45–80 %). Tai rodo, kad denozumabo poveikis kaulo restruktūrizavimui išnyksta, kai koncentracija serume sumažėja. Toks poveikis tęsiant gydymą išliko. Kaulo apykaitos žymenys paprastai sumažėdavo iki prieš gydymą buvusių rodmenų lygio po paskutinės dozės suleidimo praėjus maždaug 9 mėnesiams. Gydymą atnaujinus, denozumabo sukeliamas CTX slopinimas būdavo panašus į pasireiškiantį pirmą kartą denozumabu pradėtiems gydyti pacientams.

Imunogeniškumas

Gydymo denozumabu metu gali susidaryti antikūnų prieš denozumabą. Akivaizdžios koreliacijos tarp antikūnų susidarymo ir farmakokinetikos, klinikinio atsako ar nepageidaujamų reiškinių nepastebėta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas pomenopauzine osteoporoze sergančioms moterims

Kartą kas 6 mėnesius 3 metus vartojamo denozumabo saugumas ir veiksmingumas tirtas tyrime dalyvaujant moterims po menopauzės (dalyvavo 7 808 60–91 metų moterys, iš kurių 23,6 % jau buvo lūžęs slankstelis), kurių pradinis juosmeninių slankstelių arba viso šlaunikaulio kaulų mineralų tankio (KMT) T rodmuo buvo nuo –2,5 iki –4,0 ir kurioms vidutinė absoliuti sunkaus osteoporozinio lūžio 10 metų laikotarpyje tikimybė buvo 18,60 % (decilės: 7,9–32,4 %), šlaunikaulio lūžio – 7,22 % (decilės: 1,4–14,9 %). Į šį tyrimą nebuvo įtrauktos moterys, kurios sirgo kitomis ligomis, veikiančiomis kaulus. Moterys kasdien vartojo kalcio (mažiausiai 1 000 mg) ir vitamino D (mažiausiai 400 TV) papildų.

*Poveikis slankstelių lūžiams*

Denozumabas reikšmingai mažino naujų slankstelių lūžių riziką 1, 2 ir 3 metais (p < 0,0001) (žr. 2 lentelę).

**2 lentelė. Denozumabo** **poveikis naujų slankstelių lūžių rizikai**

|  | Moterų, kurioms įvyko lūžis, dalis (%) | | Absoliutus rizikos sumažėjimas (%)  (95 % PI) | Santykinis rizikos sumažėjimas (%)  (95 % PI) |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Placebas  n = 3 906 | Denozumabas  n = 3 902 |
| 0–1 metai | 2,2 | 0,9 | 1,4 (0,8, 1,9) | 61 (42, 74)\*\* |
| 0–2 metai | 5,0 | 1,4 | 3,5 (2,7, 4,3) | 71 (61, 79)\*\* |
| 0–3 metai | 7,2 | 2,3 | 4,8 (3,9, 5,8) | 68 (59, 74)\* |

\*p < 0,0001, \*\*p < 0,0001 – žvalgomoji analizė

*Poveikis šlaunikaulio lūžiams*

Denozumabas per 3 metus santykinę šlaunikaulio lūžio riziką sumažino 40 % (absoliuti rizika sumažėjo 0,5 %) (p < 0,05). Per 3 metus šlaunikaulio lūžio dažnis vartojant placebą buvo 1,2 %, o vartojant denozumabą – 0,7 %.

*Post‑hoc* analizės metu nustatyta, kad > 75 metų moterims, denozumabo santykinę riziką sumažino 62 % (absoliuti rizika sumažėjo 1,4 %, p < 0.01).

*Poveikis visiems kliniškai pasireiškiantiems lūžiams*

Denozumabo poveikis lūžių rizikos mažinimui buvo statistiškai reikšmingas vertinant visų tipų ir grupių lūžius (žr. 3 lentelę).

**3 lentelė. Denozumabo** **poveikis kliniškai pasireiškiančių lūžių rizikai per 3 metus**

|  | Moterų, kurioms įvyko lūžis, dalis (%)+ | | Absoliutus rizikos sumažėjimas (%)  (95 % PI) | Santykinis rizikos sumažėjimas (%)  (95 % PI) |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Placebas  n = 3 906 | Denozumabas  n = 3 902 |
| Bet koks kliniškai pasireiškiantis lūžis1 | 10,2 | 7,2 | 2,9 (1,6, 4,2) | 30 (19, 41)\*\*\* |
| Kliniškai pasireiškiantis slankstelio lūžis | 2,6 | 0,8 | 1,8 (1,2, 2,4) | 69 (53, 80)\*\*\* |
| Ne slankstelio lūžis2 | 8,0 | 6,5 | 1,5 (0,3, 2,7) | 20 (5, 33)\*\* |
| Sunkus ne slankstelio lūžis3 | 6,4 | 5,2 | 1,2 (0,1, 2,2) | 20 (3, 34)\* |
| Sunkus osteoporozinis lūžis4 | 8,0 | 5,3 | 2,7 (1,6, 3,9) | 35 (22, 45)\*\*\* |

\*p ≤ 0,05, \*\*p = 0,0106 *(antrinė vertinamoji baigtis įtraukta į daugybiškumo koregavimą)*, \*\*\*p ≤ 0,0001

+ Reiškinių dažnumas, remiantis *Kaplan‑Meier* vertinimu, per 3 metus.

1 Įskaitant kliniškai pasireiškiantį slankstelio lūžį ir ne slankstelio lūžį.

2 Neįtraukti slankstelio, kaukolės, veido, žandikaulio, delnakaulių ir rankų bei kojų pirštų falangų lūžiai.

3 Įtraukti dubens, distalinės šlaunikaulio dalies, proksimalinės blauzdikaulio dalies, šonkaulių, proksimalinės žasto dalies, dilbio ir šlaunikaulio lūžiai.

4 įtraukti kliniškai pasireiškiantys slankstelių, šlaunikaulio, dilbio ir žasto lūžiai, kaip nurodo PSO.

Moterims, kurių pradinis šlaunikaulio kaklo KMT buvo ≤ ‑2,5, denozumabas sumažino ne slankstelių lūžių riziką (santykinė rizika sumažėjo 35 %, absoliuti rizika sumažėjo 4,1 %, p < 0,001, atlikta žvalgomoji analizė).

Naujų slankstelių, šlaunikaulio ir ne slankstelių lūžių dažnumas vartojant denozumabą 3 metus buvo sumažėjęs tolygiai ir nepriklausė nuo 10 metų pradinės lūžio rizikos.

*Poveikis kaulų mineralų tankiui*

Denozumabas reikšmingai didino KMT visose klinikinio ištyrimo vietose 1, 2 ir 3 metais, palyginti su placebo poveikiu. Denozumabas per 3 metus juosmeninių slankstelių KMT didino 9,2 %, viso šlaunikaulio – 6,0 %, šlaunikaulio kaklo – 4,8 %, šlaunikaulio gūbrio – 7,9 %, distalinio stipinkaulio trečdalio – 3,5 %, visų kaulų – 4,1 % (visais atvejais p < 0,0001).

Klinikinių tyrimų metu tirtas denozumabo vartojimo nutraukimo poveikis. KMT tapo maždaug toks, koks buvo prieš gydymą per 18 mėnesių nuo paskutinės dozės suleidimo bei tuo laikotarpiu išliko didesnis nei placebą vartojusių tiriamųjų. Šie duomenys rodo, kad norint palaikyti preparato poveikį, gydymą denozumabu būtina tęsti. Vėl pradėjus vartoti denozumabą, KMT padidėjimas būna panašus į pasireiškiantį denozumabą pradėjus vartoti pirmą kartą.

*Atviras tęstinis osteoporozės po menopauzės gydymo tyrimas*

Iš viso 4 550 moterų (2 343 vartojusios denozumabą ir 2 207 placebą), kurios pagrindinio, anksčiau aprašyto tyrimo metu praleido ne daugiau nei vieną tiriamojo preparato dozę ir įvykdė 36‑ojo mėnesio vizito procedūras, sutiko dalyvauti 7 metų trukmės, daugianacionaliniame, daugiacentriame, atvirame, vienos grupės, tęstiniame tyrime, kurio metu buvo siekiama įvertinti ilgalaikį denozumabo saugumą ir veiksmingumą. Visos moterys tęstinio tyrimo metu gavo 60 mg denozumabo dozę kas 6 mėnesius, taip pat kiekvieną dieną kalcio (mažiausiai 1 g) ir vitamino D (mažiausiai 400 TV). Iš viso 2 626 tiriamųjų (58 % į tyrimo pratęsimą įtrauktų moterų, t.y. 34 % į pagrindinį tyrimą įtrauktų moterų) baigė tyrimo pratęsimą.

Iki 10 metų denozumabu gydytoms pacientėms juosmeninių slankstelių KMT padidėjo 21,7 %, viso šlaunikaulio 9,2 %, šlaunikaulio kaklo 9,0 %, šlaunikaulio gūbrio 13,0 % ir distalinio stipinkaulio trečdalio – 2,8 % nuo pagrindinio rodmens tyrimo pradžios. 10 metų gydytų pacienčių vidutinis juosmeninių slankstelių KMT T rodmuo tyrimo pabaigoje buvo −1,3.

Saugumo vertinamoji baigtis buvo lūžių dažnis, tačiau veiksmingumo rodiklio lūžių profilaktikai nebuvo galima įvertinti dėl didelio gydymo nutraukimų skaičiaus ir atvirojo tyrimo dizaino. Pacientėms, gydytoms denozumabu 10 metų (n = 1 278), naujų slankstelių ir ne slankstelių lūžių kumuliacinis dažnis buvo atitinkamai 6,8 % ir 13,1 %. Pacientėms, kurios nebaigė dalyvavimo tyrime dėl bet kokių priežasčių, gydymo metu nustatytų lūžių dažnis buvo didesnis.

Tęstinio tyrimo metu nustatyti ir patvirtinti trylika žandikaulio osteonekrozės (ŽON) ir du šlaunikaulio atipinio lūžio atvejai.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas osteoporoze sergantiems vyrams

Denozumabo, vartojamo kas 6 mėnesius 1 metus, veiksmingumas ir saugumas tirti tyrime, kuriame dalyvavo 242 31–84 metų vyrai. Į tyrimą nebuvo įtraukiami tiriamieji, kurių aGFG buvo < 30 ml/min./1,73 m2. Visi vyrai kasdien vartojo kalcio (mažiausiai 1 000 mg) ir vitamino D (mažiausiai 800 TV) papildų.

Pagrindinis veiksmingumo kintamasis buvo procentinis juosmeninių slankstelių KMT pokytis, o poveikis lūžiams vertintas nebuvo. Denozumabas reikšmingai didino visų tirtų klinikinių sričių KMT, palyginus su placebo poveikiu po 12 mėnesių: juosmeninių slankstelių – 4,8 %, viso šlaunikaulio – 2,0 %, šlaunikaulio kaklo – 2,2 %, šlaunikaulio gūbrio – 2,3 %, distalinio stipinkaulio trečdalio – 0,9 % (visais atvejais p < 0,05). Vartojant denozumabą 94,7 % vyrų po vienerių metų padidėjo juosmeninių slankstelių KMT, lyginant su nuo pradiniu lygmeniu. Po 6 mėnesių buvo nustatyti reikšmingi juosmeninių slankstelių, viso klubo, šlaunikaulio kaklo ir didžiojo šlaunikaulio gūbrio KMT padidėjimai (p < 0,0001).

Pomenopauzine osteoporoze sergančių moterų ir osteoporoze sergančių vyrų kaulų histologija

Kaulų histologija vertinta 62 moterims, kurios sirgo pomenopauzine osteoporoze arba kurių kaulo masė buvo maža ir kurioms osteoporozė anksčiau buvo negydyta arba kurios po ankstesnio gydymo alendronatu 1–3 metus vartojo denozumabą. Penkiasdešimt devynios pomenopauzine osteoporoze sergančios moterys dalyvavo pratęsto tyrimo papildomame kaulų biopsijos tyrime 24‑ąjį mėnesį (n = 41) ir (ar) 84‑ąjį mėnesį (n = 22). Kaulų histologija taip pat buvo vertinta 17 vyrų, sirgusių osteoporoze, kurie 1 metus vartojo denozumabą. Analizuojant kaulų biopsijos mėginius nustatyta, kad kaulų struktūra ir kokybė buvo normali, mineralizacijos sutrikimų, tinklinių kaulų susidarymo ar kaulų čiulpų fibrozės atvejų nebuvo. Pomenopauzine osteoporoze sergančių moterų pratęsto tyrimo histomorfometriniai duomenys, gauti išmatavus aktyvinimo dažnį ir kaulų formavimosi greitį, parodė antirezorbcinį denozumabo poveikį, kuris išliko bėgant laikui.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems kaulų masės mažėjimas susijęs su androgenų deprivacija

Denozumabo, vartojamo kas 6 mėnesius 3 metus, veiksmingumas ir saugumas tirtas tyrime, kuriame dalyvavo vyrai (1 468, 48–97 metų) sergantys nemestazavusiu prostatos vėžiu, patvirtintu histologiniu tyrimu, kuriems taikoma ADT ir kuriems buvo padidėjusi lūžių rizika (> 70 metų, < 70 metų, kuriems juosmeninių slankstelių, viso šlaunikaulio ar šlaunikaulio kaklelio KMT T rodmuo buvo < ‑1,0 arba šiems pacientams jau buvo įvykęs osteoporozinis lūžis). Visi vyrai kasdien vartojo kalcio (mažiausiai 1 000 mg) ir vitamino D (mažiausiai 400 TV) papildų.

Visose klinikinio ištyrimo vietose 3 metų laikotarpiu denozumabas, palyginti su placebo poveikiu reikšmingai didino KMT: juosmeninių slankstelių – 7,9 %, viso šlaunikaulio – 5,7 %, šlaunikaulio kaklo – 4,9 %, šlaunikaulio gūbrio – 6,9 %, distalinio stipinkaulio trečdalio – 6,9 % ir visų kaulų – 4,7 % (visais atvejais p < 0,0001). Iš anksto suplanuotos žvalgomosios analizės metu nustatyta, kad juosmeninių slankstelių, viso šlaunikaulio, šlaunikaulio kaklo ir šlaunikaulio gūbrio KMT padidėjo po pradinės dozės suleidimo praėjus 1 mėnesiui.

Denozumabas reikšmingai sumažino santykinę naujų slankstelių lūžių riziką: 85 % (absoliutus rizikos sumažėjimas 1,6 %) po vienerių metų, 69 % (absoliutus rizikos sumažėjimas 2,2 %) po 2 metų ir 62 % (absoliutus rizikos sumažėjimas 2,4 %) po 3 metų (visais atvejais p < 0,01).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems kaulų masės mažėjimas susijęs su adjuvantiniu gydymu aromatazės inhibitoriais

Denozumabo, vartojamo kas 6 mėnesius 2 metus, veiksmingumas ir saugumas tirti tyrime, kuriame dalyvavo moterys (252, 35–84 metų), sirgusios nemetastazavusiu krūties vėžiu, kurių pradinis juosmeninių slankstelių, viso šlaunikaulio ar šlaunikaulio kaklo KMT T rodmuo buvo nuo –1,0 iki –2,5. Visos moterys kasdien vartojo kalcio (mažiausiai 1 000 mg) ir vitamino D (mažiausiai 400 TV) papildų.

Pagrindinis veiksmingumo kintamasis buvo procentinis juosmeninių slankstelių KMT pokytis, o poveikis lūžiams vertintas nebuvo. Denozumabas reikšmingai didino visų tirtų klinikinių sričių KMT palyginti su placebo poveikiu po 2 metų: juosmeninių slankstelių – 7,6 %, viso šlaunikaulio – 4,7 %, šlaunikaulio kaklo– 3,6 %, šlaunikaulio gūbrio – 5,9 %, distalinio stipinkaulio trečdalio – 6,1 % ir visų kaulų – 4,2 % (visais atvejais p < 0,0001).

Su sisteminiu gliukokortikoidų vartojimu susijusio kaulų masės mažėjimo gydymas

Denozumabo veiksmingumas ir saugumas tirti tyrime, kuriame dalyvavo 795 pacientai (70 % moterų ir 30 % vyrų, 20–94 metų), kuriems buvo skiriama ≥ 7,5 mg geriamojo prednizono (arba lygiaverčio vaistinio preparato) per parą.

Buvo tiriami du pogrupiai: pacientai, tęsiantys gliukokortikoidų vartojimą (vartoję ≥ 7,5 mg prednizono arba lygiaverčio vaistinio preparato per parą ≥ 3 mėnesius prieš įtraukimą į tyrimą; n = 505) ir pradedantys gliukokortikoidų vartojimą (vartoję ≥ 7,5 mg prednizono arba lygiaverčio vaistinio preparato per parą < 3 mėnesius prieš įtraukimą į tyrimą; n = 290). Pacientams atsitiktinių imčių būdu (santykiu 1:1) buvo paskirta 2 metus vartoti arba 60 mg denozumabo po oda kartą kas 6 mėn., arba 5 mg geriamojo rizedronato kartą per parą (aktyvi kontrolė). Pacientai kasdien vartojo kalcio (mažiausiai 1 000 mg) ir vitamino D (mažiausiai 800 TV) papildų.

*Poveikis kaulų mineralų tankiui (KMT)*

Gliukokortikoidų vartojimą tęsiančių pacientų pogrupyje denozumabas labiau nei rizedronatas padidino juosmeninių slankstelių KMT: po vienerių metų – denozumabas 3,6 %, rizedronatas 2,0 %; p < 0,001; po 2 metų – denozumabas 4,5 %, rizedronatas 2,2 %; p < 0,001. Gliukokortikoidų vartojimą pradedančių pacientų pogrupyje denozumabas labiau nei rizedronatas padidino juosmeninių slankstelių KMT: po vienerių metų – denozumabas 3,1 %, rizedronatas 0,8 %; p < 0,001; po 2 metų – denozumabas 4,6 %, rizedronatas 1,5 %; p < 0,001.

Be to, denozumabą vartojantiems pacientams pasireiškė gerokai didesnis vidutinis procentinis viso šlaunikaulio, šlaunikaulio kaklo ir šlaunikaulio gūbrio KMT padidėjimas nuo pradinio įvertinimo, palyginti su rizedronatą vartojusiais pacientais.

Tyrimu nebuvo siekiama pademonstruoti skirtumą pagal lūžius. Po vienerių metų tiriamųjų, kuriems rentgenologiškai nustatytas naujas slankstelio lūžis, paplitimas buvo 2,7 % (vartojusių denozumabą), palyginti su 3,2 % (vartojusių rizedronatą). Tiriamųjų, kuriems nustatytas ne slankstelio lūžis, paplitimas buvo 4,3 % (vartojusių denozumabą), palyginti su 2,5 % (vartojusių rizedronatą). Po 2 metų atitinkamos naujų rentgenologiškai nustatytų slankstelių lūžių dažnio vertės buvo 4,1 %, palyginti su 5,8 %, o ne slankstelių lūžių dažnio vertės – 5,3 %, palyginti su 3,8 %. Daugumą lūžių patyrė gliukokortikoidų vartojimą tęsiantys pacientai.

Vaikų populiacija

Vienos grupės III fazės tyrime vertintas veiksmingumas, saugumas ir farmakokinetika trapių kaulų sindromu sergantiems vaikams nuo 2 iki 17 metų; 52,3 % tiriamųjų buvo vyrai, 88,2 % – baltaodžiai. Iš viso 153 tiriamiesiems iš pradžių 36 mėnesius kas 6 mėnesius po oda buvo leidžiama po 1 mg/kg denozumabo, bet ne daugiau kaip 60 mg. Šešiasdešimčiai tiriamųjų buvo pereita prie vartojimo kas 3 mėnesius.

12-ąjį mėnesį vartojant kas 3 mėnesius mažiausiųjų kvadratų vidurkio (standartinė paklaida) pokytis juosmeninių slankstelių KMT, palyginti su pradiniu Z rodmeniu, buvo 1,01 (0,12).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vaistinį preparatą vartojant kas 6 mėnesius, buvo artralgija (45,8 %), galūnių skausmas (37,9 %), nugaros skausmas (32,7 %) ir hiperkalciurija (32,0 %). Apie hiperkalcemiją buvo pranešta vaistinį preparatą vartojant kas 6 mėnesius (19 %) ir kas 3 mėnesius (36,7 %). Apie sunkias hiperkalcemijos nepageidaujamas reakcijas (13,3 %) buvo pranešta vaistinį preparatą vartojant kas 3 mėnesius.

Tęstiniame tyrime (N = 75) sunkios hiperkalcemijos nepageidaujamos reakcijos (18,5 %) nustatytos vaistinio preparato vartojant kas 3 mėnesius.

Tyrimai buvo anksti nutraukti dėl gyvybei pavojingų reakcijų ir guldymo į ligoninę dėl hiperkalcemijos (žr. 4.2 skyrių).

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti denozumabo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, gydant kaulų masės mažėjimą, susijusį su lytinių hormonų abliacijos terapija, ir jaunesnių kaip 2 metų amžiaus vaikų populiacijos pogrupio duomenis, gydant osteoporozę (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

**5.2 Farmakokinetinės savybės**

Absorbcija

Po oda pavartojus 1,0 mg/kg kūno svorio dozę (tai maždaug atitinka patvirtintą 60 mg dozę), ekspozicija (vertinant AUC) buvo 78 %, lyginant su esančia po tokios dozės suleidimo į veną. Po oda suleidus 60 mg dozę, didžiausia denozumabo koncentracija serume (Cmax), t. y. 6 μg/ml (nuo 1 μg/ml iki 17 μg/ml), atsirasdavo per 10 dienų (2–28 dienas).

Biotransformacija

Denozumabas, kaip natūralus imunoglobulinas, sudarytas tik iš aminorūgščių ir angliavandenių, todėl tikėtina, kad jis nėra šalinamas kepenų metabolinių mechanizmų pagalba. Manoma, kad denozumabo metabolizmo ir eliminacijos mechanizmai yra tokie, kaip ir kitų imunoglobulinų, t. y. vyksta skaidymas į mažus peptidus ir atskiras aminorūgštis.

Eliminacija

Atsiradus Cmax, pusinio koncentracijos serume mažėjimo laikas buvo 26 dienos (6–52 dienos) 3 mėnesių laikotarpiu (per 1,5–4,5 mėnesio). Penkiasdešimt trijų procentų (53 %) pacientų kraujyje denozumabo kiekis po dozės pavartojimo praėjus 6 mėnesiams buvo neišmatuojamas.

Kartotinai kas 6 mėnesius po oda suleidžiant vieną 60 mg dozę, denozumabas nesikaupė, jo farmakokinetika nekito. Denozumabą sujungiančių antikūnų susidarymas vyrų ir moterų organizme nesiskyrė bei denozumabo farmakokinetikos neveikė. Amžius (28–87 metai), rasė ir ligos būklė (maža kaulų masė ar osteoporozė, prostatos ar krūties vėžys) denozumabo farmakokinetikos reikšmingai nekeitė.

Pastebėtas ryšys tarp didesnio kūno svorio ir mažesnės ekspozicijos vertinant AUC ir Cmax. Vis dėlto šis ryšys nelaikomas kliniškai reikšmingu, kadangi farmakodinaminis poveikis yra susijęs su kaulų apykaitos žymenimis, o KMT padidėjimas buvo vienodas labai įvairaus kūno svorio pacientams.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Dozės nustatymo tyrimų metu denozumabo farmakokinetika buvo nelinijinė ir priklausoma nuo dozės ‑ kai dozė ar koncentracija buvo didesnė, klirensas buvo mažesnis, tačiau vartojant 60 mg ir didesnę dozę, ekspozicijos didėjimas buvo maždaug proporcingas dozės didėjimui.

Sutrikusi inkstų funkcija

Tyrimo, kuriame dalyvavo 55 pacientai, kurių inkstų funkcijos sutrikimas buvo įvairaus sunkumo (įskaitant dializuojamus pacientus), metu nustatyta, kad inkstų funkcijos sutrikimo sunkumas įtakos denozumabo farmakokinetikai neturi.

Sutrikusi kepenų funkcija

Specifinių tyrimų, kuriuose dalyvautų pacientai su sutrikusia kepenų funkcija neatlikta. Apskritai monokloniniai antikūnai nėra šalinami kepenų metabolinių mechanizmų pagalba. Manoma, kad kepenų funkcijos sutrikimas denozumabo farmakokinetikos neveikia.

Vaikų populiacija

Denozumabo negalima vartoti vaikams (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Vaikų, sergančių trapių kaulų sindromu, III fazės tyrime (N = 153) maksimali denozumabo koncentracija serume buvo nustatyta 10 dieną visose amžiaus grupėse. Vaistinio preparato vartojant kas 3 mėnesius ir kas 6 mėnesius, mažiausios denozumabo koncentracijos serume prieš kitą dozę vidurkiai buvo didesni vaikams nuo 11 iki 17 metų, o mažiausi – vaikams nuo 2 iki 6 metų.

**5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Vienkartinės ir kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su *cynomolgus* rūšies beždžionėmis metu denozumabo dozės, po kurių pavartojimo ekspozicija buvo 100–150 kartų didesnė už sisteminę ekspoziciją, būnančią po žmonėms rekomenduojamų dozių pavartojimo, poveikio širdies ir kraujagyslių sistemos fiziologijai, patinų ir patelių vaisingumui nesukėlė, toksinio poveikio specifiniam organui taikiniui neatsirado.

Galimas genotoksinis denozumabo poveikis įprastiniais testais netirtas, kadangi šiai molekulei tokie testai nėra būtini. Vis dėlto atsižvelgiant į denozumabo savybes, nepanašu, kad denozumabas galėtų turėti genotoksinį poveikį.

Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais metu galimas kancerogeninis denozumabo poveikis netirtas.

Ikiklinikinių tyrimų metu „išjungtų pelių“, kurių organizme nebuvo RANK ar RANKL, vaisiui pablogėjo limfmazgių formavimasis. Be to, „išjungtoms pelėms“, kurių organizme nebuvo RANK ar RANKL, nebuvo laktacijos, kadangi buvo slopinamas pieno liaukų (skiltinių alveolinių liaukų) brendimas vaikingumo metu.

Tyrimas su šunbeždžionėmis, kurioms per laikotarpį, ekvivalentišką pirmajam vaikingumo trečdaliui, buvo duodamas denozumabas dozėmis, susijusiomis su 99 kartus didesne AUC ekspozicija, negu žmogaus dozė (60 mg kas 6 mėnesius), toksinio poveikio patelei ir vaisiui neparodė. Šiame tyrime vaisiaus limfmazgiai nebuvo tirti.

Kito tyrimo su šunbeždžionėmis, kurioms per vaikingumo laikotarpį buvo duodamas denozumabas dozėmis, susijusiomis su 119 kartų didesne AUC ekspozicija, negu žmogaus dozė (60 mg kas 6 mėnesius), metu nustatytas didesnis negyvagimių ir postnatalinio mirtingumo dažnis; pakitęs kaulų augimas, dėl kurio sumažėjo kaulų tvirtumas, sulėtėjusi hemopoezė ir dantų poslinkis; periferinių limfmazgių nebuvimas, sulėtėjęs atsivestų jauniklių augimas. Lygis, kuriam esant šalutinio poveikio reprodukcinei sistemai nepastebėta (angl*. no observed adverse effect level,* NOAEL), nenustatytas. Po atsivedimo praėjus 6 mėnesiams, su kaulais susiję pakitimai atsistatė ir įtakos dantų prasikalimui neturėjo. Tačiau vienam gyvūnui išliko poveikis limfmazgiams ir dantų poslinkiui bei stebėta daugelio audinių mažo ir vidutinio laipsnio mineralizacija (ryšys su gydymu neaiškus). Nėra įrodymų apie žalingą poveikį patelei prieš atsivedimą, atsivedimo metu nepageidaujamas poveikis pasireiškė nedažnai. Patelės pieno liaukų vystymasis buvo normalus.

Ikiklinikinių kaulo kokybės tyrimų su ilgai denozumabo vartojusiomis beždžionėmis metu kaulų apykaitos sulėtėjimas buvo susijęs su kaulų sustiprėjimu, histologinė kaulo struktūra buvo normali. Denozumabo vartojusioms beždžionėms, kurioms buvo pašalintos kiaušidės, laikinai sumažėjo kalcio koncentracija ir padidėjo parathormono koncentracija.

Pelėms, kurios buvo genetiškai modifikuotos, t. y. jų organizme vyko huRANKL ekspresija („įjungtoms pelėms“) ir kurioms buvo transkortikaliai sulaužyti kaulai, denozumabas lėtino kremzlės šalinimą ir lūžio rumbo restruktūrizaciją, palyginti su kontrolinės grupės pelėmis, tačiau biomechaninė jėga žalingai nepakito.

„Išjungtoms pelėms“ (žr. 4.6 skyrių), kurių organizme nebuvo RANK ar RANKL, sumažėjo kūno svoris, kaulų augimas bei neprasikalė dantys. Žiurkių jaunikliams RANKL (gydymo denozumabu taikinio) slopinimas didelėmis prie Fc (OPG‑Fc) prisijungusio osteoprotegerino komplekso dozėmis buvo susijęs su kaulo augimo bei dantų prasikalimo slopinimu. Šie pakitimai buvo iš dalies laikini modelyje, kai RANKL inhibitorių dozavimas buvo galutinai nutrauktas. Paaugliško amžiaus primatų, vartojusių denozumabo dozę, 27 ir 150 kartų viršijančią klinikinę eksploziją (10 mg/kg kūno svorio ir 50 mg/kg kūno svorio), augimo plokštelės buvo nenormalios. Vadinasi, gydymas denozumabu gali bloginti kaulų augimą vaikams, turintiems atvirų augančių plokštelių, bei slopinti dantų prasikalimą.

**6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

**6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Acto rūgštis\*

Natrio acetatas trihidratas (pH koreguoti)\*

Sorbitolis (E420)

Polisorbatas 20 (E432)

Injekcinis vanduo

\* Acto rūgščiai susimaišius su natrio acetatu trihidratu, susidaro acetatinis buferis.

**6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

**6.3 Tinkamumo laikas**

4 metai.

Išimtas iš šaldytuvo, Stoboclo gali būti laikomas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C), gamintojo dėžutėje ne ilgiau kaip 30 dienų. Jis turi būti suvartotas per šį 1 mėnesio laikotarpį.

**6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Vienas ml tirpalo vienkartiniame užpildytame I tipo, borosilikatinio stiklo švirkšte su (brombutilo) gumos kamščiu ir 27 dydžio nerūdijančio plieno apsaugine adata.

Vienas užpildytas švirkštas su apsauga.

**6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

* Prieš vartojimą, tirpalą būtina apžiūrėti. Tirpalo, kuriame yra matomų dalelių arba kuris yra drumstas ar pakitusios spalvos, leisti negalima.
* Negalima kratyti.
* Kad būtų išvengta nemalonaus pojūčio injekcijos vietoje, prieš injekciją, užpildytą švirkštą reikia sušildyti iki kambario temperatūros (ne aukštesnės kaip 25 °C) ir vaistinį preparatą leisti lėtai.
* Reikia suleisti visą užpildyto švirkšto turinį.
* Išsamios Stoboclo paruošimo ir vartojimo instrukcijos pateikiamos pakuotėje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**7. REGISTRUOTOJAS**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Vengrija

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/24/1905/001

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 14 vasaris 2025

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/%3c).

**II PRIEDAS**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

CELLTRION, Inc.

20, Academy-ro 51 beon-gil,

Yeonsu-gu, Incheon, 22014

Korėjos Respublika

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Nuvisan France S.A.R.L

2400 Route des Colles,

Biot, 06410

Prancūzija

Midas Pharma GmbH

Rheinstrasse 49, West,

Ingelheim Am Rhein,

Rhineland-Palatinate, 55218

Vokietija

Kymos S.L.

Ronda de Can Fatjó, 7B

Parc Tecnològic del Vallès,

Cerdanyola del Vallès,

Barcelona, 08290

Ispanija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

* **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

* **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

* pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
* kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
* **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas turi užtikrinti, kad būtų įgyvendinta paciento priminimo kortelė dėl žandikaulio osteonekrozės.

**III PRIEDAS**

**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

A. ŽENKLINIMAS

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ DĖŽUTĖ UŽPILDYTAM ŠVIRKŠTUI SU APSAUGA**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Stoboclo 60 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

*denosumabum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

1 ml užpildytas švirkštas, kuriame yra 60 mg denozumabo (60 mg/ml).

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: ledinė acto rūgštis, natrio acetatas trihidratas, sorbitolis (E420), polisorbatas 20 (E432), injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas su apsauga.

60 mg/1 ml

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti po oda.

**Svarbu:** prieš naudojant užpildytą švirkštą perskaitykite pakuotės lapelį.

Negalima kratyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Vengrija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/24/1905/001 1 užpildytas švirkštas

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Stoboclo 60 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO SU APSAUGA ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Stoboclo 60 mg injekcija

*denosumabum*

s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

60 mg/1 ml

**6. KITA**

**PRIMINIMO KORTELĖS TEKSTAS (esantis pakuotėje)**

Stoboclo 60 mg injekcija

*denosumabum*

s.c.

Kita injekcija po 6 mėnesių:

Vartokite Stoboclo tiek, kiek nurodė gydytojas

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**Stoboclo 60 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte**

denozumabas *(denosumabum)*

Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

* Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
* Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
* Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
* Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.
* Jūsų gydytojas duos Jums paciento priminimo kortelę, kurioje yra svarbios saugumo informacijos, kurią turite žinoti prieš pradedant gydymą ir gydymo Stoboclo metu.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Stoboclo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Stoboclo
3. Kaip vartoti Stoboclo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Stoboclo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1. Kas yra Stoboclo** **ir kam jis vartojamas**

**Kas yra Stoboclo** **ir kaip jis veikia**

Stoboclo sudėtyje yra denozumabo – baltymo (monokloninio antikūno), kuris keičia kito baltymo poveikį ir todėl slopina kaulo masės mažėjimą bei gydo osteoporozę. Gydant Stoboclo kaulai tampa stipresni, mažėja jų lūžio rizika.

Kaulas yra gyvas audinys, visą laiką atsinaujinantis. Estrogenai padeda kaulus palaikyti sveikus. Po menopauzės estrogenų kiekis organizme sumažėja, todėl kaulai gali tapti ploni ir trapūs. Dėl šios priežasties ilgainiui gali atsirasti būklė, vadinama osteoporoze. Osteoporozė taip pat gali pasireikšti vyrams dėl keleto priežasčių, įskaitant senėjimą ir (arba) nedidelį vyriško hormono testosterono kiekį. Ji gali išsivystyti ir gliukokortikoidus vartojantiems pacientams. Daug osteoporoze sergančių pacientų simptomų nejaučia, tačiau jiems išlieka kaulų, ypač stuburo, šlaunikaulio ir riešo, lūžio rizika.

Be to, kaulų retėjimą gali sukelti operacija ar vaistai, stabdantys estrogenų ar testosterono susidarymą (taip gydomi krūties ar prostatos vėžiu sergantys pacientai). Kaulai tampa silpnesni ir lengviau lūžta.

**Kam vartojamas Stoboclo**

Stoboclo vartojamas:

* osteoporozei gydyti moterims po menopauzės (pomenopauziniu laikotarpiu) ir vyrams, kuriems yra padidėjusi kaulų lūžių rizika, taip mažinant stuburo, ne stuburo kaulų ir šlaunikaulio lūžio riziką;
* kaulų retėjimui, kurį sukelia operacijos ar gydymo vaistais nuo prostatos vėžio sukeltas hormonų (testosterono) kiekio organizme sumažėjimas, gydyti;
* kaulų masės mažėjimui, pasireiškiančiam pacientams, kuriems dėl ilgalaikio gydymo gliukokortikoidais padidėjusi lūžių rizika, gydyti.

**2. Kas žinotina prieš vartojant Stoboclo**

**Stoboclo vartoti draudžiama**

* jei kalcio kiekis Jūsų kraujyje yra mažas (yra hipokalcemija);
* jeigu yra alergija denozumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Stoboclo.

Pavartojus Stoboclo, Jums gali atsirasti odos infekcija, kurios simptomai yra karšti ir jautrūs patinę raudoni odos ploteliai, dažniausiai apatinėje kojos dalyje (celiulitas), be to, kartu gali būti karščiavimo simptomų. Nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda bet kuris iš šių simptomų.

Gydymo Stoboclo metu turite vartoti kalcio ir vitamino D papildų. Gydytojas aptars tai su Jumis.

Vartojant Stoboclo, Jūsų kraujyje gali sumažėti kalcio koncentracija. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kurį iš šių simptomų: raumenų spazmus, trūkčiojimus ar mėšlungį ir (arba) tirpimą arba dilgčiojimą rankų, kojų pirštuose arba aplink burną ir (arba) traukulius, sumišimą arba sąmonės netekimą.

Retais atvejais pranešta apie itin mažą kalcio koncentraciją kraujyje, dėl kurios reikėjo guldyti į ligoninę ir net įvyko gyvybei pavojingų reakcijų. Todėl kiekvieną kartą prieš suleidžiant dozę, o pacientams, linkusiems į hipokalcemiją, ir po dviejų savaičių po pradinės dozės suleidimo, bus tikrinama kalcio koncentracija kraujyje (atliekamas kraujo tyrimas).

Pasakykite gydytojui, jei yra ar buvo sunkių inkstų sutrikimų, inkstų funkcijos nepakankamumas arba jei turite gydytis dializėmis ar vartojate vaistus, vadinamus gliukokortikoidais (pvz., prednizoloną arba deksametazoną), dėl kurių gali padidėti kalcio koncentracijos sumažėjimo pavojus, jei nevartojate kalcio papildų.

Burnos, dantų arba žandikaulio problemos

Pacientams, kurie osteoporozės gydymui vartoja denozumabą, retai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų) registruoti vadinamosios žandikaulio osteonekrozės (ŽON) (žandikaulio pažaidos) atvejai. ŽON rizika didėja pacientams, kurie gydomi ilgą laiką (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 200 asmenų, gydytų 10 metų). Žandikaulio osteonekrozė gali pasireikšti ir baigus gydymą. Svarbu stengtis išvengti žandikaulio osteonekrozės išsivystymo, nes ši būklė sukelia skausmą ir ją sunku gydyti. Siekdamas sumažinti žandikaulio osteonekrozės išsivystymo pavojų, imkitės tam tikrų atsargumo priemonių.

Prieš pradedant gydymą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui (sveikatos priežiūros specialistui), jeigu:

* turite burnos ar dantų problemų, tokių kaip bloga dantų būklė, dantenų liga arba planuojama traukti dantį;
* Jums reguliariai netikrinami dantys arba dantų patikra nebuvo atliekama ilgesnį laiką;
* rūkote (tai gali didinti dantų problemų riziką);
* anksčiau buvote gydytas bisfosfonatais (vartojamais kaulų ligų gydymui ir profilaktikai);
* vartojate vaistus, vadinamus kortikosteroidais (tokius kaip prednizolonas arba deksametazonas);
* sergate vėžiu.

Jūsų gydytojas gali rekomenduoti pasitikrinti dantis prieš pradedant gydymą Stoboclo.

Gydymo metu turite palaikyti gerą burnos higieną ir reguliarai tikrintis dantis. Jei nešiojate dantų protezus, įsitikinkite, kad jie Jums gerai tinka. Jei gydomi Jūsų dantys ar bus atliekama dantų operacija (pvz., danties traukimas), informuokite gydytoją apie dantų gydymą ir pasakykite odontologui, kad vartojate Stoboclo.

Nedelsdamas praneškite gydytojui ir odontologui, jei atsiranda bet kokių burnos ar dantų problemų, tokių kaip dantų iškritimas, skausmas, patinimas, negyjančios žaizdos ar išskyros, nes tai gali būti žandikaulio osteonekrozės požymiai.

Neįprasti šlaunikaulio lūžiai

Kai kuriems pacientams gydymo denozumabu metu nustatyti neįprasti šlaunikaulio lūžiai. Jeigu pajutote naują ar neįprastą skausmą klubo, kirkšnies arba šlaunies srityje, susisiekite su savo gydytoju.

**Vaikams ir paaugliams**

Stoboclo negalima vartoti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų.

**Kiti vaistai ir Stoboclo**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jei esate gydomas kitu vaistu, kurio sudėtyje yra denozumabo.

Jei vartojate vaistus, kurių sudėtyje yra denozumabo, Stoboclo vartoti negalima.

**Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Stoboclo tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Jei esate nėščia, manote, kad galite būti nėščia, ar planuojate pastoti, svarbu apie tai pasakyti gydytojui. Jei esate nėščia, Stoboclo vartoti nerekomenduojama. Vartojant Stoboclo ir mažiausiai 5 mėnesius po gydymo Stoboclo vaisingos moterys turi naudoti patikimus kontracepcijos metodus.

Jei pastojote Stoboclo vartojimo metu arba praėjus mažiau nei 5 mėnesiams po gydymo Stoboclo, pasakykite gydytojui.

Ar denozumabas išsiskiria į moters pieną, nežinoma. Jei žindote ar planuojate žindyti, svarbu, kad apie tai pasakytumėte gydytojui. Jūsų gydytojas, įvertinęs žindymo naudą kūdikiui ir Stoboclo naudą motinai, padės apsispręsti ar nutraukti žindymą ar Stoboclo vartojimą.

Jei Stoboclo vartojimo metu žindote, pasakykite gydytojui.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Stoboclo gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

**Stoboclo** **sudėtyje yra sorbitolio (E420)**

Kiekviename šio vaisto tirpalo mililitre yra 47 mg sorbitolio.

**Stoboclo sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto 60 mg yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

**Stoboclo sudėtyje yra polisorbato 20 (E432)**

Kiekviename šio vaisto preparato švirkšte yra 0,1 mg polisorbato 20, tai atitinka 0,1 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

**3. Kaip vartoti Stoboclo**

Rekomenduojama dozė yra vienas 60 mg užpildytas švirkštas. Tokia dozė leidžiama kartą kas 6 mėnesius (ji leidžiama po oda). Geriausios suleidimo vietos yra viršutinė šlaunų dalis ir pilvas. Jūsų slaugytojas gali suleisti į išorinę žasto dalį. Dėl kitos galimos injekcijos datos teiraukitės savo gydytojo. Kiekvienoje Stoboclo pakuotėje yra priminimo kortelė, kuri yra dėžutėje, ir ant jos galima užrašyti kitos injekcijos datą.

Gydymo Stoboclo metu turite vartoti kalcio ir vitamino D papildų. Gydytojas aptars tai su Jumis.

Jūsų gydytojas gali nuspręsti, ar Stoboclo turėtumėte susileisti pats, ar tai turėtų daryti Jūsų slaugytojas. Jūsų gydytojas ar sveikatos priežiūros specialistas parodys, kaip vartoti Stoboclo. Stoboclo suleidimo instrukcijos pateiktos šio lapelio pabaigoje esančiame skyriuje.

Negalima kratyti.

**Pamiršus pavartoti Stoboclo**

Jei praleidote Stoboclo dozę, ją suleiskite kiek įmanoma greičiau. Injekcijos turi būti suplanuotos kas 6 mėnesius, skaičiuojant nuo paskutinės injekcijos datos.

**Nustojus vartoti Stoboclo**

Kad gydymo nauda mažinant lūžių riziką būtų maksimali, svarbu Stoboclo vartoti iki tol, kol nurodė gydytojas. Nenutraukite gydymo nepasitarę su gydytoju.

**4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedažnai pacientams, vartojantiems Stoboclo, gali pasireikšti odos infekcija (dažniausiai celiulitas). **Nedelsiant praneškite gydytojui**, jei vartojant Stoboclo pasireiškia bent vienas šių simptomų: patinę, raudoni, karšti ir jautrūs odos ploteliai, dažniausiai apatinėje kojos dalyje, kartu gali būti ir karščiavimo simptomų.

Retais atvejais pacientams, vartojantiems Stoboclo, gali pasireikšti burnos ir (ar) žandikaulio skausmas, patinimas ar negyjančios burnos arba žandikaulio žaizdos, išskyros, nutirpimo arba sunkumo jausmas žandikaulyje ar danties iškritimas. Tai gali būti žandikaulio pažaidos (osteonekrozės) požymis. Jei gydymo Stoboclo metu arba baigus gydymą pasireiškia šie simptomai, **nedelsdamas pasakykite savo gydytojui ir odontologui.**

Retais atvejais pacientams, vartojantiems Stoboclo, gali sumažėti kalcio koncentracija kraujyje (hipokalcemija); dėl itin mažos kalcio koncentracijos kraujyje gali tekti gultis į ligoninę ir net kilti grėsmė gyvybei. Simptomai apima raumenų spazmus, trūkčiojimus ar mėšlungį ir (ar) tirpimą, dilgčiojimą rankų ir kojų pirštuose ar aplink burną ir (arba) traukulius, sumišimą arba sąmonės praradimą. Jei pasireiškia bent vienas iš šių simptomų, **nedelsiant praneškite gydytojui**. Dėl mažos kalcio koncentracijos kraujyje gali pasikeisti širdies ritmas, atsirasti vadinamasis QT pailgėjimas, kuris nustatomas elektrokardiogramoje (EKG).

Stoboclo vartojantiems pacientams retai pasitaiko neįprasti šlaunikaulio lūžiai. Jeigu pajutote naują ar neįprastą skausmą klubo, kirkšnies ar šlaunies srityje, **susisiekite su savo gydytoju**, nes tai gali būti ankstyvas galimo šlaunikaulio lūžio požymis.

Stoboclo vartojantiems pacientams retai pasireiškia alerginės reakcijos. Simptomai yra veido, lūpų, liežuvio, gerklės ar kitų kūno dalių patinimas, odos išbėrimas, niežėjimas ar dilgėlinė, švokštimas ar pasunkėjęs kvėpavimas. **Pasakykite gydytojui**, jei gydymo Stoboclo metu pasireiškia bent vienas šių simptomų.

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

* kaulų, sąnarių ir (ar) raumenų skausmas, kartais stiprus;
* rankų ar kojų skausmas (galūnių skausmas).

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

* skausmingas šlapinimasis, dažnas šlapinimasis, kraujas šlapime, negalėjimas sulaikyti šlapimo;
* viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
* skausmas, dilgčiojimas ar tirpimas, plintantis žemyn į koją (išialgija);
* vidurių užkietėjimas;
* diskomforto pojūtis pilve;
* išbėrimas;
* odos pakitimai: niežėjimas, paraudimas ir (arba) sausumas (egzema);
* nuplikimas (alopecija).

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

* karščiavimas, vėmimas ir pilvo skausmas arba diskomfortas (divertikulitas);
* ausų infekcija;
* odos išbėrimas arba opos burnoje (kerpligės tipo medikamentinis išbėrimas).

**Labai retas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

* alerginė reakcija, galinti pažeisti kraujagysles, dažniausiai odos (pvz., violetinės arba rudai raudonos dėmės, dilgėlinė arba odos opos) (padidėjusio jautrumo vaskulitas).

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

* pasakykite gydytojui, jei skauda ausį, yra išskyrų iš ausies ir (arba) ausies infekcija. Tai gali būti ausyje esančio kaulo pažaidos požymis.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikyti Stoboclo**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Prieš injekciją, užpildytą švirkštą galima palaikyti ne šaldytuve, kad jis sušiltų iki kambario temperatūros (ne aukštesnės kaip 25 °C). Tokiu atveju, injekcija bus malonesnė. Švirkštą sušildžius iki kambario temperatūros (ne aukštesnės kaip 25 °C) , jį būtina suvartoti per šį 1 mėnesio laikotarpį.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

**6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

**Stoboclo sudėtis**

* Veiklioji medžiaga yra denozumabas. Kiekviename 1 ml užpildytame švirkšte yra 60 mg denozumabo (60 mg/ml).
* Pagalbinės medžiagos yra acto rūgštis, natrio acetatas trihidratas, sorbitolis (E420), polisorbatas 20 (E432) ir injekcinis vanduo.

**Stoboclo išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Stoboclo yra skaidrus, bespalvis arba blyškiai gelsvas injekcinis tirpalas, tiekiamas paruoštais vartoti injekciniais švirkštais.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas užpildytas švirkštas su apsauga.

**Registruotojas**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Vengrija

**Gamintojas**

Nuvisan France S.A.R.L

2400 Route des Colles,

Biot, 06410

Prancūzija

**Gamintojas**

Midas Pharma GmbH

Rheinstrasse 49, West,

Ingelheim Am Rhein,

Rhineland-Palatinate, 55218

Vokietija

**Gamintojas**

Kymos S.L.

Ronda de Can Fatjó, 7B

Parc Tecnològic del Vallès,

Cerdanyola del Vallès,

Barcelona, 08290

Ispanija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 1528 7418  [BEinfo@celltrionhc.com](mailto:BEinfo@celltrionhc.com) | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: + 36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 1528 7418  [BEinfo@celltrionhc.com](mailto:BEinfo@celltrionhc.com) |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **Danmark**  Celltrion Healthcare Denmark ApS  Tlf.: +45 3535 2989  [contact\_dk@celltrionhc.com](mailto:contact_dk@celltrionhc.com) | **Malta**  Mint Health Ltd  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel: +49 303 464 941 50  [infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com) | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: +31 20 888 7300  [NLinfo@celltrionhc.com](mailto:NLinfo@celltrionhc.com) |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493  [contact\_fi@celltrionhc.com](mailto:contact_fi@celltrionhc.com) | **Norge**  Celltrion Healthcare Norway AS  [contact\_no@celltrionhc.com](mailto:contact_no@celltrionhc.com) |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **España**  Kern Pharma, S.L.  Tel: +34 93 700 2525 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA  Tel: +351 21 936 8542  [contact\_pt@celltrion.com](mailto:contact_pt@celltrion.com) |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026  [enquiry\_ie@celltrionhc.com](mailto:enquiry_ie@celltrionhc.com) | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493  [contact\_fi@celltrionhc.com](mailto:contact_fi@celltrionhc.com) | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.R.L.  Tel: +39 0247927040  [celltrionhealthcare\_italy@legalmail.it](mailto:celltrionhealthcare_italy@legalmail.it) | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Puh/Tel: +358 29 170 7755  [contact\_fi@celltrionhc.com](mailto:contact_fi@celltrionhc.com) |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  [contact\_se@celltrionhc.com](mailto:contact_se@celltrionhc.com) |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |  |

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Naudojimo instrukcijos:**

Prieš pradėdami naudoti Stoboclo užpildytą švirkštą ir kiekvieną kartą gavę papildymą, perskaitykite ir vykdykite kartu su juo gautas naudojimo instrukcijas. Jose gali būti pateikta naujos informacijos. Stoboclo gali suleisti sveikatos priežiūros specialistai (SPS), prižiūrintys asmenys arba gali susileisti patys pacientai, jeigu jie buvo išmokyti. Pasitarkite su gydytoju, jei kiltų kokių nors klausimų dėl injekcijos.

|  |
| --- |
| **Svarbi informacija** |
| * Stoboclo leidžiamas į audinius po oda (poodinė injekcija). * **Neatidarykite** užplombuotos dėžutės, kol nebūsite pasiruošę naudoti užpildyto švirkšto. * **Nenuimkite** adatos dangtelio nuo užpildyto švirkšto, kol nebūsite pasiruošę iš karto suleisti vaistą. * **Nebandykite** aktyvinti užpildyto švirkšto prieš injekciją. * **Nebandykite** nuimti skaidrios apsaugos nuo užpildyto švirkšto. * **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei jis buvo numestas ant kieto paviršiaus. Naudokite naują užpildytą švirkštą. * **Nekratykite** užpildyto švirkšto. Stipriai purtant, galima sugadinti vaista. * Užpildyto švirkšto negalima naudoti pakartotinai. Panaudotą užpildytą švirkštą iš karto išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę (žr. **15 veiksmą. Stoboclo išmetimas**). |

|  |
| --- |
| **Stoboclo laikymas** |
| * **Užpildytą švirkštą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje. Yra mažų dalių.** * Užpildytą švirkštą laikykite šaldytuve nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti. * Išėmus iš šaldytuvo, Stoboclo negalima laikyti aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Stoboclo reikia laikyti originalioje dėžutėje ir suvartoti per 30 dienų. Jei per 1 mėnesį nesuvartojama, Stoboclo reikia išmesti. * Užpildytą švirkštą laikykite užplombuotoje kartoninėje dėžutėje, kad būtų apsaugotas nuo šviesos. |

|  |
| --- |
| **Užpildyto švirkšto dalys (žr. A pav.)** |
| 텍스트, 도표이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Panaudojus**  **Prieš panaudojant**  **Dangtelis**  **Apsauga**  **Peržiūros langelis**  **Pirštų rankenėlė**  **Stūmoklio strypas**  **Adata**  **Adata**  **Vaistas** |
| **A pav.** |

| **Pasiruošimas injekcijai** | |
| --- | --- |
| ALCOHOL WIPE    Talpyklė aštrioms atliekoms  Pleistras  Alkoholiu sudrėkintas tamponas  Vatos arba marlės gumulėlis  Dėžutė su užpildytu švirkštu | **1. Pasiruoškite injekcijai reikalingas priemones.**  1a. Pasiruoškite švarią, horizontalią vietą, pvz., stalą ar stalviršį, gerai apšviestoje vietoje.  1b. Išimkite dėžutę su užpildytu švirkštu iš šaldytuvo.  1c. Patikrinkite, ar turite šias priemones (žr. **B pav.**):   * dėžutė su užpildytu švirkštu.   **Nėra dėžutėje:**   * alkoholiu sudrėkintas tamponas; * vatos arba marlės gumulėlis; * pleistras; * talpyklė aštrioms atliekoms. |
| **B pav.** |
| **EXP: MMMM-MM**  **EXP: MMMM-MM** | **2. Patikrinkite tinkamumo laiką ant dėžutės (žr. C pav.).**   * **Nenaudokite**, jeigu tinkamumo laikas praėjęs. Jei tinkamumo laikas praėjęs, grąžinkite dėžutę į vaistinę. * Išspausdinta tinkamumo laiko pabaigos data nurodo paskutinę mėnesio dieną. |
| **C pav.** |
| 스케치, 그림, 클립아트, 만화 영화이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명 | **3. Išimkite užpildytą švirkštą iš dėžutės.**  3a. Atidarykite dėžutę. Suėmę už švirkšto korpuso, išimkite užpildytą švirkštą iš dėžutės (žr. **D pav.**).   * **Nelaikykite** už stūmoklio strypo galvutės, stūmoklio strypo, apsaugos, sparnelių arba adatos dangtelio. * **Niekuomet netraukite** stūmoklio atgal. |
| **D pav.** |
| **EXP: MMMM-MM** | **4. Apžiūrėkite užpildytą švirkštą.**  4a. Pažiūrėkite, ar užpildytame švirkšte yra reikiamas vaistas (Stoboclo).  4b. Pažiūrėkite, ar užpildytas švirkštas neįskilęs ir nepažeistas.  4c. Patikrinkite tinkamumo laiko datą užpildyto švirkšto etiketėje (žr. **E pav.**).   * **Nenaudokite**, jeigu nėra adatos dangtelio arba jis netvirtai uždėtas. * **Nenaudokite**, jeigu praėjęs tinkamumo laikas. * **Nepurtykite** užpildyto švirkšto. |
| **E pav.** |
| 스케치, 그림, 일러스트레이션, 검이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명 | **5. Patikrinkite vaistą.**  5a. Apžiūrėkite vaistą ir įsitikinkite, kad skystis yra skaidrus, bespalvis arba blyškiai geltonas ir jame nėra matomų dalelių ar dribsnių (žr. **F pav.**).   * **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jeigu skystis pakeitęs spalvą, drumstas ar jame matomos dalelės ar dribsniai. * Skystyje gali matytis burbuliukų. Tai yra normalu. |
| **F pav.** |
| **30 minučių** | **6. Palaukite 30 minučių.**  6a. Palikite švirkštą išimtą iš dėžutės 30 minučių kambario temperatūroje (nuo 20 °C iki 25 °C), kad sušiltų (žr. **G pav.**).   * **Nešildykite** užpildyto švirkšto jokiais šilumos šaltiniais, pvz., karštame vandenyje arba mikrobangų krosnelėje. * Jei švirkštas nesušils iki kambario temperatūros, injekcija gali būti nemaloni. |
| **G pav.** |
| **Savarankiška injekcija arba prižiūrintis asmuo**  **TIK prižiūrintis asmuo ir SPS** | **7. Pasirinkite tinkamą injekcijos vietą (žr. H pav.).**  7a. Suleisti galite į:   * viršutinę šlaunų dalį; * pilvą, išskyrus 5 cm apie bambą; * išorinę žasto pusę (tik, jei esate slaugytojas arba SPS). * **Neleiskite** į apgamus, randus, mėlynes ar jautrias, paraudusias, sukietėjusias ar suskilinėjusias odos sritis. * **Neleiskite** per drabužius.   7b. Kiekvienai naujai injekcijai rinkitės naują vietą, mažiausiai 2,5 cm atstumu nuo paskutinės injekcijos. |
| **H pav.** |
| 스케치, 그림, 라인 아트, 아동 미술이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명 | **8. Nusiplaukite rankas.**  8a. Nusiplaukite rankas su muilu ir vandeniu, kruopščiai jas nusausinkite (žr. **I pav.**). |
| **I pav.** |
| 라인 아트, 스케치, 클립아트, 컬러링북이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명 | **9. Nuvalykite injekcijos vietą.**  9a. Sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu sudrėkintu tamponu (žr. **J pav.**).  9b. Prieš injekciją, leiskite odai nudžiūti.   * **Nepūskite** į injekcijos vietą ir nebelieskite jos prieš injekciją. |
| **J pav.** |

| **Injekcijos atlikimas** | |
| --- | --- |
| 스케치, 그림, 라인 아트, 클립아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명 | **10. Nuimkite dangtelį.**  10a. Vienoje rankoje, nykščiu ir smiliumi laikykite užpildyto švirkšto korpusą. Kita ranka, atsargiai tiesiai nuimkite adatos dangtelį (žr. **K pav.**).   * Nuimdami dangtelį, **nelaikykite** už stūmoklio strypo. * Ant adatos galiuko galite pastebėti skysčio lašelį. Tai yra normalu.   10b. Dangtelį iš karto išmeskite į talpyklę aštrioms atliekoms (žr. **15 žingsnį** ir **K pav.**).   * **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jeigu jis nukristų be uždėto adatos dangtelio. Tokiu atveju, naudokite naują užpildytą švirkštą. * Adatos dangtelį nuimkite tuomet, kai būsite pasirengę leisti. * **Nebeuždenkite** užpildyto švirkšto. * **Nelieskite** adatos. Galite susižeisti įsidūrę. |
| **K pav.** |
| **45°**  **45°**  **ARBA** | **11. Įbeskite užpildytą švirkštą į injekcijos vietą.**  11a. Vienos rankos nykščiu ir smiliumi laikykite už užpildyto švirkšto korpuso.  11b. Kitos rankos nykščiu ir smiliumi švelniai suimkite nuvalytą odą. **Nespauskite** per stipriai.  Pastaba: svarbu išlaikyti odą suėmus, kol įdursite adatą, kad tikrai suleistumėte po oda (į riebalinį sluoksnį), o ne giliau (į raumenį).  11c. Staigiu, smiginio strėlytės metimo judesiu įbeskite visą adatą į suimtą odą 45 laipsnių kampu (žr. **L pav.**).   * **Niekuomet netraukite stūmoklio strypo atgal.** |
| **L pav.** |
| 스케치, 그림, 클립아트, 라인 아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명 | **12. Injekavimas.**  12a. Įbedę adatą, atleiskite suimtą odą.  12b. Lėtai stumkite stūmoklio strypą **iki galo** kol suleisite visą vaisto dozę ir švirkštas bus tuščias (žr. **M pav.**).   * Pradėję injekciją, **nekeiskite** užpildyto švirkšto padėties. * Jeigu stūmoklio strypas nesustumtas iki galo, ištraukus adatą, apsauga jos neuždengs. |
| **M pav.** |
| 스케치, 만화 영화, 그림, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명 | **13. Ištraukite užpildytą švirkštą iš injekcijos vietos.**  13a. Kai užpildytas švirkštas bus tuščias, lėtai ištraukite adatą atitraukdami nykštį nuo stūmoklio, kol adatą visiškai uždengs apsauga (žr. **N pav.**).   * Jeigu adata neuždengta, atsargiai išmeskite švirkštą (žr. **15 žingsnis. Užpildyto švirkšto išmetimas**). * **Nebedėkite** adatos dangtelio ant panaudotų užpildytų švirkštų. * **Nenaudokite** užpildyto švirkšto pakartotinai. * **Netrinkite** injekcijos vietos. |
| **N pav.** |

| **Po injekcijos** | |
| --- | --- |
|  | **14. Injekcijos vietos priežiūra.**  14a. Jei injekcijos vieta kraujuoja, ją reikia švelniai prispausti, bet netrinti, vatos ar marlės gumulėliu ir, jei reikia, užklijuoti pleistrą. |
| 스케치, 그림, 클립아트, 라인 아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명 | **15. Užpildyto švirkšto išmetimas.**  15a. Panaudotą užpildytą švirkštą iš karto įdėkite į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę (žr. **O pav.**).  15b. **Neišmeskite** užpildyto švirkšto kartu su buitinėmis atliekomis.   * Aštrioms atliekoms skirtą talpyklę laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje. * Jei neturite aštrioms atliekoms skirtos talpyklės, galite naudoti uždaromą ir dūriams atsparią šiukšlių dėžę. * Dėl jūsų ir kitų asmenų saugumo ir sveikatos, adatų ir panaudotų švirkštų negalima naudoti pakartotinai. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. * Vaistų **negalima** išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką. |
| **O pav.** |