

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. 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

Bomyntra 120 mg injekcinis tirpalas flakone
Bomyntra 120 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Bomyntra 120 mg injekcinis tirpalas flakone

Kiekviename flakone 1,7 ml tirpalo yra 120 mg denozumabo (*denosumabum*) (70 mg/ml).

Bomyntra 120 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename užpildytame švirkšte 1,7 ml tirpalo yra 120 mg denozumabo (*denosumabum*) (70 mg/ml).

Denozumabas yra žmogaus monokloninis IgG2 antikūnas, gaminamas žinduolių ląstelių linijoje (kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląstelėse) naudojant rekombinantinę DNR technologiją.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename 1,7 ml tirpalo yra 79,9 mg sorbitolio (E420).

Kiekviename 1,7 ml tirpalo yra 0,17 mg polisorbato 20 (E432).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas flakone (injekcija).
Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte (injekcija).

Skaidrus, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas, kurio pH yra 5,2 ir kuriame nėra matomų dalelių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Su skeletu susijusių reiškinių (patologinių lūžių, spinduliuotės poveikio kaulams, nugaros smegenų suspaudimo arba kaulų chirurginių procedūrų) profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems yra progresavęs (išplitęs) kaulus pažeidžiantis piktybinis navikas (žr. 5.1 skyrių).

Suaugusiųjų ir paauglių, kurių skeletas subrendęs, gigantinių ląstelių kaulų navikų, kurie yra nerezekuotini arba kurių chirurginė rezekcija gali sukelti sunkų ligotumą, gydymas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Bomyntra turi būti vartojamas prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui.

Dozavimas

Visi pacientai papildomai turi vartoti mažiausiai 500 mg kalcio ir 400 TV vitamino D kasdien, nebent yra hiperkalcemija (žr. 4.4 skyrių).

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

Su skeletu susijusių reiškinių profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems yra išplitęs kaulus pažeidžiantis piktybinis navikas

Rekomenduojama dozė yra 120 mg, ji kartą kas 4 savaites leidžiama kaip vienkartinė injekcija po oda šlaunies, pilvo arba žasto srityje.

Gigantinių ląstelių kaulų navikai

Rekomenduojama denozumabo dozė yra 120 mg, ji kartą kas 4 savaites leidžiama kaip vienkartinė injekcija po oda šlaunies, pilvo ar žasto srityje, pirmąją terapijos mėnesį skiriant papildomas 120 mg dozes 8-ąją ir 15-ąją gydymo dienomis. Per II fazės tyrimą pacientai, kuriems buvo atlikta visiška gigantinių ląstelių kaulų naviko rezekcija, po operacijos pagal tyrimo protokolą buvo gydomi papildomus 6 mėnesius.

Pacientai, sergantys gigantinių ląstelių kaulų navikais, turi būti reguliariai vertinami siekiant nustatyti, ar gydymas ir toliau jiems yra naudingas. Pacientams, kurių liga kontroliuojama denozumabu, vaistinio preparato vartojimo sustabdymo ar nutraukimo poveikis nebuvo įvertintas, tačiau turimi riboti duomenys apie tokius pacientus atoveiksmio poveikio nutraukus gydymą neparodė.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (kalcio koncentracijos stebėjimo rekomendacijos pateikiamos 4.4 skyriuje, žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

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

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Denozumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams (< 18 metų) nenustatyti, išskyrus gigantinių ląstelių kaulų naviku sergančius paauglius (12–17 metų), kurių skeletas subrendęs.

Denozumabo nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams (< 18 metų), išskyrus gigantinių ląstelių kaulų naviku sergančius paauglius (12–17 metų), kurių skeletas subrendęs (žr. 4.4 skyrių).

Paauglių, kurių skeletas subrendęs, gigantinių ląstelių kaulų naviko, kuris yra nerezekuotinas arba kurio chirurginė rezekcija gali sukelti sunkų ligotumą, gydymas: dozavimas toks pat kaip ir suaugusiems.

Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad RANK/RANK ligando (RANKL) slopinimas buvo susijęs su kaulų augimo slopinimu ir dantų neprasikalimu; nutraukus RANKL slopinimą šie pakitimai iš dalies atsistatė (žr. 5.3 skyrių).

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

Bomyntra 120 mg injekcinis tirpalas flakone: 120 mg flakono turinį gali suleisti tik sveikatos priežiūros specialistas.

Bomyntra 120 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte: suleisti vaistinį preparatą naudodamas 120 mg užpildytą švirkštą gali pacientas arba prižiūrintis asmuo, kurį sveikatos priežiūros specialistas išmokė naudoti injekcijos metodus. Pirmą savarankišką suleidimą naudojant Bomyntra užpildytą švirkštą turi prižiūrėti sveikatos priežiūros specialistas.

Vartojimo, ruošimo ir tvarkymo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

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

Sunki, negydyta hipokalcemija (žr. 4.4 skyrių).

Neužgijusios žaizdos po dantų ar burnos chirurginių procedūrų.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

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

Papildomas kalcio ir vitamino D vartojimas

Visiems pacientams būtina papildomai vartoti kalcio ir vitamino D, nebent yra nustatyta hiperkalcemija (žr. 4.2 skyrių).

Hipokalcemija

Jau esamą hipokalcemiją reikia koreguoti prieš pradedant gydymą denozumabu. Hipokalcemija gali pasireikšti bet kuriuo gydymo denozumabu metu. Kalcio koncentracijos stebėjimas turi būti atliekamas (i) prieš skiriant pirmąją denozumabo dozę, (ii) dvi savaites po pirmosios dozės, (iii) įtarus hipokalcemijos simptomus (simptomai nurodyti 4.8 skyriuje). Gydymo metu būtina apsvastyti papildomo kalcio koncentracijos stebėjimo poreikį tiems pacientams, kuriems yra hipokalcemijos pasireiškimo rizikos veiksnių, arba yra kitokių tokio stebėjimo indikacijų, atsižvelgiant į klinikinę paciento būklę.

Pacientus reikia paskatinti pranešti apie hipokalcemijos simptomus. Jei gydant denozumabu pasireiškia hipokalcemija, gali reikėti papildomai skirti kalcio papildų ir stebėti pacientą.

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie sunkius simptomines hipokalcemijos atvejus (įskaitant pasibaigusius mirtimi) (žr. 4.8 skyrių), kurių dauguma pasireiškė per pirmąsias savaites pradėjus gydymą, tačiau jie gali pasireikšti ir vėliau.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Hipokalcemijos atsiradimo rizika yra didesnė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) arba kurie yra gydomi dializėmis. Hipokalcemijos išsivystymo ir kartu padidėjusios prieskydinių liaukų hormono koncentracijos rizika didėja didėjant inkstų funkcijos sutrikimo laipsniui. Tokiems pacientams ypač svarbi reguliari kalcio koncentracijos stebėseną.

Žandikaulio osteonekrozė (ŽON)

Gauta dažnų pranešimų apie ŽON atvejus denozumabo vartojantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kurių burnoje yra neužgijusių atvirų minkštųjų audinių žaizdų, gydymo pradžią ar naujo

gydymo kurso pradžią reikia atidėti. Prieš pradėdant gydymą denozumabu, rekomenduojama patikrinti dantis ir atlikti jų profilaktines procedūras bei kiekvienam pacientui atskirai įvertinti naudą ir riziką.

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

- kaulų rezorbciją slopinančio vaistinio preparato stiprumą (skiriant labai stiprius junginius, rizika yra didesnė), vartojimo būdą (vartojant parenteraliai, rizika yra didesnė) ir kaulų rezorbciją sukeliančio vaistinio preparato kumuliacinę dozę;
- vėžį, gretutines ligas (pvz., anemiją, koagulopatiją, infekciją), rūkymą;
- kartu taikomą gydymą: kortikosteroidais, chemoterapija, angiogenezės inhibitoriais, galvos ir kaklo spinduline terapija;
- blogą burnos higieną, periodonto ligas, netinkamus dantų protezus, anksčiau nustatytą dantų ligą, invazines dantų procedūras (pvz., danties traukimą).

Visus pacientus reikia skatinti palaikyti gerą burnos higieną, reguliariai tikrintis dantis ir nedelsiant pranešti apie bet kokius gydymo denozumabu metu burnoje pasireiškiančius simptomus, tokius kaip dantų laisvumas, skausmas ar patinimas, negyjančios žaizdos arba išskyros. Gydymo metu pacientams invazines dantų procedūras galima atlikti tik atidžiai apsvačius, vengiant jas atlikti, jeigu neseniai buvo ar neilgai trukus bus vartojama denozumabo.

Pacientams, kuriems atsiranda ŽON, gydymo planas turi būti sudarytas glaudžiai bendradarbiaujant gydančiam gydytojui ir gydytojui odontologui arba burnos chirurgui, turinčiam patirties gydant ŽON. Reikia apsvaustyti laikino gydymo denozumabu nutraukimo galimybę, kol būklė neišnyks ir kiek įmanoma nebus sumažinti papildomi rizikos veiksniai.

Išorinio ausies kanalo osteonekrozė

Gauta pranešimų apie išorinio ausies kanalo osteonekrozės atvejus vartojant denozumabą. Galimi išorinio ausies kanalo osteonekrozės rizikos veiksniai yra steroidų vartojimas ir chemoterapija ir (arba) lokalus rizikos veiksniai, pvz., infekcija arba trauma. Apie išorinio ausies kanalo osteonekrozės galimybę reikia pagalvoti tiems denozumabą vartojantiems pacientams, kuriems pasireiškia su ausimi susijusių simptomų, įskaitant lėtines ausų infekcijas.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

Gauta pranešimų apie denozumabą vartojusiems pacientams pasireiškusių atipinius šlaunikaulio lūžius (žr. 4.8 skyrių). Atipiniai šlaunikaulio lūžiai gali įvykti dėl nedidelės traumos arba be jos subtrochanterinėje srityje arba diafizėje. Šiems pakitimams būdingi specifiniai radiologiniai požymiai. Atipinių šlaunikaulio lūžių taip pat pasitaikė pacientams, sergantiems tam tikromis gretutinėmis ligomis (pvz., vitamino D stoka, reumatoidiniu artritu, hipofosfatazija) ir vartojantiems kai kurias vaistines medžiagas (pvz., bisfosfonatus, gliukokortikoidus, protonų siurblio inhibitorius). Tokių lūžių atsiradavo ir neskiriant antirezorbcinės terapijos. Gauta pranešimų apie panašius lūžius, susijusius su bisfosfonatų vartojimu, jie dažnai yra abipusiai; todėl denozumabu gydomiems pacientams, kuriems įvyko vieno šlaunikaulio kūno lūžis, reikia ištirti ir kitą šlaunikaulį. Reikia apsvaustyti gydymo denozumabu nutraukimo galimybę pacientams, kuriems įtariamas atipinis šlaunikaulio lūžis, kol jie bus ištirti, individualiai įvertinant galimą naudą ir riziką. Reikia informuoti denozumabu gydomus pacientus, kad jie praneštų apie bet kokią naują ar neįprastą skausmą šlaunies, klubo ar kirkšnies srityje. Pacientus, kuriems atsiranda tokių simptomų, reikia ištirti, ar neįvyko nevaisingas šlaunikaulio lūžis.

Hiperkalcemija po gydymo nutraukimo pacientams, kuriems yra gigantinių ląstelių kaulų navikas, ir pacientams, kurių skeletas auga

Kliniškai reikšminga hiperkalcemija, dėl kurios prireikė gydyti ligoninėje ir kuri komplikavosi ūminiu inkstų pažeidimu, nustatyta denozumabu gydytiems pacientams, sergantiems gigantinių ląstelių kaulų navikais, praėjus nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių po gydymo nutraukimo.

Nutraukus gydymą būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia hiperkalcemijos požymių ir simptomų, apsvaistinti periodinio kalcio koncentracijos kraujo serume ištyrimo poreikį ir pakartotinai įvertinti papildomo kalcio ir vitamino D vartojimo poreikį pacientui (žr. 4.8 skyrių).

Denzumabo nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių skeletas auga (žr. 4.2 skyrių). Šioje pacientų grupėje, praėjus kelioms savaitėms ar keliems mėnesiams po gydymo nutraukimo, taip pat nustatyta kliniškai reikšmingos hiperkalcemijos atvejų.

Kiti

Pacientams, kurie gydomi denzumabu, negalima kartu skirti kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra denzumabo (osteoporozei indikacijai).

Pacientams, kurie gydomi denzumabu, negalima kartu skirti bisfosfonatų.

Gigantinių ląstelių kaulų naviko piktybėjimas arba progresavimas, atsirandant metastazėms, yra nedažnas reiškinys ir žinoma rizika pacientams, kuriems yra gigantinių ląstelių kaulų navikas. Pacientai turi būti stebimi dėl piktybinių navikų radiologinių požymių, naujų radiologinių prašviesėjimo židinių ar osteolizės atsiradimo. Turimi klinikiniai duomenys padidėjusios gigantinių ląstelių kaulų naviko piktybėjimo rizikos denzumabu gydytiems pacientams nerodo.

Ispėjimai dėl pagalbinių medžiagų

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra sorbitolio. Reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį.

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone ir užpildytame švirkšte yra 0,17 mg polisorbato 20, tai atitinka 0,10 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei Jums nustatyta alergija, pasakykite gydytojui.

Šio vaistinio preparato 120 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Klinikinių tyrimų metu denzumabas buvo skiriamas kartu su standartiniu priešvėžiniu gydymu ir pacientams, anksčiau gydytiems bisfosfonatais. Kliniškai reikšmingų denzumabo koncentracijos kraujo serume ir farmakodinamikos (šlapimo N-telopeptido, koreguoto pagal kreatinina, šNTx/Kr) pakitimų, kartu taikant chemoterapiją ir (arba) hormoninę terapiją ar prieš tai vartojus į veną leidžiamų bisfosfonatų, nenustatyta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

Denzumabo nėščioms moterims ir vaisingoms kontracepcijos priemonių nenaudojančioms moterims vartoti nerekomenduojama. Moterims reikia patarti gydymo denzumabu metu ir mažiausiai 5 mėnesius po gydymo pabaigos nepastoti. Tikėtina, kad bet koks denzumabo poveikis bus stipresnis antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą, nes monokloninių antikūnų pernešimas per placentą didėja tiesine funkcija progresuojant nėštumui ir būna didžiausias trečiajame trimestre.

Žindymas

Ar denozumabo išsiskiria į moters pieną, nežinoma. Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. „Išjungtų pelių“ tyrimai rodo, kad RANKL nebuvimas vaikingumo metu gali trikdyti pieno liaukų brendimą ir bloginti žindymą po atsivedimo (žr. 5.3 skyrių). Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo denozumabu.

Vaisingumas

Duomenų apie denozumabo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio vaisingumui 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

Bendrieji saugumo duomenys yra vienodi visoms patvirtintoms denozumabo indikacijoms.

Po denozumabo suleidimo gauta labai dažnų pranešimų apie hipokalcemiją, dažniausiai pasireiškiančią per pirmąsias dvi savaites. Hipokalcemija gali būti sunki ir simptominė (žr. 4.8 poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Kalcio koncentracijos kraujo serume sumažėjimas paprastai buvo tinkamai kontroliuojamas papildomai skiriant kalcio ir vitamino D. Dažniausia nepageidaujama reakcija vartojant denozumabo yra skeleto ir raumenų skausmas. Denozumabo vartojantiems pacientams dažnai nustatyti žandikaulio osteonekrozės atvejai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Remiantis pasireiškimo dažniu keturių III fazės bei dviejų II fazės klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką, nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip (žr. 1 lentelę): labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje ir organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos pacientams, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs piktybinis kaulus apimantis navikas, dauginė mieloma arba gigantinių ląstelių kaulų navikas

MedDRA organų sistemų klasės	Dažnio kategorija	Nepageidaujamos reakcijos
Gerybiniai, piktybiniai ir nenustatyto tipo navikai (įskaitant cistas ir polipus)	Dažnas	Naujas pirminis piktybinis navikas ¹
Imuninės sistemos sutrikimai	Retas	Padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui ¹
	Retas	Anafilaksinė reakcija ¹
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Hipokalcemija ^{1, 2}
	Dažnas	Hipofosfatemija
	Nedažnas	Hiperkalcemija nutraukus gydymą pacientams, sergantiems gigantinių ląstelių kaulų navikais ³

MedDRA organų sistemų klasės	Dažnio kategorija	Nepageidaujamos reakcijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas
	Dažnas	Danties ištraukimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Pernelyg stiprus prakaitavimas
	Nedažnas	Kerpligės tipo medikamentinis išbėrimas ¹
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Skeleto ir raumenų skausmas ¹
	Dažnas	Žandikaulio osteonekrozė ¹
	Nedažnas	Atipinis šlaunikaulio lūžis ¹
	Dažnis nežinomas	Išorinio ausies kanalo osteonekrozė ^{3,4}

¹ Žr. poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

² Žr. poskyrį „Kitos ypatingos populiacijos“

³ Žr. 4.4 skyrių

⁴ Vaistinių preparatų klasei būdingas poveikis

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipokalcemija

Su skeletu susijusių reiškinių (SSR) profilaktikos klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad hipokalcemija buvo dažnesnė tiriamiesiems, gydytiems denozumabu, palyginti su gydytais zoledrono rūgštimi.

Didžiausias hipokalcemijos dažnis nustatytas III fazės tyrime daugine mieloma sergantiems pacientams. Hipokalcemija pasireiškė 16,9 % denozumabu gydytų pacientų ir 12,4 % zoledrono rūgštimi gydytų pacientų. Kalcio koncentracijos 3 laipsnio sumažėjimas kraujyje nustatytas 1,4 % denozumabu gydytų pacientų ir 0,6 % zoledrono rūgštimi gydytų pacientų. Kalcio koncentracijos 4 laipsnio sumažėjimas kraujyje nustatytas 0,4 % denozumabu gydytų pacientų ir 0,1 % zoledrono rūgštimi gydytų pacientų.

Trijų III fazės aktyviai kontroliuotų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs piktybinis kaulus apimantis navikas, duomenimis, hipokalcemija pasireiškė 9,6 % denozumabu gydytų pacientų ir 5,0 % pacientų, gydytų zoledrono rūgštimi.

Kalcio koncentracijos 3 laipsnio sumažėjimas pasireiškė 2,5 % denozumabu gydytų pacientų ir 1,2 % pacientų, gydytų zoledrono rūgštimi. Kalcio koncentracijos 4 laipsnio sumažėjimas pasireiškė 0,6 % denozumabu gydytų pacientų ir 0,2 % pacientų, gydytų zoledrono rūgštimi (žr. 4.4 skyrių).

Dviejų II fazės vienos grupės pacientų, kuriems buvo diagnozuotas gigantinių ląstelių kaulų navikas, klinikinių tyrimų metu apie hipokalcemiją buvo pranešta 5,7 % pacientų. Nė vienas iš nepageidaujamų atvejų nebuvo laikomas sunkiu.

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie sunkią simptominę hipokalcemiją (įskaitant ir mirtinus atvejus), kai dauguma atvejų pasireiškė per pirmąsias savaites pradėjus gydymą. Sunkios simptominės hipokalcemijos klinikinio pasireiškimo pavyzdžiai yra QT intervalo pailgėjimas, tetanija, traukuliai ir pakitusi psichikos būklė (įskaitant komą) (žr. 4.4 skyrių). Klinikinių tyrimų metu stebėti hipokalcemijos simptomai buvo parestezija arba raumenų sustingimas, trūkčiojimas, spazmai ir mėšlungis.

Žandikaulio osteonekrozė (ŽON)

Klinikinių tyrimų metu ŽON dažnis didėjo ilgėjant ekspozicijai; ŽON taip pat buvo diagnozuota po gydymo denozumabu nutraukimo, dauguma šių atvejų pasireiškė per 5 mėnesius po paskutinės dozės pavartojimo. Į šiuos klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kuriems anksčiau buvo diagnozuota ŽON arba žandikaulio osteomielitas, aktyvi dantų ar žandikaulio liga, dėl kurios būtina atlikti chirurginę burnos operaciją, kurie nebuvo pasveikę po dantų ar burnos chirurginės operacijos arba

kuriems buvo planuojama atlikti invazinę dantų procedūrą.

SSR profilaktikos klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad ŽON buvo dažnesnė tiriamiesiems, gydytiems denozumabu, palyginti su gydytais zoledrono rūgštimi. Didžiausias ŽON dažnis nustatytas III fazės tyrime su daugine mieloma sergančiais pacientams. Šio tyrimo dvigubai koduoto gydymo fazėje ŽON patvirtinta 5,9 % denozumabu gydytų pacientų (ekspozicijos mediana 19,4 mėnesio; diapazonas 1–52) ir 3,2 % zoledrono rūgštimi gydytų pacientų. Pasibaigus šio tyrimo dvigubai koduoto gydymo fazei, patvirtintos ŽON dažnis (koreguotas paciento metams) denozumabo grupėje (ekspozicijos mediana 19,4 mėnesio; diapazonas 1–52) pirmaisiais gydymo metais buvo 2,0/100 paciento metų, antraisiais metais 5,0 ir vėliau – 4,5. Laiko iki ŽON pasireiškimo mediana buvo 18,7 mėnesio (diapazonas 1–44).

Pagrindinio gydymo fazėse trijų III fazės aktyviai kontroliuotų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs piktybinis kaulus apimantis navikas, duomenimis, ŽON buvo diagnozuota 1,8 % denozumabu gydytų pacientų (ekspozicijos mediana 12,0 mėnesių; diapazonas 0,1–40,5) ir 1,3 % pacientų, gydytų zoledrono rūgštimi. Klinikinis šių atvejų apibūdinimas gydymo grupėse buvo panašus. Daugumai tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuota ŽON (81 % abiejose gydymo grupėse), anksčiau buvo ištrauktas dantis, buvo bloga burnos higiena ir (arba) jie naudojo dantų įtaisą. Daugumai tiriamųjų buvo taikoma arba anksčiau taikyta chemoterapija.

Klinikiniai krūties ar prostatos vėžiu sergančių pacientų tyrimai apėmė gydymo denozumabu pratęsimo fazę (bendros ekspozicijos mediana 14,9 mėnesių; diapazonas 0,1–67,2). Gydymo pratęsimo fazės metu ŽON buvo patvirtinta 6,9 % pacientų, sergančių krūties vėžiu ir prostatos vėžiu.

Paciento metams koreguotas ŽON bendras dažnis pirmaisiais gydymo metais buvo 1,1/100 paciento metų, antraisiais metais – 3,7 ir vėliau – 4,6. Laiko iki ŽON pasireiškimo mediana buvo 20,6 mėnesio (diapazonas 4–53).

Neatsitiktinių imčių, retrospektyvinis stebėjimo tyrimas su 2 877 vėžiu sergančiais pacientais, kurie buvo gydomi denozumabu arba zoledrono rūgštimi Švedijoje, Danijoje ir Norvegijoje, parodė, kad mediciniškai patvirtinto ŽON dažnis 5 metų laikotarpiu buvo 5,7 % (95 % PI: 4,4, 7,3; stebėjimo laiko mediana 20 mėnesių [diapazonas 0,2–60]) denozumabo vartojusių pacientų grupėje ir 1,4 % (95 % PI: 0,8, 2,3; stebėjimo laiko mediana 13 mėnesių [diapazonas 0,1–60]) atskiroje zoledrono rūgštį vartojusių pacientų kohortoje. ŽON dažnis penkerių metų laikotarpiu pacientams, kuriems gydymas zoledrono rūgštimi buvo pakeistas gydymu denozumabu, buvo 6,6 % (95 % PI: 4,2, 10,0; stebėjimo laiko mediana 13 mėnesių [diapazonas 0,2–60]).

III fazės tyrimo metu pacientams, kurie sirgo nemetastazavusiu prostatos vėžiu (šiai pacientų populiacijai denozumabas nėra skirtas) ir kurių gydymo ekspozicija buvo ilgesnė, t. y. iki 7 metų, paciento metams koreguotas patvirtintos ŽON dažnis pirmaisiais gydymo metais buvo 1,1/100 paciento metų, antraisiais metais – 3,0 ir vėliau – 7,1.

Atliekant ilgalaikį II fazės, atvirą klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavusiems pacientams buvo gigantinių ląstelių kaulų navikas (6 tyrimas, žr. 5.1 skyrių), ŽON buvo patvirtinta 6,8 % pacientų, įskaitant vieną paauglį (dozių skaičiaus mediana buvo 34; diapazonas 4–116). Tyrimo pabaigoje dalyvavimo tyrime, įskaitant saugumo stebėjimo fazę, trukmės mediana buvo 60,9 mėnesio (diapazonas 0–112,6). Paciento metams koreguotas patvirtintos ŽON dažnis buvo 1,5/100 paciento metų (pirmaisiais gydymo metais buvo 0,2/100 pacientų metų, antraisiais metais – 1,5, trečiaisiais metais – 1,8, ketvirtaisiais metais – 2,1, penktaisiais metais – 1,4, vėliau – 2,2). Laiko iki ŽON pasireiškimo mediana buvo 41 mėnuo (diapazonas 11–96).

Su vaistiniu preparatu susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie denozumabo vartojusiems pacientams pasireiškusias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant retus anafilaksinės reakcijos atvejus.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

Visos klinikinių tyrimų programos metu gauta pranešimų apie denozumabo vartojusiems pacientams pasireiškusius nedažnus atipinių šlaunikaulio lūžių atvejus, ir tokia rizika didėjo ilgėjant gydymo trukmei. Reiškinių nustatyta gydymo metu ir iki 9 mėnesių laikotarpiu po gydymo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Skeleto ir raumenų skausmas

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką denozumabu gydytiems pacientams buvo pranešta apie skeleto ir raumenų skausmą, įskaitant sunkius atvejus. Klinikinių tyrimų metu buvo labai dažnai pranešta apie skeleto ir raumenų skausmą tiek denozumabo, tiek zoledrono rūgšties grupėse. Skeleto ir raumenų skausmas, dėl kurio reikėjo nutraukti tiriamąjį gydymą, pasireiškė nedažnai.

Naujas pirminis piktybinis navikas

Keturių III fazės aktyviai kontroliuotų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs piktybinis kaulus apimantis navikas, pirmosiose dvigubai koduoto gydymo fazėse naujas pirminis piktybinis navikas pasireiškė 54 iš 3691 (1,5 %) denozumabu gydyto paciento (ekspozicijos mediana 13,8 mėnesio; diapazonas: 1,0–51,7) ir 33 iš 3688 (0,9 %) zoledrono rūgštimi gydytų pacientų (ekspozicijos mediana 12,9 mėnesio; diapazonas: 1,0–50,8).

Po vienerių metų denozumabo grupėje kumuliacinis dažnis buvo 1,1 %, o zoledrono rūgšties grupėje – 0,6 %.

Nenustatyta jokio tipinio su gydymu susijusio konkretaus vėžio ar vėžio grupių pobūdžio.

Kerpligės tipo medikamentinis išbėrimas

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie pacientams pasireiškusį kerpligės tipo medikamentinį išbėrimą (pvz., į plokščiąją kerpligę panašias reakcijas).

Vaikų populiacija

Denozumabo poveikis tirtas atviro tyrimo metu; į šį tyrimą buvo įtraukti 28 paaugliai, kurie sirgo gigantinių ląstelių kaulų naviku ir kurių skeletas susiformavęs. Remiantis šiais ribotais duomenimis, nepageidaujamų reiškinių pobūdis buvo panašus į nustatytą suaugusiesiems.

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie kliniškai reikšmingą hiperkalcemiją po gydymo nutraukimo vaikams (žr. 4.4 skyrių).

Kitos ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavusiems pacientams vėžys neprogresavo ir kuriems buvo diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) arba buvo atliekamos dializės, duomenimis, hipokalcemijos atsiradimo rizika buvo didesnė, jei papildomai nebuvo skiriama kalcio. Hipokalcemijos išsivystymo rizika gydymo denozumabu metu didėja didėjant inkstų funkcijos sutrikimo laipsniui. Klinikinio tyrimo metu, nepaisant papildomo kalcio vartojimo, hipokalcemija pasireiškė 19 % pacientų, kuriems vėžys neprogresavo ir kuriems buvo diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), ir 63 % pacientų, kuriems buvo atliekamos dializės. Bendras kliniškai reikšmingos hipokalcemijos dažnis buvo 9 %.

Tuo pat metu padidėjęs prieskydinių liaukų hormonų kiekis taip pat buvo stebėtas denozumabo vartojantiems pacientams, kuriems buvo diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba taikoma dializė. Kalcio koncentracijos stebėseną ir tinkamas kalcio ir vitamino D vartojimas yra ypač svarbu pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų duomenų apie perdozavimą nėra. Klinikiniuose tyrimuose buvo vartotos iki 180 mg denozumabo dozės kas 4 savaites ir 120 mg kas savaitę 3 savaites.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: vaistiniai preparatai kaulų ligoms gydyti – kiti vaistiniai preparatai, veikiantys kaulų struktūrą ir mineralizaciją, ATC kodas: M05BX04

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

Veikimo mechanizmas

RANKL yra transmembraninis arba tirpus baltymas. RANKL yra svarbus osteoklastų (vienintelio tipo ląstelių, nuo kurių priklauso kaulo rezorbcija) formavimuisi, funkcijai ir gyvavimui. RANKL stimuliuojamas osteoklastų suaktyvėjimas yra svarbiausias kaulų irimo veiksnys sergant metastazine kaulų liga ir daugybine mieloma. Denozumabas yra žmogaus monokloninis antikūnas (IgG2), kurio taikinytis yra RANKL, prie kurio jungiasi labai specifiskai ir su dideliu afinitetu, todėl neleidžia pasireikšti RANKL/RANK sąveikai ir mažina osteoklastų kiekį bei slopina jų funkciją, dėl to mažėja kaulų rezorbcija bei vėžio sukelta kaulo destrukcija.

Gigantinių ląstelių kaulų navikams būdinga tai, kad neoplazinės stromos ląstelės ekspresuoja RANK ligandą ir panašios į osteoklastus gigantinės ląstelės ekspresuoja RANK. Pacientų, sergančių gigantinių ląstelių kaulų navikais, organizme denozumabas prisijungia prie RANK ligando ir reikšmingai sumažina ar visai sunaikina į osteoklastus panašias gigantines ląsteles. Todėl sumažėja osteolizė ir proliferuojanti naviko stroma pakeičiama neproliferuojančia, diferencijuota tankia naujo kaulo stroma.

Farmakodinaminis poveikis

II fazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs piktybinis kaulus apimantis navikas, duomenimis, denozumabo dozės suleidimas po oda arba kas 4 savaites (K4S), arba kas 12 savaičių lėmė greitą kaulų rezorbcijos žymenų (šNTx/Kr, kraujo serumo CTx) sumažėjimą: šNTx/Kr sumažėjimo maždaug 80 % (mediana) per 1 savaitę, nepriklausomai nuo anksčiau taikyto gydymo bisfosfonatais arba pradinės šNTx/Kr rodmenis. III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, pacientams, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs piktybinis kaulus apimantis navikas, šNTx/Kr sumažėjimas maždaug 80 % (mediana) išsilaikė 49 gydymo denozumabu (120 mg K4S) savaites.

Imunogeniškumas

Gydymo denozumabu metu gali atsirasti antikūnų. Aiškios koreliacijos tarp antikūnų atsiradimo ir farmakokinetikos, klinikinio atsako ar nepageidaujamų reiškinių nestebėta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems buvo diagnozuotos solidinių navikų metastazės kauluose

Denozumabo 120 mg dozės, suleidžiamos po oda kas 4 savaites, arba 4 mg zoledrono rūgšties dozės (dozę koreguojant sumažėjusios inkstų funkcijos atveju), suleidžiamos į veną kas 4 savaites, veiksmingumas ir saugumas buvo palygintas trijų atsitiktinių imčių dvigubai koduotų aktyviai kontroliuotų tyrimų metu pacientams, kurie anksčiau nevartojo į veną leidžiamų bisfosfonatų ir kuriems buvo diagnozuotas išplitęs piktybinis kaulus apimantis navikas: suaugusiesiems, sergantiems krūties vėžiu (1 tyrimas), kitais solidiniais navikais arba daugine mieloma (2 tyrimas) ir kastracijai atspariu prostatos vėžiu (3 tyrimas). Visų šių aktyviai kontroliuotų klinikinių tyrimų metu saugumas buvo vertintas 5 931 pacientui. Į šiuos tyrimus nebuvo galima įtraukti pacientų, kuriems anksčiau buvo diagnozuota ŽON arba žandikaulio osteomielitas, aktyvi dantų ar žandikaulio liga, dėl kurios būtina atlikti chirurginę burnos operaciją, kurie nebuvo pasveikę po dantų ar burnos chirurginės operacijos arba kuriems buvo planuojama atlikti invazinę dantų procedūrą. Pagrindine ir antrine vertinamosiomis baigtimis buvo vertinamas vieno ar daugiau su skeletu susijusio reiškinio (SSR) atsiradimas. Klinikinių tyrimų, kurie parodė denozumabo pranašumą, lyginant su zoledrono rūgštimi, metu pacientams buvo siūloma dalyvauti atviroje 2 metų trukmės iš anksto numatytoje gydymo denozumabu pratęsimo fazėje. SSR buvo apibūdinami kaip bet kokie patologiniai lūžiai (vertebraliniai ir ne vertebraaliniai), spindulinis kaulų gydymas (įskaitant radioizotopų naudojimą), kaulų chirurginės procedūros arba nugaros smegenų suspaudimas.

Denozumabas mažino SSR ir daugybinių SSR (pirmojo ir vėlesnių) atsiradimo riziką pacientams, kuriems buvo diagnozuotos solidinių navikų metastazės kauluose (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Veiksmingumo rezultatai pacientams, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs piktybinis kaulus apimantis navikas

	Pirmasis tyrimas krūties vėžys		Antrasis tyrimas kiti solidiniai navikai** arba daugybė mieloma		Trečiasis tyrimas prostatos vėžys		Apibendrinti duomenys išplitęs vėžys	
	denozuma bas	zoledro no rūgštis	denozuma bas	zoledro no rūgštis	denozuma bas	zoledro no rūgštis	denozuma bas	zoledro no rūgštis
N	1 026	1 020	886	890	950	951	2 862	2 861
Pirmasis SSR								
Laikotarpio o mediana (mėnesiai)	NP	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Laikotarpio o medianos skirtumas (mėnesiai)	ND		4,2		3,5		8,2	
RS (95 % PI) / SRS (%)	0,82 (0,71, 0,95) / 18		0,84 (0,71, 0,98) / 16		0,82 (0,71, 0,95) / 18		0,83 (0,76, 0,90) / 17	
Neprastes nio poveikio / pranašumo p reikšmė	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Tiriamųjų dalis (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Pirmasis ir vėlesni SSR*								
Vidutinis skaičius / pacientai	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57

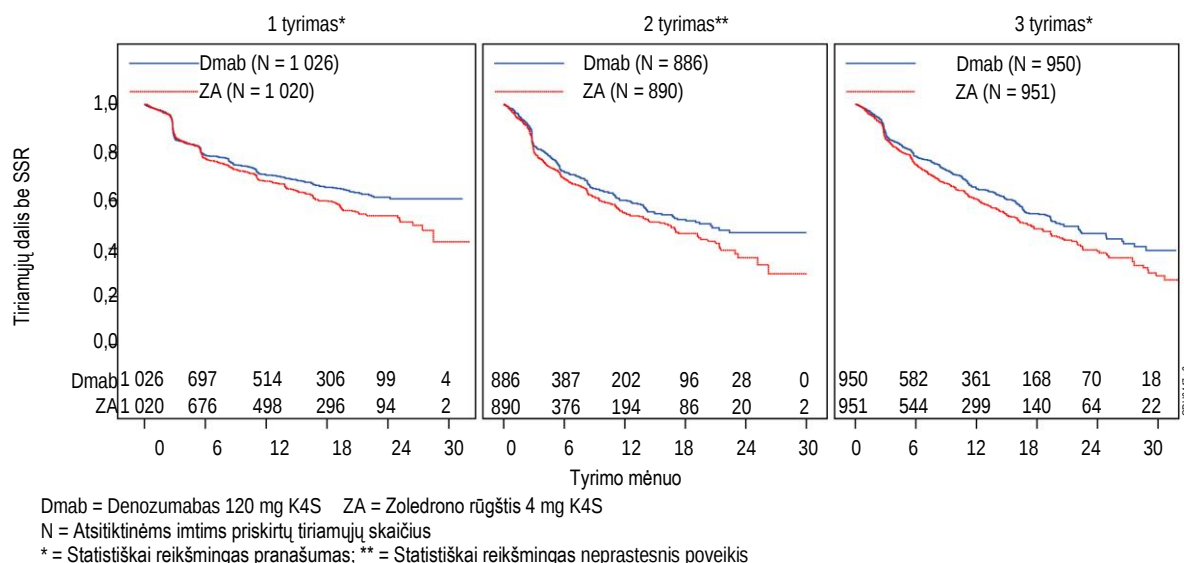
	Pirmasis tyrimas krūties vėžys		Antrasis tyrimas kiti solidiniai navikai** arba daugybinė mieloma		Trečiasis tyrimas prostato vėžys		Apibendrinti duomenys išplitęs vėžys	
	denozuma bas	zoledro no rūgštis	denozuma bas	zoledro no rūgštis	denozuma bas	zoledro no rūgštis	denozuma bas	zoledro no rūgštis
N	1 026	1 020	886	890	950	951	2 862	2 861
Dažnio santykis (95 % PI) / SRS (%)	0,77 (0,66, 0,89) / 23		0,90 (0,77, 1,04) / 10		0,82 (0,71, 0,94) / 18		0,82 (0,75, 0,89) / 18	
Pranašum o p reikšmė	0,0012†		0,1447†		0,0085†		< 0,0001	
SMR per metus	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Pirmasis SSR arba PNHK								
Laikotarpio o mediana (mėnesiai)	NP	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
RS (95 % PI) / SRS (%)	0,82 (0,70, 0,95) / 18		0,83 (0,71, 0,97) / 17		0,83 (0,72, 0,96) / 17		0,83 (0,76, 0,90) / 17	
Pranašum o p reikšmė	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Pirmasis kaulų spindulinio gydymo seansas								
Laikotarpio o mediana (mėnesiai)	NP	NP	NP	NP	NP	28,6	NP	33,2
RS (95 % PI) / SRS (%)	0,74 (0,59, 0,94) / 26		0,78 (0,63, 0,97) / 22		0,78 (0,66, 0,94) / 22		0,77 (0,69, 0,87) / 23	
Pranašum o p reikšmė	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NP = nepasiekta. ND = nėra duomenų; PNHK = su piktybiniu naviku susijusi hiperkalcemija; SMR = sergamumo, susijusio su skeletu, rodmuo (angl. *skeletal morbidity rate*, SMR); RS = rizikos santykis; SRS = santykinės rizikos sumažėjimas [†] Koreguotos p reikšmės, pateiktos pirmajame, antrajame ir trečiajame tyrimuose (pirmojo SSR ir pirmojo bei vėlesnių SSR vertinamosios baigtys);

*Apima visus su skeletu susijusius reiškinius per laikotarpį; skaičiuojami tik tie reiškiniai, kurie pasireiškė praėjus ≥ 21 dienai po ankstesnio reiškinio.

** Įskaitant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį (angl. *non small cell lung cancer*, NSCLC), inkstų ląstelių vėžį, gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžį, smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, šlapimo pūslės vėžį, galvos ir kaklo vėžį, virškinimo trakto / lytinių organų ir šlapimo takų vėžį bei kitus, išskyrus krūties ir prostatos vėžį.

1 paveikslas. Pirmojo SSR atsiradimo tyrimo metu *Kaplan-Meier* laiko kreivės



Ligos progresavimas ir bendrasis išgyvenamumas esant solidinių navikų kaulų metastazėms

Visų trijų tyrimų ir apibendrintos iš anksto numatytos trijų tyrimų rezultatų analizės duomenimis, ligos progresavimas vartojant denozumabą ar zoledrono rūgštį buvo panašus.

1, 2 ir 3 tyrimo metu, pacientų, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs piktybinis kaulus apimantis navikas, bendras išgyvenamumas vartojant denozumabą ar zoledrono rūgštį buvo panašus: pacientų, sergančių krūties vėžiu (rizikos santykis ir 95 % PI buvo 0,95 [0,81, 1,11]), pacientų, sergančių prostatos vėžiu (rizikos santykis ir 95 % PI buvo 1,03 [0,91, 1,17]), pacientų, sergančių kitais solidiniais navikais arba daugybine mieloma (rizikos santykis ir 95 % PI buvo 0,95 [0,83, 1,08]). Antrojo tyrimo (su pacientais, kuriems buvo diagnozuoti kiti solidiniai navikai arba dauginė mieloma) rezultatų *post-hoc* analizės metu buvo vertinamas bendras išgyvenamumas trijų rūšių navikų (pagal tai buvo atliekama stratifikacija) atvejais (t. y. nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio, dauginės mielomos ir kitais atvejais). Bendras išgyvenamumas vartojant denozumabą buvo ilgesnis nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju (rizikos santykis [95 % PI] 0,79 [0,65, 0,95]; n = 702), ilgesnis vartojant zoledrono rūgštį dauginės mielomos atveju (rizikos santykis [95 % PI] 2,26 [1,13, 4,50]; n = 180) ir panašus vartojant denozumabą ar zoledrono rūgštį kitų rūšių navikų atvejais (rizikos santykis [95 % PI] 1,08 [0,90, 1,30]; n = 894). Šiame tyrime neatsižvelgta į prognostinius veiksnius ar priešnavikinį gydymą. Apibendrintos iš anksto numatytos pirmo, antro ir trečio tyrimų rezultatų analizės duomenimis, bendras išgyvenamumas vartojant denozumabą ir zoledrono rūgštį buvo panašus (rizikos santykis ir 95 % PI 0,99 [0,91, 1,07]).

Poveikis skausmui

Laikotarpis, per kurį palengvėjo skausmas (t. y. sumažėjimas ≥ 2 balų, palyginti su pradiniu, remiantis stipriausio skausmo įvertinimu pagal trumpalaikio skausmo įvertinimo trumpąją formą (angl. *Brief Pain Inventory short form*, BPI-SF), vartojant denozumabą ar zoledrono rūgštį kiekviename tyrime ir bendros analizės duomenimis buvo panašus. Apibendrintų rezultatų *post-hoc* analizės duomenimis, laikotarpio, per kurį skausmas pasunkėjo (stipriausias skausmas įvertintas > 4 balais), mediana pacientams, kuriems prieš tyrimą skausmas buvo lengvas arba skausmo nebuvo, vartojant denozumabą buvo ilgesnis, palyginti su zoledrono rūgštimi (198, palyginti su 143 dienomis) (p = 0,0002).

Klinikinis veiksmingumas pacientams, sergantiems daugine mieloma

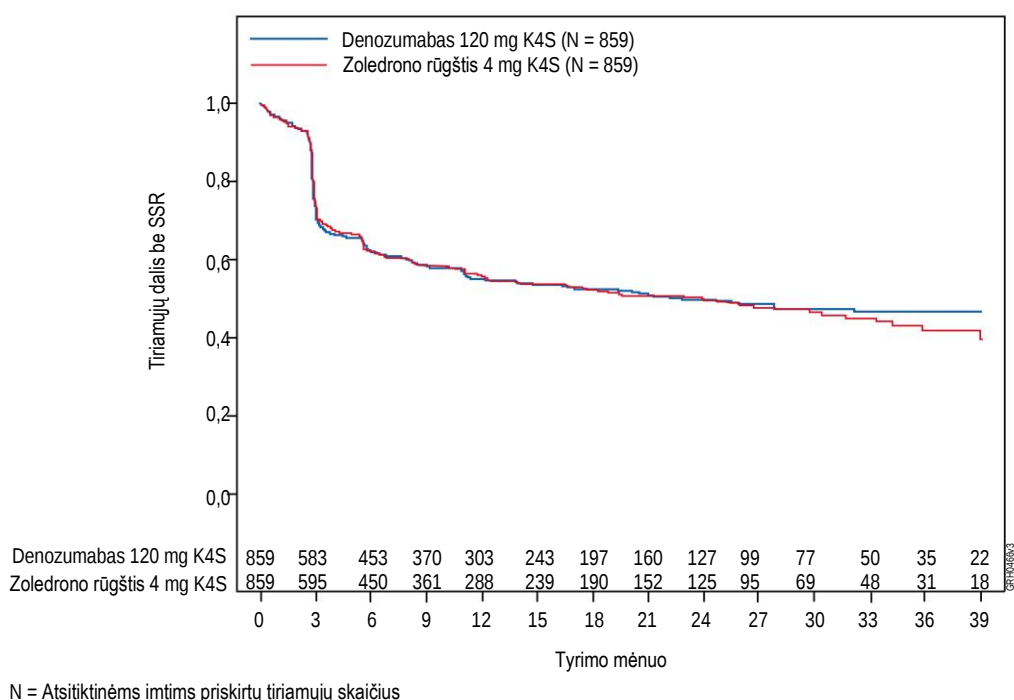
Denozumabas buvo vertintas tarptautinio, atsitiktinių imčių (1:1), dvigubai koduoto, veikliąja medžiaga kontroliuoto tyrimo metu, denozumabą lyginant su zoledrono rūgštimi pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugine mieloma (4 tyrimas).

Šio tyrimo metu, 1 718 daugine mieloma sergančių ir mažiausiai vieną kaulų pakenkimą turinčių pacientų atsitiktiniu būdu buvo priskirti vartoti denozumabą 120 mg po oda kas 4 savaites (K4S) arba 4 mg zoledrono rūgšties į veną kas 4 savaites (dozė koreguota pagal inkstų funkciją). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo ne prastesnio poveikio, palyginti su zoledrono rūgštimi, įrodymas, vertinant laiką iki tyrimo nustatytų pirmųjų su skeletu susijusių reiškinių (SSR) pasireiškimo. Antrinės vertinamosios baigtys buvo pranašumo įrodymas, vertinant laiką iki pirmojo SSR pasireiškimo, laiką iki pirmojo ir vėlesnių SSR pasireiškimo ir bendrą išgyvenamumą. SSR buvo apibūdinami kaip bet kokie patologiniai lūžiai (vertebraliniai ir ne vertebraaliniai), spindulinis kaulų gydymas (įskaitant radioizotopų naudojimą), kaulų chirurginės procedūros, nugaros smegenų suspaudimas.

Abiejose tyrimo grupėse 54,5 % pacientų buvo ketinama atlikti autologinę periferinių kamieninių ląstelių transplantaciją, 95,8 % pacientų mielomos pirmojo pasirinkimo gydymui buvo taikytas/ ketinamas taikyti gydymas naujos kartos vaistinėmis preparatais (naujos kartos vaistiniai preparatai yra bortezomibas, lenalidomidas arba talidomidas) ir 60,7 % pacientų anksčiau buvo pasireiškę SSR. Abiejose tyrimo grupėse pacientų, kurių ligos stadija diagnozės metu pagal ISS buvo I stadijos, II stadijos ir III stadijos, skaičius buvo atitinkamai 32,4 %, 38,2 % ir 29,3 %.

Paskirtų dozių skaičiaus mediana buvo 16 denozumabo dozių ir 15 zoledrono rūgšties dozių. 4 tyrimo veiksmingumo rezultatai pateikti 2 paveiksle ir 3 lentelėje.

2 paveikslas. Pacientų, sergančių naujai diagnozuota daugine mieloma pirmojo SSR atsiradimo tyrimo metu Kaplan-Meier laiko kreivė



3 lentelė. Denosumabo ir zoledrono rūgšties veiksmingumo rezultatai pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugine mieloma

	Denozumabas (N = 859)	Zoledrono rūgštis (N = 859)
Pirmasis SSR		
Pacientų skaičius, kuriems pasireiškė SSR (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Laikotarpio iki SSR mediana (mėnesiai)	22,8 (14,7, NĮ)	23,98 (16,56; 33,31)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,98 (0,85; 1,14)	
Pirmasis ir vėlesni SSR		
Vidutinis reiškinių skaičius pacientui	0,66	0,66
Dažnio santykis (95 % PI)	1,01 (0,89; 1,15)	
Mirtingumo dėl skeleto reiškinių dažnis per metus	0,61	0,62
Pirmasis SSR arba PNHK		
Laikotarpio mediana (mėnesiai)	22,14 (14,26, NĮ)	21,32 (13,86; 29,7)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,98 (0,85; 1,12)	
Pirmasis kaulų spindulinio gydymo seansas		
Rizikos santykis (95 % PI)	0,78 (0,53; 1,14)	
Bendras išgyvenamumas		
Rizikos santykis (95 % PI)	0,90 (0,70; 1,16)	

NĮ = neįvertinama

PNHK = su piktybiniu naviku susijusi hiperkalcemija

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas suaugusiesiems ir paaugliams, kurių skeletas subrendęs ir kuriems diagnozuotas gigantinių ląstelių kaulų navikas

Denozumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tirti dviejuose II fazės atvirose vienos grupės tyrimuose (5 ir 6 tyrimai), kuriuose dalyvavo 554 pacientai, sergantys gigantinių ląstelių kaulų navikais, kurių negalima rezekuoti arba kurių chirurginis gydymas buvo susijęs su dideliu ligotumu. Pacientai vartojo 120 mg denozumabo po oda kas 4 savaites ir įsotinamąją 120 mg dozę 8 ir 15 dienomis. Pacientai, kurie nutraukė denozumabo vartojimą, perėjo į saugumo stebėjimo fazę, kuri truko mažiausiai 60 mėnesių. Pakartotinis gydymas denozumabu saugumo stebėjimo fazės metu buvo leidžiamas tiems pacientams, kuriems iš pradžių buvo pasireiškęs atsakas į denozumabą (pvz., ligos pasikartojimo atveju).

5 tyrime dalyvavo 37 suaugusieji pacientai, kuriems buvo diagnozuotas histologiškai patvirtintas nerezekuotinas arba pasikartojantis gigantinių ląstelių kaulų navikas. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo atsako dažnis; atsakas buvo apibrėžtas kaip arba mažiausiai 90 % gigantinių ląstelių išnykimas nuo pradinio vertinimo (arba visiškas gigantinių ląstelių išnykimas, kai gigantinės ląstelės sudarė < 5 % naviko ląstelių), arba tikslinio pakenkimo neprogresavimas, nustatomas radiologiniais matavimais tais atvejais, kai nėra histopatologinių duomenų. Iš 35 pacientų, įtrauktų į veiksmingumo analizę, 85,7 % (95 % PI: 69,7, 95,2) pasireiškė atsakas į gydymą denozumabu. Visi 20 pacientų (100 %), kuriems buvo atliktas histologinis vertinimas, atitiko atsako kriterijus. Iš likusių 15 pacientų 10 (67 %) radiologiniai vertinimai nerodė jokio pakenkimo progresavimo.

6 tyrime dalyvavo 535 suaugusieji ar paaugliai, kurių skeletas buvo susiformavęs ir kuriems buvo diagnozuotas gigantinių ląstelių kaulų navikas. Iš šių pacientų 28 pacientų amžius buvo 12–17 metų. Pacientai buvo priskirti vienai iš trijų kohortų: į 1-ąją kohortą pateko pacientai, sergantys chirurginiu būdu negydoma liga (pvz., kryžkaulio, stuburo arba dauginiai pakenkimai, įskaitant plaučių metastazes); į 2-ąją kohortą pateko chirurginiu būdu gydoma liga sergantys pacientai, kuriems planuota operacija buvo susijusi su dideliu ligotumu (pvz., sąnario rezekcija, galūnės amputacija arba hemipelvektomija); į 3-iąją kohortą pateko pacientai, kurie anksčiau dalyvavo 5 tyrime ir perėjo į šį tyrimą. Pagrindinis tikslas buvo įvertinti denozumabo saugumo savybes tiriamiesiems, kuriems nustatytas gigantinių ląstelių kaulų navikas. Tyrimo antrinės vertinamosios baigtys buvo laikas iki ligos progresavimo (tyrėjo vertinimu) 1-ojoje kohortoje ir pacientų, kuriems iki 6 mėnesio nebuvo atlikta jokia operacija, dalis 2-ojoje kohortoje.

Galutinės analizės metu 1-ojoje kohortoje liga progresavo 28 iš 260 gydytų pacientų (10,8 %). 2-ojoje kohortoje 219 iš 238 (92,0 %; 95 % PI: 87,8 %, 95,1 %) vertintų pacientų, kurie vartojo denozumabo, iki 6 mėnesio operacija nebuvo atlikta. 2-ojoje grupėje iš 239 tiriamųjų, kuriems tikslinis pakenkimas per pradinį vertinimą arba tyrimo metu buvo ne plaučiuose arba minkštuosiuose audiniuose, tyrimo metu išvengti operacijos pavyko iš viso 82 tiriamiesiems (34,3 %). Paauglių, kurių skeletas subrendęs, veiksmingumo rezultatai apskritai buvo panašūs į nustatytus suaugusiesiems.

Poveikis skausmui

Atliekant galutinę apibendrintą 1-osios ir 2-osios grupių analizę nustatyta, apie kliniškai reikšmingą stipriausio skausmo sumažėjimą (t. y. sumažėjimą ≥ 2 balo nuo pradinio rodmens) pranešta 30,8 % rizikos grupės pacientų (t. y. tų, kurių skausmo balas įvertinimas pradžioje buvo blogiausias – ≥ 2 balo) per 1 gydymo savaitę ir ≥ 50 % – 5 savaitę. Toks skausmo susilpnėjimas išliko per visus paskesnius vertinimus.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti denozumabo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis su skeletu susijusių reiškinų profilaktikos pacientams, kuriems yra kaulų metastazių, ir gigantinių ląstelių kaulų navikų gydymo jaunesnių kaip 12 metų vaikų populiacijos pogrupiui indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

6 tyrimo metu denozumabas buvo tiriamas gigantinių ląstelių kaulų navikais sergančių 28 paauglių (13–17 metų amžiaus ir sveriančių ≥ 45 kg), kurių skeletas jau buvo subrendęs (tai nustatyta mažiausiai pagal 1 subrendusį ilgąjį kaulą, pvz., užsidariusią žastikaulio epifizinę augimo plokštelę), pogrupyje. Vienam tiriamam paaugliui, sirgusiam chirurginiu būdu negydoma liga ($N = 14$), liga pasikartojė per pradinį gydymą. Trylika iš 14 chirurginiu būdu gydoma liga sergančių tiriamųjų, kuriems planuota operacija buvo susijusi su dideliu ligotumu, išvengė operacijos iki 6 mėnesio.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po oda suleisto denozumabo biologinis prieinamumas yra 62 %.

Biotransformacija

Denozumabas yra sudarytas tik iš aminorūgščių ir angliavandenių kaip ir natūralus imunoglobulinas, todėl nemanoma, kad jis būtų eliminuojamas hepatinio metabolizmo būdu. Manoma, kad jis metabolizuojamas ir eliminuojamas kaip imunoglobulinas, skylant į mažus peptidus ir atskiras aminorūgštis.

Eliminacija

Pacientams, kurie serga išplitusiu vėžiu ir kuriems kas 4 savaites buvo leidžiamos kartotinės 120 mg vaistinio preparato dozės, buvo stebėtas denozumabo koncentracijos kraujo serume padidėjimas maždaug dviem kartais, o pusiausvyrinė apykaita buvo pasiekta 6-ą mėnesį (tai atitinka nuo laiko nepriklausomą farmakokinetiką). Daugine mieloma sergantiems pacientams, kuriems kas 4 savaites buvo leidžiamos 120 mg dozės, mažiausios koncentracijos mediana tarp 6 ir 12 mėnesio svyravo mažiau kaip 8 %. Pacientams, kurie sirgo gigantinių ląstelių kaulų navikais ir kuriems kas 4 savaites buvo leidžiamos 120 mg dozės bei 8 ir 15 dienomis – įsotinamoji dozė, pusiausvyrinė apykaita buvo pasiekta per pirmąjį gydymo mėnesį. Mažiausios koncentracijos mediana tarp 9 ir 49 savaitės svyravo mažiau kaip 9 %. Vidutinis pusinės eliminacijos laikas iš pacientų, nutraukusių 120 mg vaistinio preparato dozės kas 4 savaites vartojimą, organizmo buvo 28 dienos (nuo 14 iki 55 dienų).

Populiacinės farmakokinetikos analizė neparodė kliniškai reikšmingų denozumabo sisteminės ekspozicijos nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai pokyčių, susijusių su amžiumi (nuo 18 iki 87 metų), rase / etnine kilmė (buvo tirti juodaodžiai, lotynų amerikiečiai, azijiečiai ir baltaodžiai), lytimi, solidinio naviko rūšimi ar sirgimu daugine mieloma. Kūno svorio didėjimas buvo susijęs su sisteminės ekspozicijos mažėjimu ir atvirkščiai. Pokyčiai nebuvo laikomi kliniškai reikšmingais, nes farmakodinaminis poveikis pagal kaulų apykaitos žymenis buvo pastovus plačiose kūno svorio ribose.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Denozumabui būdinga netiesinė farmakokinetika plačiose dozių ribose, bet vartojant 60 mg (arba 1 mg/kg) ar didesnes dozes ekspozicija didėja maždaug proporcingai dozei. Tikėtina, kad farmakokinetika yra netiesinė dėl nuo taikinio priklausomo eliminacijos būdo įsotinamumo esant mažai koncentracijai.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Denozumabo tyrimų (60 mg, $n = 55$ ir 120 mg, $n = 32$), kuriuose dalyvavo išplitusiu vėžiu nesergantys pacientai ir kuriems buvo įvairaus sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant pacientus, kuriems atliekamos dializės, duomenimis, inkstų funkcijos sutrikimo sunkumas neturėjo įtakos denozumabo farmakokinetikai. Todėl pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Vartojant denozumabą, inkstų funkcijos stebėti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Specifinių tyrimų su pacientais, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Apskritai monokloniniai antikūnai nėra eliminuojami metabolizmo kepenyse būdu. Kepenų funkcijos sutrikimo poveikis denozumabo farmakokinetikai nėra tikėtinas.

Senyvi pacientai

Apskritai saugumo ir veiksmingumo skirtumų senyviems ir jaunesniems pacientams nepastebėta. Kontroliuoti klinikiniai denozumabo tyrimai, kuriuose dalyvavo vyresni kaip 65 metų pacientai, kuriems buvo diagnozuoti išplitę kaulus apimantys piktybiniai navikai, parodė, kad veiksmingumas ir saugumas senyviems ir jaunesniems pacientams yra panašus. Senyviems pacientams dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Paaugliams, kurių skeletas subrendęs (12–17 metų amžiaus) ir kurie sirgo gigantinių ląstelių kaulų naviku ir vartojo 120 mg kas 4 savaites bei įsotinamąją dozę 8 bei 15 dienomis, ir suaugusiesiems gigantinių ląstelių kaulų naviku sergantiems pacientams denozumabo farmakokinetika buvo panaši.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Biologinis denozumabo aktyvumas gyvūnų organizme yra būdingas ne žmogaus primatams, todėl, įvertinant denozumabo farmakodinamines savybes graužikų modeliuose, buvo naudotos genetiškai modifikuotos („išjungtos“) pelės arba naudoti kiti biologiniai RANK/RANKL inhibitoriai, pavyzdžiui, OPG-Fc arba RANK-Fc.

Tyrimų su žmogaus krūties vėžio su teigiamais arba neigiamais estrogenų receptoriais, prostatos vėžio ir nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio metastazių kauluose pelių modeliais duomenimis, OPG-Fc mažino osteolizinę, osteoblastinę ir osteolizinę / osteoblastinę pažeidą, lėtino naujų metastazių kauluose susiformavimą ir mažino skeleto naviko augimą. Šiuose modeliuose OPG-Fc vartojant kartu su hormonų terapija (tamoksifenu) arba chemoterapija (docetakseliu) pasireiškė adityvus skeleto naviko augimo slopinimas atitinkamai krūties ir prostatos ar plaučių vėžio atvejais. Pieno liaukos naviko sužadinimo pelėms modeliuose RANK-Fc mažino hormono sukeltą pieno liaukos epitelio proliferaciją ir lėtino naviko formavimąsi.

Įprastiniai tyrimai denozumabo genotoksiniam poveikiui nustatyti nebuvo atlikti, nes tokie tyrimai nėra aktualūs šiai molekulei. Vis dėlto, atsižvelgiant į denozumabo savybes, nesitikima, kad jis sukeltų kokį nors genotksinį poveikį.

Galimas denozumabo kancerogeninis poveikis ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais neįvertintas.

Vienkartinės ir kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su *cynomolgus* beždžionėmis duomenimis, denozumabo dozės, kurias vartojant sisteminė ekspozicija buvo nuo 2,7 iki 15 kartų didesnė už atsirandančią rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus organizme, neturėjo įtakos kardiovaskulinei fiziologijai, patinų ir patelių vislumui bei nesukėlė specifinio toksinio poveikio tiksliniams organams.

Atliekant tyrimą su *cynomolgus* beždžionėmis, kurioms pirmąjį nėštumo trimestrą atitinkantį laikotarpį buvo skiriama denozumabo, nustatyta, kad denozumabo dozės, kurias vartojant sisteminė ekspozicija buvo 9 kartus didesnė už atsirandančią rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus organizme, nesukėlė toksinio poveikio patelei arba kenksmingo poveikio vaisiui per laikotarpį, kuris atitinka pirmąjį nėštumo trimestrą, nors vaisiaus limfmazgiai nebuvo tirti.

Kito tyrimo su *cynomolgus* beždžionėmis, kurioms vaikingumo laikotarpiu buvo skirtos denozumabo dozės, kai sisteminė ekspozicija buvo 12 kartų didesnė nei būna skiriant gydomąją dozę žmonėms, metu nustatytas didesnis negyvagimių ir gaišimo po atsivedimo dažnis; nenormalus kaulų augimas, dėl kurio sumažėjo kaulų tvirtumas, sulėtėjusi hematopoezė ir dantų netinkamas išsidėstymas; periferinių

limfmazgių nebuvimas, sulėtėjęs jauniklio augimas. Lygis, iki kurio nepasireiškia nepageidaujamas poveikis (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) reprodukcinei sistemai nenustatytas. Po atsivedimo praėjus 6 mėnesiams, su kaulais susiję pakitimai atsistatė ir poveikio dantų dygimui nebuvo. Vis dėlto vienam gyvūnui išliko poveikis limfmazgiams ir dantų netinkamas išsidėstymas bei stebėta daugelio audinių mažo ir vidutinio laipsnio mineralizacija (ryšys su vaistiniu preparatu neaiškus). Negauta įrodymų apie žalingą poveikį patelei prieš atsivedimą; atsivedimo metu nepageidaujamas poveikis patelei stebėtas nedažnai. Patelių pieno liaukos išsivystymas buvo normalus.

Ikiklinikinių kaulo kokybės tyrimų su beždžionėmis, kurioms ilgai skirtas denozumabas, duomenimis, kaulų apykaitos sulėtėjimas buvo susijęs su kaulo stiprumo padidėjimu ir normalia kaulo histologija.

Tyrimo su pelių patiniais, kurie buvo genetiškai modifikuoti taip, kad turėtų huRANKL raišką („įjungtos“ pelės), ir patyrė transkortikalinį kaulo lūžį, duomenimis, denozumabas lėtino kremzlės pasišalinimą ir lūžio rumbo restruktūrizaciją, palyginti su kontrolinės grupės gyvūnais, bet nepalankaus poveikio biomechaniniam tvirtumui nebuvo.

Ikiklinikiniuose tyrimuose „išjungtom“ pelėms, kurios neturėjo RANK arba RANKL, nepasireiškė laktacija dėl pieno liaukos brendimo (skiltinių-alveolinių liaukų vystymosi vaikingumo metu) slopinimo ir sutriko limfmazgių formavimasis. Atsivestų „išjungtų“ (RANK/RANKL neturinčių) pelių jauniklių kūno svoris buvo mažesnis, sulėtėjo kaulų augimas, pakito augimo plokštelės ir neprasikalė dantys. Kaulų augimo sulėtėjimas, augimo plokštelių pokyčiai ir dantų prasikalimo sutrikimas tyrimų metu buvo pastebėti ir atsivestiems žiurkių, kurios buvo skirti RANKL inhibitoriai, jaunikliams ir šie pokyčiai iš dalies buvo grįžtami nutraukus RANKL inhibitoriaus skyrimą. Nenormalios augimo plokštelės nustatytos ir primatų paaugliams skiriant denozumabo dozes (10 ir 50 mg/kg dozės), kai sisteminė ekspozicija buvo nuo 2,7 iki 15 kartų didesnė už atsirandančią rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus organizme. Todėl gydymas denozumabu gali sutrikdyti vaikų su atviromis augimo plokštelėmis kaulų augimą ir slopinti dantų prasikalimą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Acto rūgštis
Natrio acetatas trihidratas
Sorbitolis (E420)
Polisorbatas 20 (E423)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Išimtas iš šaldytuvo užpildytas švirkštas ar flakonas gali būti laikomi ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje vieną kartą ne ilgiau kaip 30 dienų. Užpildytą švirkštą ar flakoną reikia apsaugoti nuo šviesos ir, jei nesuvartojama 30 dienų laikotarpiu, išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Flakoną arba užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Bomyntra 120 mg injekcinis tirpalas flakone

1,7 ml tirpalo vienkartiniam flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (elastomerinis, padengtas fluoropolimeru) ir aliuminio uždoriu bei nuplėšiamu dangteliu.

1, 3 arba 4 flakonų pakuotės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Bomyntra 120 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1,7 ml tirpalo vienkartiniam užpildytame švirkšte, pagamintame iš I tipo stiklo, su 27 dydžio nerūdijančio plieno adata. Užpildytas švirkštas turi stūmoklio kamštį (elastomerinis, padengtas fluoropolimeru) ir standų adatos gaubtą. Užpildytas švirkštas yra su pasyvia saugumo apsauga.

1, 3 arba 4 užpildytų švirkštų pakuotės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

- Prieš vartojimą Bomyntra tirpalą būtina apžiūrėti. Tirpale neturi būti matoma dalelių. Jeigu tirpalas yra drumstas arba pakitusios spalvos, jo leisti negalima.
- Negalima kratyti.
- Kad būtų išvengta nemalonaus pojūčio injekcijos vietoje, prieš injekciją flakonui arba užpildytam švirkštui reikia leisti pasiekti kambario (ne aukštesnę kaip 25 °C) temperatūrą ir vaistinį preparatą suleisti lėtai.
- Reikia suleisti visą flakono arba užpildyto švirkšto turinį.
- Jei naudojamas denozumabo flakonas, injekcijai rekomenduojama 27 dydžio adata.
- Pakartotinai pradurti flakono kamščio negalima.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg von der Hoehe
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1953/01
EU/1/25/1953/02
EU/1/25/1953/03
EU/1/25/1953/04
EU/1/25/1953/05
EU/1/25/1953/06

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS 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 GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

WuXi Biologics Co., Ltd
108 Meiliang Road, Mashan, Binhu District
Wuxi, Jiangsu 214092
Kinija

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austrija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

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 numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI 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 įdiegta paciento primenamoji kortelė dėl žandikaulio osteonekrozės.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ – FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bomyntra 120 mg injekcinis tirpalas flakone
denosumabum

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

1 flakone 1,7 ml tirpalo yra 120 mg denozumabo (70 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Acidum aceticum, Natrii acetat trihydricus, Sorbitolum (E420), Polysorbatum 20 (E432), Aqua ad iniectabile.

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 vienkartinis flakonas

3 vienkartiniai flakonai

4 vienkartiniai flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.

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 (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d. Hoehe
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1953/01 1 vienkartinis flakonas
EU/1/25/1953/02 3 vienkartiniai flakonai
EU/1/25/1953/03 4 vienkartiniai flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

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

Bomyntra 120 mg injekcija
denosumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

120 mg/1,7 ml (70 mg/ml)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bomyntra 120 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
denosumabum

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

1 užpildytame švirkšte 1,7 ml tirpalo yra 120 mg denozumabo (70 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Acidum aceticum, Natrii acetat trihydricus, Sorbitolum (E420), Polysorbatum 20 (E432), Aqua ad iniectabile.

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Užpildytas švirkštas su automatine adatos apsauga.

1 vienkartinis užpildytas švirkštas

3 vienkartiniai užpildyti švirkštai

4 vienkartiniai užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

Negalima kratyti.

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 (2 °C – 8 °C).

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d. Hoehe
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1953/04 1 vienkartinis užpildytas švirkštas
EU/1/25/1953/05 3 vienkartiniai užpildyti švirkštai
EU/1/25/1953/06 4 vienkartiniai užpildyti švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Bomyntra

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

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

Bomyntra 120 mg injekcija
denosumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

120 mg/1,7 ml (70 mg/ml)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Bomyntra 120 mg injekcinis tirpalas flakone denozumabas (*denosumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią 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, vaistininką arba slaugytoją.
- 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, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Jūsų gydytojas duos Jums paciento priminimo kortelę, kurioje yra svarbios saugumo informacijos, kurią turite žinoti prieš pradėdami gydymą ir gydymo Bomyntra metu.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Bomyntra ir kam jis vartojamas

Bomyntra sudėtyje yra denozumabo – baltymo (monokloninio antikūno), lėtinančio kaulo irimą, kurį sukelia vėžio plitimas į kaulus (kaulų metastazės) arba gigantiški ląstelių kaulo navikas.

Bomyntra vartojamas suaugusių išplitusiu vėžiu sergančių pacientų sunkių komplikacijų, kurias sukelia kaulų metastazės (pvz., lūžiai, spaudimas į nugaros smegenis ar spindulinio bei chirurginio gydymo poreikis), profilaktikai.

Bomyntra taip pat vartojamas gigantiški ląstelių kaulo navikui, kuriam gydyti negalima taikyti chirurginio metodo arba kai chirurginis metodas nėra geriausias variantas, suaugusiesiems ir paaugliams, kurių kaulai jau nebeauga, gydyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Bomyntra

Bomyntra vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija denozumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra mažas kalcio kiekis kraujyje ir tokia būklė nebuvo gydyta;
- jeigu yra neužgijusių žaizdų po odontologinių arba burnos operacijų.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Bomyntra.

Papildomas kalcio ir vitamino D vartojimas

Kol esate gydomi Bomynta, turite vartoti kalcio ir vitamino D papildų, nebent kalcio kiekis kraujyje yra didelis. Gydytojas tai aptars su Jumis. Jei kalcio kiekis kraujyje yra mažas, gydytojas, prieš pradėdamas gydymą Bomynta, gali nuspręsti skirti kalcio papildų.

Mažas kalcio kiekis kraujyje

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei gydymo Bomynta metu atsiranda raumenų spazmai, trūkčiojimai ar mėšlungis ir (arba) tirpimas ar dilgčiojimas rankų ar kojų pirštuose arba aplink burną ir (arba) traukuliai, minčių susipainiojimas ar sąmonės netekimas. Gali būti, kad kraujyje yra mažas kalcio kiekis.

Inkstų sutrikimas

Pasakykite gydytojui, jei yra ar buvo sunkių inkstų sutrikimų, inkstų nepakankamumas arba jei turite gydytis dializėmis. Dėl to gali būti sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje, ypač jei nevartojate kalcio papildų.

Burnos, dantų ir žandikaulio problemos

Pranešta apie šalutinio poveikio, vadinamo žandikaulio osteonekroze (žandikaulio pažaida) atvejus pacientams, kuriems dėl vėžio sukeltos būklės yra atliekamos Bomynta injekcijos. Žandikaulio osteonekrozė gali pasireikšti ir baigus gydymą.

Svarbu stengtis išvengti žandikaulio osteonekrozės išsivystymo, nes ši būklė gali būti skausminga ir sunkiai gydoma. Siekiant sumažinti žandikaulio osteonekrozės išsivystymo riziką, turite imtis tam tikrų atsargumo priemonių.

- Prieš pradėdami gydymą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui (sveikatos priežiūros specialistui), jeigu turite burnos ar dantų problemų. Jeigu yra neužgijusių burnos žaizdų po odontologinių procedūrų arba burnos operacijų, gydytojas gydymo pradžią turės atidėti. Gydytojas gali rekomenduoti pasitikrinti dantis prieš pradedant gydymą Bomynta.
- Gydymo metu turite palaikyti gerą burnos higieną ir reguliariai tikrintis dantis. Jei nešiojate dantų protezus, įsitikinkite, kad jie Jums gerai tinka.
- Jeigu gydomi dantys ar bus atliekama dantų operacija (pvz., danties traukimas), informuokite gydytoją apie dantų gydymą ir pasakykite odontologui, kad vartojate Bomynta.
- Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir odontologą, jei atsiranda bet kokių burnos ar dantų problemų, tokių kaip dantų laisvėjimas, skausmas, patinimas, negyjančios žaizdos ar išskyros, nes tai gali būti žandikaulio osteonekrozės požymiai.

Pacientams, kuriems taikoma chemoterapija ir (arba) spindulinis gydymas, kurie vartoja steroidus arba angiogenezę slopinančių vaistų (skirtus vėžiui gydyti), kuriems atliekamos dantų chirurginės procedūros, kurie neatlieka įprastinės dantų priežiūros, serga dantenų ligomis ar rūko, žandikaulio osteonekrozės rizika yra didesnė.

Neįprasti šlaunikaulio lūžiai

Kai kurie žmonės gydymo Bomynta metu patyrė neįprastų šlaunikaulio lūžių. Jeigu gydymo metu pajutote naują ar neįprastą skausmą šlaunies, klubo ar kirkšnies srityje, kreipkitės į gydytoją.

Didelis kalcio kiekis kraujyje nutraukus gydymą Bomynta

Kai kuriems gigantiųjų ląstelių kaulo navikais sergantiems pacientams nutraukus gydymą, praėjus nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių, nustatytas didelis kalcio kiekis kraujyje. Gydytojas stebės, ar nutraukus Bomynta skyrimą Jums nepasireiškia didelio kalcio kiekio požymių ir simptomų.

Vaikams ir paaugliams

Bomynta nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, išskyrus paauglius, kuriems yra gigantiųjų ląstelių kaulų navikas ir kurių kaulai nustojo augti. Bomynta vartojimas vaikams ir paaugliams, sergantiems kitomis vėžio, kuris išplito į kaulus, formomis netirtas.

Kiti vaistai ir Bomynta

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jei esate gydomi:

- kitu vaistu, kurio sudėtyje yra denozumabo;
- bisfosfonatu.

Bomynta negalima vartoti kartu su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra denozumabo arba bisfosfonato.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Bomynta tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, svarbu apie tai pasakyti gydytojui. Jei esate nėščia, Bomynta vartoti nerekomenduojama. Vartojant Bomynta ir mažiausiai 5 mėnesius po gydymo Bomynta nutraukimo vaisingos moterys turi naudoti patikimus kontracepcijos metodus.

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

Ar Bomynta išsiskiria į moters pieną, nežinoma. Jei žindote ar planuojate žindyti, svarbu apie tai pasakyti gydytojui. Gydytojas, įvertinęs žindymo naudą kūdikiui ir Bomynta naudą motinai, padės nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar Bomynta vartojimą.

Jei žindote Bomynta vartojimo metu, pasakykite gydytojui. Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Bomynta gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Bomynta sudėtyje yra sorbitolio

Kiekviename šio vaisto flakone yra 78 mg sorbitolio.

Bomynta sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 120 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Bomynta sudėtyje yra polisorbato 20

Kiekviename šio vaisto flakone yra 0,17 mg polisorbato 20, tai atitinka 0,10 mg/ml. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei Jums nustatyta alergija, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Bomynta

Bomynta suleidimo instrukcijos pateiktos šio lapelio pabaigoje esančiame skyriuje.

Rekomenduojama Bomynta dozė yra 120 mg, ji leidžiama po oda (į poodį) kaip viena injekcija kartą kas 4 savaites. Bomynta bus suleistas į šlaunį, pilvą ar žastą. Jei esate gydomi nuo gigantinių ląstelių kaulų naviko, praėjus 1 savaitei ir 2 savaitėms po pirmosios dozės suleidimo, bus paskirta papildoma dozė.

Negalima kratyti.

Gydymo Bomynta metu turite vartoti kalcio ir vitamino D papildų, nebent Jūsų kraujyje yra per daug kalcio. Gydytojas aptars tai su Jumis.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Nedelsdami praneškite gydytojui, jei vartojant Bomyntą pasireiškia bet kuris iš šių simptomų:

- raumenų spazmai, drebulys, mėšlungis, tirpimas ar dilgčiojimas rankų ar kojų pirštuose arba aplink burną ir (arba) traukuliai, minčių susipainiojimas ar sąmonės netekimas. Tai gali būti mažo kalcio kiekio kraujyje požymiai. Mažas kalcio kiekis kraujyje taip pat gali sukelti širdies ritmo pokyčius, vadinamus QT intervalo pailgėjimu, kuris yra matomas elektrokardiogramoje (EKG).

Nedelsdami praneškite gydytojui ir odontologui, jei vartojant Bomyntą arba nutraukus jo vartojimą atsiranda bet kuris iš šių simptomų:

- išliekantis burnos ir (arba) žandikaulio skausmas ir (arba) burnos ar žandikaulio patinimas ar negyjančios žaizdos, išskyros, žandikaulio tirpimas ar sunkumo jausmas žandikaulyje, dantų laisvumas, nes tai gali būti žandikaulio pažaidos (osteonekrozės) požymiai.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kaulų, sąnarių ir (arba) raumenų skausmas, kuris kartais yra stiprus;
- dusulys;
- viduriavimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- mažas fosfatų kiekis kraujyje (hipofosfatemija);
- danties iškritimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- išplitusiu vėžiu sergantiems pacientams: kitos formos vėžio vystymasis.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- didelis kalcio kiekis kraujyje (hiperkalcemija) nutraukus gydymą pacientams, sergantiems gigantinių ląstelių kaulo navikais;
- naujas ar neįprastas skausmas šlaunies, klubo ar kirkšnies srityje (tai gali būti ankstyvas galimo šlaunikaulio lūžio požymis);
- odos išbėrimas arba opos burnoje (kerpligės tipo medikamentinis išbėrimas).

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- alerginės reakcijos (pvz., švokštimas ar pasunkėjęs kvėpavimas; veido, lūpų, liežuvio, gerklės ar kitų kūno dalių patinimas, odos išbėrimas, niežėjimas ar dilgėlinė). Retais atvejais alerginės reakcijos gali būti sunkios.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių 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, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Bomyntą

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.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Prieš injekciją flakoną galima palaikyti ne šaldytuve, kad jis pasiektų kambario (ne aukštesnę kaip 25 °C) temperatūrą. Tokiu atveju injekcija bus mažiau nemaloni. Flakonui pasiekus kambario (ne aukštesnę kaip 25 °C) temperatūrą, jį būtina sunaudoti per 30 dienų.

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

Bomyntra sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra denozumabas. Kiekviename flakone 1,7 ml tirpalo yra 120 mg denozumabo (atitinka 70 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra acto rūgštis, natrio acetatas trihidratas, sorbitolis (E420), polisorbato 20 (E432) ir injekcinis vanduo.

Bomyntra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Bomyntra yra injekcinis tirpalas.

Bomyntra yra skaidrus, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas, kuriame nėra matomų dalelių.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas, trys arba keturi vienkartiniai užpildyti švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d. Hoehe
Vokietija

Gamintojas

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austrija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

- Prieš vartojimą Bomyntra tirpalą būtina apžiūrėti. Tirpale neturi būti matoma dalelių. Jeigu tirpalas yra drumstas arba pakitusios spalvos, jo leisti negalima.
- Negalima kratyti.
- Kad būtų išvengta nemalonaus pojūčio injekcijos vietoje, prieš injekciją flakonui reikia leisti

- pasiekti kambario (ne aukštesnę kaip 25 °C) temperatūrą ir vaistinį preparatą suleisti lėtai.
- Reikia suleisti visą flakono turinį.
 - Denozumabo injekcijai rekomenduojama 27 dydžio adata.
 - Pakartotinai pradurti flakono kamščio negalima.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Bomyntra 120 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte denosumabas (*denosumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią 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, vaistininką arba slaugytoją.
- 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, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Jūsų gydytojas duos Jums paciento priminimo kortelę, kurioje yra svarbios saugumo informacijos, kurią turite žinoti prieš pradėdami gydymą ir gydymo Bomyntra metu.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Bomyntra ir kam jis vartojamas

Bomyntra sudėtyje yra denosumabo – baltymo (monokloninio antikūno), lėtinančio kaulo irimą, kurį sukelia vėžio plitimas į kaulus (kaulų metastazės) arba gigantinųjų ląstelių kaulo navikas.

Bomyntra vartojamas suaugusių išplitusiu vėžiu sergančių pacientų sunkių komplikacijų, kurias sukelia kaulų metastazės (pvz., lūžiai, spaudimas į nugaros smegenis ar spindulinio bei chirurginio gydymo poreikis), profilaktikai.

Bomyntra taip pat vartojamas gigantinųjų ląstelių kaulo navikui, kuriam gydyti negalima taikyti chirurginio metodo arba kai chirurginis metodas nėra geriausias variantas, suaugusiesiems ir paaugliams, kurių kaulai jau nebeauga, gydyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Bomyntra

Bomyntra vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija denosumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra mažas kalcio kiekis kraujyje ir tokia būklė nebuvo gydyta;
- jeigu yra neužgijusių žaizdų po odontologinių arba burnos operacijų.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Bomyntra.

Papildomas kalcio ir vitamino D vartojimas

Kol esate gydomi Bomynta, turite vartoti kalcio ir vitamino D papildų, nebent kalcio kiekis kraujyje yra didelis. Gydytojas tai aptars su Jumis. Jei kalcio kiekis kraujyje yra mažas, gydytojas, prieš pradėdamas gydymą Bomynta, gali nuspręsti skirti kalcio papildų.

Mažas kalcio kiekis kraujyje

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei gydymo Bomynta metu atsiranda raumenų spazmai, trūkčiojimai ar mėšlungis ir (arba) tirpimas ar dilgčiojimas rankų ar kojų pirštuose arba aplink burną ir (arba) traukuliai, minčių susipainiojimas ar sąmonės netekimas. Gali būti, kad kraujyje yra mažas kalcio kiekis.

Inkstų sutrikimas

Pasakykite gydytojui, jei yra ar buvo sunkių inkstų sutrikimų, inkstų nepakankamumas arba jei turite gydytis dializėmis. Dėl to gali būti sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje, ypač jei nevartojate kalcio papildų.

Burnos, dantų ir žandikaulio problemos

Pranešta apie šalutinio poveikio, vadinamo žandikaulio osteonekroze (žandikaulio pažaida) atvejus pacientams, kuriems dėl vėžio sukeltos būklės yra atliekamos Bomynta injekcijos. Žandikaulio osteonekrozė gali pasireikšti ir baigus gydymą.

Svarbu stengtis išvengti žandikaulio osteonekrozės išsivystymo, nes ši būklė gali būti skausminga ir sunkiai gydoma. Siekiant sumažinti žandikaulio osteonekrozės išsivystymo riziką, turite imtis tam tikrų atsargumo priemonių.

- Prieš pradėdami gydymą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui (sveikatos priežiūros specialistui), jeigu turite burnos ar dantų problemų. Jeigu yra neužgijusių burnos žaizdų po odontologinių procedūrų arba burnos operacijų, gydytojas gydymo pradžią turės atidėti. Gydytojas gali rekomenduoti pasitikrinti dantis prieš pradedant gydymą Bomynta.
- Gydymo metu turite palaikyti gerą burnos higieną ir reguliariai tikrintis dantis. Jei nešiojate dantų protezus, įsitikinkite, kad jie Jums gerai tinka.
- Jeigu gydomi dantys ar bus atliekama dantų operacija (pvz., danties traukimas), informuokite gydytoją apie dantų gydymą ir pasakykite odontologui, kad vartojate Bomynta.
- Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir odontologą, jei atsiranda bet kokių burnos ar dantų problemų, tokių kaip dantų laisvėjimas, skausmas, patinimas, negyjančios žaizdos ar išskyros, nes tai gali būti žandikaulio osteonekrozės požymiai.

Pacientams, kuriems taikoma chemoterapija ir (arba) spindulinis gydymas, kurie vartoja steroidus arba angiogenezę slopinančių vaistų (skirtus vėžiui gydyti), kuriems atliekamos dantų chirurginės procedūros, kurie neatlieka įprastinės dantų priežiūros, serga dantenų ligomis ar rūko, žandikaulio osteonekrozės rizika yra didesnė.

Neįprasti šlaunikaulio lūžiai

Kai kurie žmonės gydymo Bomynta metu patyrė neįprastų šlaunikaulio lūžių. Jeigu gydymo metu pajutote naują ar neįprastą skausmą šlaunies, klubo ar kirkšnies srityje, kreipkitės į gydytoją.

Didelis kalcio kiekis kraujyje nutraukus gydymą Bomynta

Kai kuriems gigantiųjų ląstelių kaulo navikais sergantiems pacientams nutraukus gydymą, praėjus nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių, nustatytas didelis kalcio kiekis kraujyje. Gydytojas stebės, ar nutraukus Bomynta skyrimą Jums nepasireiškia didelio kalcio kiekio požymių ir simptomų.

Vaikams ir paaugliams

Bomynta nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, išskyrus paauglius, kuriems yra gigantiųjų ląstelių kaulų navikas ir kurių kaulai nustojo augti. Bomynta vartojimas vaikams ir paaugliams, sergantiems kitomis vėžio, kuris išplito į kaulus, formomis netirtas.

Kiti vaistai ir Bomynta

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jei esate gydomi:

- kitu vaistu, kurio sudėtyje yra denozumabo;
- bisfosfonatu.

Bomyntra negalima vartoti kartu su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra denozumabo arba bisfosfonato.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Bomyntra tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, svarbu apie tai pasakyti gydytojui. Jei esate nėščia, Bomyntra vartoti nerekomenduojama. Vartojant Bomyntra ir mažiausiai 5 mėnesius po gydymo Bomyntra nutraukimo vaisingos moterys turi naudoti patikimus kontracepcijos metodus.

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

Ar Bomyntra išsiskiria į moters pieną, nežinoma. Jei žindote ar planuojate žindyti, svarbu apie tai pasakyti gydytojui. Gydytojas, įvertinęs žindymo naudą kūdikiui ir Bomyntra naudą motinai, padės nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar Bomyntra vartojimą.

Jei žindote Bomyntra vartojimo metu, pasakykite gydytojui. Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Bomyntra gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Bomyntra sudėtyje yra sorbitolio

Kiekviename šio vaisto užpildytame švirkšte yra 78 mg sorbitolio.

Bomyntra sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 120 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Bomyntra sudėtyje yra polisorbato 20

Kiekviename šio vaisto užpildytame švirkšte yra 0,17 mg polisorbato 20, tai atitinka 0,10 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei Jums nustatyta alergija, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Bomyntra

Bomyntra suleidimo instrukcijos pateiktos šio lapelio pabaigoje esančiame skyriuje.

Rekomenduojama Bomyntra dozė yra 120 mg, ji leidžiama po oda (į poodį) kaip viena injekcija kartą kas 4 savaites. Injekciją naudojant Bomyntra užpildytą švirkštą galite atlikti į šlaunį arba pilvą (išskyrus 5 cm (2 colių) atstumu aplink bambą). Pirmą savarankišką suleidimą naudojant Bomyntra užpildytą švirkštą turi prižiūrėti sveikatos priežiūros specialistas. Jei injekciją Jums atlieka kitas žmogus, Bomyntra galima suleisti į šlaunį, pilvą ar išorinę žasto dalį. Jus arba Jus prižiūrintį asmenį sveikatos priežiūros specialistas turi išmokyti naudoti injekcijos metodus. Jei esate gydomi nuo gigantinių ląstelių kaulų naviko, praėjus 1 savaitei ir 2 savaitėms po pirmosios dozės suleidimo, bus paskirta papildoma dozė.

Negalima kratyti.

Gydymo Bomyntra metu turite vartoti kalcio ir vitamino D papildų, nebent Jūsų kraujyje yra per daug kalcio. Gydytojas aptars tai su Jumis.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Nedelsdami praneškite gydytojui, jei vartojant Bomyntą pasireiškia bet kuris iš šių simptomų:

- raumenų spazmai, drebulys, mėšlungis, tirpimas ar dilgčiojimas rankų ar kojų pirštuose arba aplink burną ir (arba) traukuliai, minčių susipainiojimas ar sąmonės netekimas. Tai gali būti mažo kalcio kiekio kraujyje požymiai. Mažas kalcio kiekis kraujyje taip pat gali sukelti širdies ritmo pokyčius, vadinamus QT intervalo pailgėjimu, kuris yra matomas elektrokardiogramoje (EKG).

Nedelsdami praneškite gydytojui ir odontologui, jei vartojant Bomyntą arba nutraukus jo vartojimą atsiranda bet kuris iš šių simptomų:

- išliekantis burnos ir (arba) žandikaulio skausmas ir (arba) burnos ar žandikaulio patinimas ar negyjančios žaizdos, išskyros, žandikaulio tirpimas ar sunkumo jausmas žandikaulyje, dantų laisvumas, nes tai gali būti žandikaulio pažaidos (osteonekrozės) požymiai.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kaulų, sąnarių ir (arba) raumenų skausmas, kuris kartais yra stiprus;
- dusulys;
- viduriavimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- mažas fosfatų kiekis kraujyje (hipofosfatemija);
- danties iškritimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- išplitusiu vėžiu sergantiems pacientams: kitos formos vėžio vystymasis.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- didelis kalcio kiekis kraujyje (hiperkalcemija) nutraukus gydymą pacientams, sergantiems gigantinų ląstelių kaulo navikais;
- naujas ar neįprastas skausmas šlaunies, klubo ar kirkšnies srityje (tai gali būti ankstyvas galimo šlaunikaulio lūžio požymis);
- odos išbėrimas arba opos burnoje (kerpligės tipo medikamentinis išbėrimas).

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- alerginės reakcijos (pvz., švokštimas ar pasunkėjęs kvėpavimas; veido, lūpų, liežuvio, gerklės ar kitų kūno dalių patinimas, odos išbėrimas, niežėjimas ar dilgėlinė). Retais atvejais alerginės reakcijos gali būti sunkios.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių 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, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Bomyntą

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 pasiektų kambario (ne aukštesnę kaip 25 °C) temperatūrą. Tokiu atveju injekcija bus mažiau nemaloni. Užpildytam švirkštui pasiekus kambario (ne aukštesnę kaip 25 °C) temperatūrą, jį būtina sunaudoti per 30 dienų.

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

Bomyntra sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra denozumabas. Kiekviename užpildyto švirkšto 1,7 ml tirpalo yra 120 mg denozumabo (atitinka 70 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra acto rūgštis, natrio acetatas trihidratas, sorbitolis (E420), polisorbato 20 (E432) ir injekcinis vanduo.

Bomyntra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Bomyntra yra injekcinis tirpalas.

Bomyntra yra skaidrus, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas, kuriame nėra matomų dalelių.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas, trys arba keturi vienkartiniai flakonai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d. Hoehe
Vokietija

Gamintojas

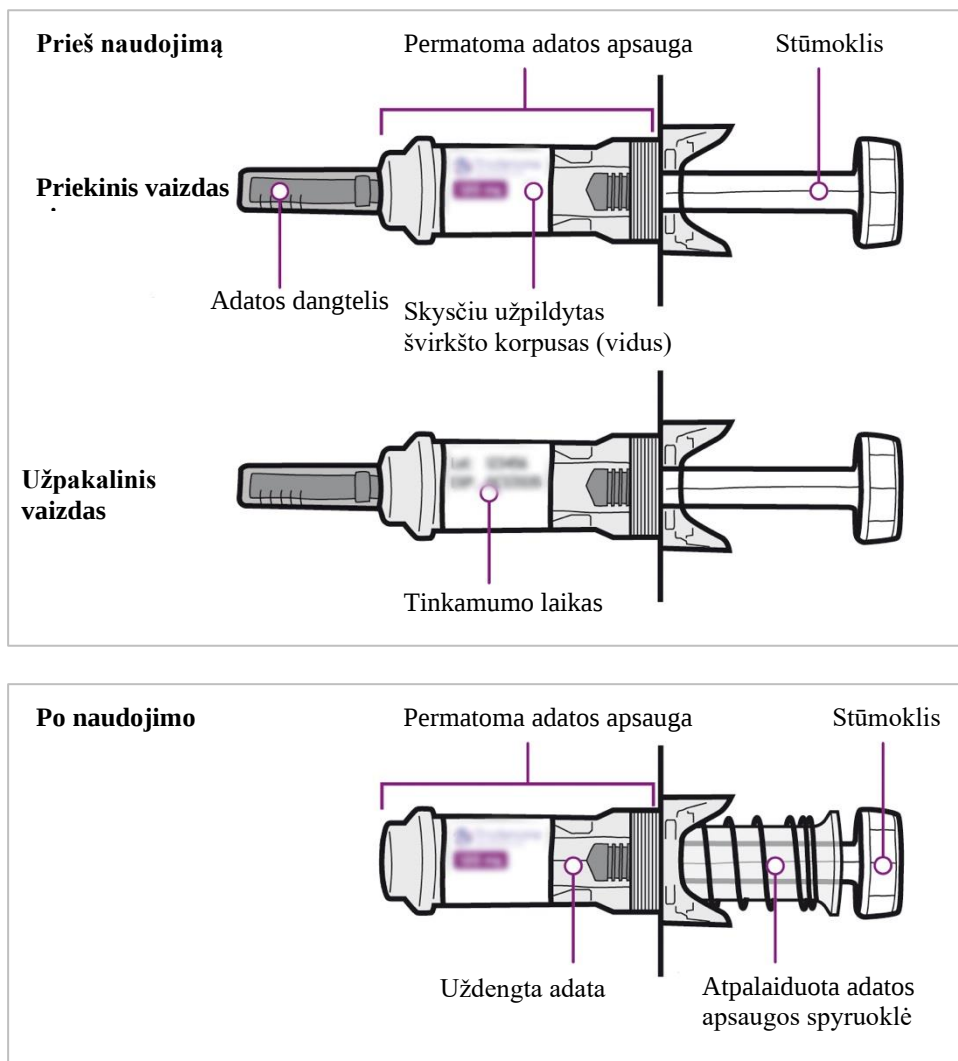
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austrija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

7. Naudojimo instrukcijos

Dalių vadovas:



Prieš pradėdami naudoti Bomynta užpildytą švirkštą su automatine adatos apsauga, perskaitykite šią svarbią informaciją:

- Svarbu nebandyti savarankiškai atlikti injekcijos, jeigu Jūsų to neišmokė gydytojas arba sveikatos priežiūros specialistas.
- Bomynta vartojamas suleidžiant į tiesiai po oda esančius audinius (injekcija po oda).
- **Nenuimkite** pilko adatos dangtelio nuo užpildyto švirkšto, kol nebūsate pasiruošę atlikti injekciją.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei dėžutė arba uždoris pažeisti.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei jis buvo numestas ant kieto paviršiaus. Naudokite naują užpildytą švirkštą ir kreipkitės į gydytoją arba sveikatos priežiūros specialistą.
- **Nebandykite** stumti užpildyto švirkšto stūmoklio koto prieš injekciją.
- **Nekratykite** užpildyto švirkšto.
- **Svarbu!** Užpildytą švirkštą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Bomynta užpildyto švirkšto laikymas

- Bomynta laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje) gamintojo dėžutėje. **Negalima** užšaldyti.
- Prieš injekciją galima leisti Bomynta (gamintojo talpyklėje) pasiekti kambario temperatūrą iki 25 °C. Tai trunka 15–30 minučių. **Negalima** Bomynta šildyti jokiais kitais būdais.
- Bomynta išėmus iš šaldytuvo, jį reikia suvartoti per 30 **dienų**. Nesuvartojus per 30 dienų, Bomynta reikia išmesti.

- **Nevartokite** Bomynta, jei ant etiketės išspausdintas tinkamumo laikas yra pasibaigęs.
- Saugokite Bomynta nuo tiesioginės šviesos ir karščio.

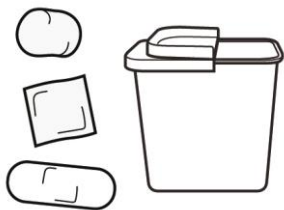
Jei kyla bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją ar sveikatos priežiūros specialistą.

1 etapas. Paruoškite priemones

1.1. Surinkite priemones

Surinkite injekcijai reikalingas priemones ir jas sudėkite ant švaraus ir gerai apšviesto paviršiaus (žr. **A paveikslą**):

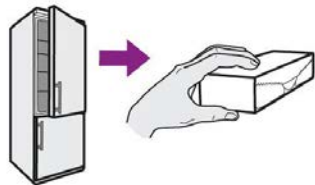
- spiritu suvilgytą servetėlę;
- vatos rutuliuką arba marlės tamponą;
- lipnų tvarstį;
- aštrių atliekų talpyklę (žr. **4 etapą „Išmeskite užpildytą švirkštą“**).



A paveikslas

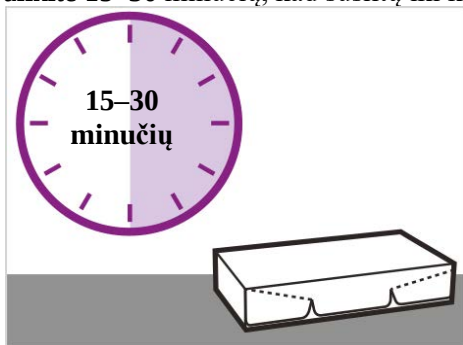
1.2. Palaukite 15–30 minučių, kol užpildytas švirkštas pasieks kambario temperatūrą

Išimkite dėžutę iš šaldytuvo (žr. **B paveikslą**) ir padėkite ant lygaus paviršiaus.



B paveikslas

Palikite 15–30 minučių, kad sušiltų iki kambario temperatūros (žr. **C paveikslą**)



C paveikslas

Nebandykite užpildyto švirkšto šildyti naudodami karščio šaltinius, tokius kaip karštas vanduo ar mikrobangų krosnelė.

Nepalikite užpildyto švirkšto tiesioginėje saulės šviesoje.

Nekratykite užpildyto švirkšto.

Užpildytą švirkštą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

1.3. Nusiplaukite rankas

Gerai nusiplaukite rankas vandeniu su muilu ir nusauskite jas švari rankšluosčiu (žr. **D paveikslą**).



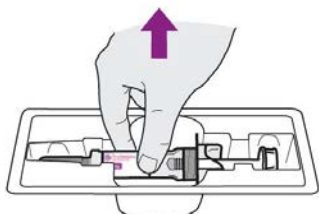
D paveikslas

1.4. Išimkite užpildytą švirkštą iš dėklo

Padėkite du pirštus abiejose pusėse permatomos adatos apsaugos viduryje. Traukite užpildytą švirkštą tiesiai į viršų ir išimkite jį iš dėklo (žr. **E paveikslą**).

Nesuimkite stūmoklio.

Nesuimkite adatos dangtelio.

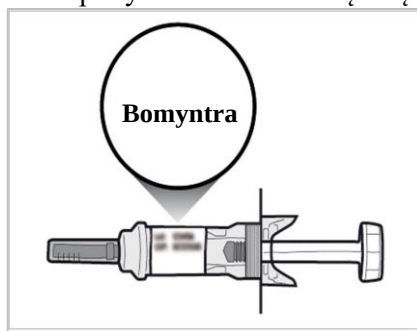


E paveikslas

1.5. Apžiūrėkite užpildytą švirkštą ir vaistą

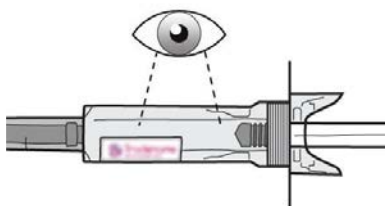
Patikrinkite užpildytą švirkštą ir įsitikinkite, kad:

- etiketėje nurodytas vaisto pavadinimas yra Bomynta (žr. **F paveikslą**);
- etiketėje nurodytas tinkamumo laikas nėra pasibaigęs;
- užpildytas švirkštas nėra įskilęs ar sulūžęs.



F paveikslas

Patikrinkite skystį, ar nėra dalelių ar spalvos pokyčių (žr. **G paveikslą**).



G paveikslas

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jeigu:

- etiketėje nurodytas vaisto pavadinimas nėra Bomynta;
- etiketėje nurodytas tinkamumo laikas yra pasibaigęs;
- bet kuri dalis yra įskilusi ar sulūžusi;
- nėra adatos dangtelio arba jis nėra tvirtai uždėtas;
- vaistas yra drumstas arba jame yra dalelių. Vaistas turi būti skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

Bet kokių atveju naudokite naują užpildytą švirkštą ir kreipkitės į gydytoją arba sveikatos priežiūros specialistą.

2 etapas. Pasiruoškite injekcijai

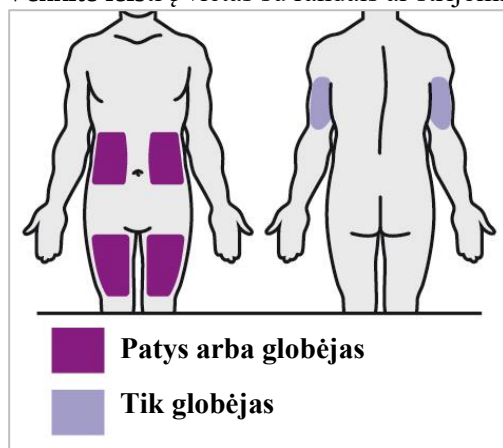
2.1. Pasirinkite injekcijos vietą

Injekciją galima atlikti į (žr. H paveikslą):

- viršutinę šlaunies dalį;
- pilvą (išskyrus 5 cm atstumą aplink bambą);
- išorinę žasto dalį (jeigu injekciją atliekate kam nors kitam).

Neleiskite į vietas, kuriose oda yra jautri, su kraujosruva, raudona ar kieta.

Venkite leisti į vietas su randais ar strijomis.



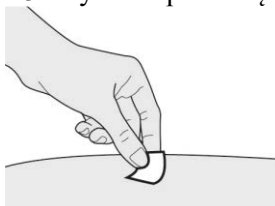
H paveikslas

2.2. Nuvalykite injekcijos vietą

Nuvalykite injekcijos vietą spiritu suvilgyta servetėle (žr. I paveikslą).

Leiskite odai nudžiūti ore.

Po valymo nepūskite į injekcijos vietą ir jos nelieskite.



I paveikslas

2.3. Nuimkite adatos dangtelį

Atsargiai nuimkite adatos dangtelį, jį traukdami tiesiai nuo savęs (žr. J paveikslą). Adatos

dangteliui nuimti gali prireikti šiek tiek jėgos.

Nenuimkite adatos dangtelio nuo užpildyto švirkšto, kol nebūsime pasiruošę atlikti injekciją.

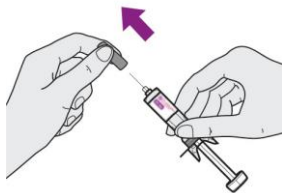
Nelaikykite užpildyto švirkšto už švirkšto koto.

Negalima adatos dangtelio sukti arba lenkti.

Adatos dangtelį išmeskite į aštrių atliekų talpyklę (žr. **4 etapą „Išmeskite užpildytą švirkštą“**).

Nedėkite adatos dangtelio atgal ant užpildyto švirkšto.

Nelieskite adatos ir neleiskite jai prisiliesti prie bet kokio paviršiaus po adatos dangtelio nuėmimo.



J paveikslas

3 etapas. Suleiskite vaistą

3.1. Suimkite odą

Suimkite injekcijos vietą, kad susidarytų kietas paviršius (žr. **K paveikslą**).

Pastaba. Svarbu, kad injekcijos metu oda išliktų suimta.

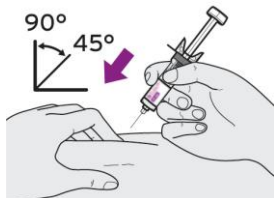


K paveikslas

3.2. Įsmeikite adatą

Greitai įsmeikite adatą tiesiai į suimtą odą 45–90 laipsnių kampu (žr. **L paveikslą**).

Neleiskite į raumenis ar kraujagysles.



L paveikslas

3.3. Suleiskite

Lėtai ir stabiliai spauskite stūmoklį (žr. **M paveikslą**), kol jis nebesispaus ir visas skystis bus suleistas po oda (į poodį) (žr. A paveikslą N). Galite pajusti arba išgirsti spragtelėjimą.



M paveikslas

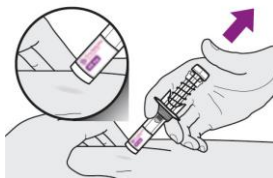


N paveikslas

Neatitraukite užpildyto švirkšto nuo odos.

3.4. Atleiskite stūmoklį

Lėtai atleiskite stūmoklį ir leiskite adatai išlįsti iš odos tokiu pat kampu, koku ji buvo įsmeigta. Permatoma adatos apsauga saugiai uždengs adatą (žr. **O paveikslą**).



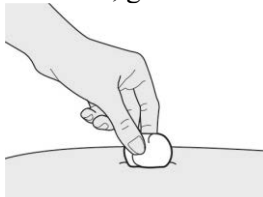
O paveikslas

Nedėkite adatos dangtelio atgal ant adatos.

3.5. Prižiūrėkite injekcijos vietą

Jei injekcijos vietoje pasirodė kraujas ar skysčio, odą švelniai prispauskite vatos rutuliuku arba marlės tamponu (žr. **P paveikslą**).

Jei reikia, galite naudoti lipnų tvarstį.



P paveikslas

Netrinkite injekcijos vietos.

4 etapas. Išmeskite užpildytą švirkštą

4.1. Išmeskite

Panaudotą užpildytą švirkštą ir adatos dangtelį išmeskite į aštrių atliekų talpyklę iš karto po naudojimo. (žr. **Q paveikslą**).

Vaistų atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

Nenaudokite užpildyto švirkšto pakartotinai.

Neišmeskite panaudotų švirkštų su buitinėmis atliekomis.

Neperdirbkite panaudotos aštrių atliekų talpyklės.



Q paveikslas

Bomyntra užpildytą švirkštą, aštrių atliekų talpyklę ir visus vaistus laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.