

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

Conexxence 60 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

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

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename šio vaistinio preparato tirpalo mililitre yra 47 mg sorbitolio.

Kiekviename šio vaistinio preparato tirpalo mililitre yra 0,1 mg polisorbato 20.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte (injekcija).

Skaidrus, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas, kurio pH yra 5,2.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

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

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama denozumabo dozė yra 60 mg, ji kartą kas 6 mėnesius leidžiama kaip vienkartinė injekcija po oda šlaunies, pilvo ar žasto srityje.

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

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

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

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

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

Kepenų funkcijos sutrikimas

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

Vaikų populiacija

Denozumabo negalima vartoti < 18 metų vaikams dėl su sunkia hiperkalcemija susijusios rizikos ir galimo kaulų augimo slopinimo bei dantų prasikalimo blokavimo (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius). Turimi duomenys apie 2–17 metų vaikus pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

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

Vartojimo, ruošimo ir tvarkymo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Hipokalcemija (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

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

Papildomas kalcio ir vitamino D vartojimas

Visiems pacientams būtina vartoti pakankamai kalcio ir vitamino D.

Atsargumo priemonės

Hipokalcemija

Svarbu identifikuoti pacientus, kuriems yra hipokalcemijos rizika. Hipokalcemiją reikia šalinti skiriant reikiamas kalcio ir vitamino D dozes prieš pradedant gydymą. Kliniškai kalcio koncentraciją rekomenduojama patikrinti kiekvieną kartą prieš suleidžiant dozę, o pacientams, kuriems yra hipokalcemijos pasireišimo rizikos veiksnių, ir po dviejų savaitių po pradinės dozės suleidimo. Jei gydymo metu bet kuriam pacientui pasireiškia hipokalcemijos simptomų (jie nurodyti 4.8 skyriuje),

reikia išmatuoti kalcio koncentraciją. Pacientus reikia paskatinti pranešti apie hipokalcemijos simptomus.

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.

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

Hipokalcemijos atsiradimo rizika yra didesnė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) arba kurie gydomi dializėmis. Hipokalcemijos išsivystymo ir kartu padidėjusios prieskydinių liaukų hormono koncentracijos rizika didėja didėjant inkstų funkcijos sutrikimo laipsniui. Tokiems pacientams yra labai svarbu vartoti pakankamai kalcio, vitamino D ir reguliariai stebėti kalcio koncentraciją (žr. pirmiau).

Odos infekcijos

Denozumabą vartojantiems pacientams gali atsirasti odos infekcija (dažniausiai celiulitas), kurią būtina gydyti lignoninėje (žr. 4.8 skyrių). Pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis į medikus, vos tik atsiranda celiulito požymių ar simptomų.

Žandikaulio osteonekrozė (ŽON)

Gauta retų pranešimų apie ŽON atvejus denozumabo nuo osteoporozės 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 pacientui. Kuriam yra rizikos veiksnių, 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 apsvarsčius, 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 apsvarstyti laikino gydymo 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) lokalūs 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 pasireiškusius 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 kuriuos vaistinius preparatus (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 apsvarstyti 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.

Ilgalaikis antirezorbcinis gydymas

Ilgalaikis antirezorbcinis gydymas (įskaitant gydymą tiek denozumabu, tiek bisfosfonatais) gali būti susijęs su padidėjusia nepageidaujamų baigčių, tokių kaip žandikaulio osteonekrozė ir atipiniai šlaunikaulio lūžiai, kurie pasireiškia dėl reikšmingo kaulo restruktūrizacijos slopinimo, rizika (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra denozumabo

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

Hiperkalcemija vaikams

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

Ispėjimai dėl pagalbinių medžiagų

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

Kiekviename šio vaistinio preparato mililitre yra 0,1 mg polisorbato 20. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei Jums nustatyta alergija, pasakykite gydytojui.

Šio vaistinio preparato 60 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 tyrimo metu nustatyta, kad denozumabas midazolamo, kurį metabolizuoja citochromas P450 3A4 (CYP3A4), farmakokinetikos neveikia. Tai reiškia, kad denozumabas neveikia vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, farmakokinetikos.

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

Denozumabo nėščioms moterims ir vaisingoms kontracepcijos priemonių nenaudojančioms moterims vartoti nerekomenduojama. Moterims reikia patarti gydymo denozumabu metu ir mažiausiai 5 mėnesius po gydymo pabaigos nepastoti. Tikėtina, kad bet koks denozumabo 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. Pelių, kurioms RANKL buvo „išjungtas“ genų inžinerijos būdu pašalinus geną („išjungtų pelių“) tyrimai rodo, kad RANKL (denozumabo taikinio, žr. 5.1 skyrių) 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

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

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

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

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 dažnis 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 osteoporoze sirgusiems pacientams bei krūties ar prostatos vėžiu sirgusiems pacientams, kuriems taikyta hormonų abliacija

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnoo kategorija	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas Dažnas Nedažnas Nedažnas Nedažnas	Šlapimo takų infekcija Viršutinių kvėpavimo takų infekcija Divertikulitas ¹ Celiulitas ¹ Ausų infekcija
Imuninės sistemos sutrikimai	Retas Retas	Padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui ¹ Anafilaksinė reakcija ¹
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Retas	Hipokalcemija ¹
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Išialgija
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas Dažnas	Vidurių užkietėjimas Pilvo diskomfortas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas Dažnas Dažnas Nedažnas Labai retas	Išbėrimas Egzema Alopecija Kerpligės tipo medikamentinis išbėrimas ¹ Padidėjusio jautrumo vaskulitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas Labai dažnas Retas Retas Dažnis nežinomas	Skausmas galūnėse Skeleto ir raumenų skausmas ¹ Žandikaulio osteonekrozė ¹ Atipiniai šlaunikaulio lūžiai ¹ Išorinio ausies kanalo osteonekrozė ²

¹ Žr. poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

²³ Žr. 4.4 skyrių

Remiantis visų II ir III fazės placebo kontroliuotų tyrimų duomenų apibendrinta analize, į gripą panašaus negalavimo bendras pasireiškimo dažnis buvo 1,2 % denozumabo grupėje ir 0,7 % placebo grupėje. Nors šis skirtumas buvo nustatytas atlikus apibendrintą analizę, jis nebuvo nustatytas stratifikuotos analizės metu.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipokalcemija

Dviejų III fazės placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pomenopauzine osteoporoze sirgusios moterys, metu maždaug 0,05 % (2 iš 4 050) pacienčių po denozumabo pavartojimo sumažėjo kalcio koncentracija kraujo serume (tapo mažesnė kaip 1,88 mmol/l). Dviejų III fazės placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo taikoma hormonų abliacija, arba III fazės placebo kontroliuoto klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo osteoporoze sergantys vyrai, metu apie kalcio koncentracijos kraujo serume sumažėjimą (iki mažesnės kaip 1,88 mmol/l koncentracijos) nepranešta.

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta retų pranešimų apie sunkią simptominę hipokalcemiją daugiausia tiems denozumabo vartojusiems pacientams, kuriems buvo padidėjusi hipokalcemijos pasireiškimo rizika, 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 (žr. 4.4 skyrių). Klinikinių denozumabo tyrimų metu stebėti hipokalcemijos simptomai buvo parestzija arba raumenų sustingimas, trūkčiojimas, spazmai ir mėšlungis.

Odos infekcijos

Bendras odos infekcijos atsiradimo dažnis denozumabą ir placebo vartojusių pacientų grupėse III fazės placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu buvo panašus ir pomenopauzinėms osteoporoze sirgusioms moterims (placebo grupėje – 1,2 % (50 iš 4 041), denozumabo grupėje – 1,5 % (59 iš 4 050)) ir osteoporoze sirgusiems vyrams (placebo grupėje – 0,8 % (1 iš 120), denozumabo grupėje – 0 % (0 iš 120)), krūties bei prostatos vėžiu sirgusiems pacientams, kuriems taikyta hormonų abliacija (placebo grupėje – 1,7 % (14 iš 845), denozumabo grupėje – 1,4 % (12 iš 860)). Odos infekcija, kurią reikėjo gydyti ligoninėje, atsirado 0,1 % (3 iš 4 041) pomenopauzine osteoporoze sirgusių moterų, vartojusių placebo, ir 0,4 % (16 iš 4 050) moterų, vartojusių denozumabo.

Minėtais atvejais dažniausiai atsiradavo celiulitas. Odos infekcijos, apie kurias tyrimų metu pranešta kaip apie sunkias nepageidaujamas reakcijas, dažnis buvo panašus placebo (0,6 %, 5 iš 845) ir denozumabą (0,6 %, 5 iš 860) vartojusiųjų krūties bei prostatos vėžiu sirgusių pacientų grupėse.

Žandikaulio osteonekrozė

Osteoporoze arba prostatos vėžiu ir krūties sergančių pacientų, kuriems taikyta hormonų abliacija, klinikinių tyrimų metu, apie ŽON pranešta retai – 16 pacientų (iš visų 23 148 pacientų) (žr. 4.4 skyrių).

Trylika iš šių ŽON atvejų pasireiškė pomenopauzine osteoporoze sergančioms moterims III fazės klinikinio tyrimo pratęsimo metu, tęsiant gydymą denozumabu laikotarpiu iki 10 metų. ŽON dažnis po 3 metų gydymo denozumabu buvo 0,04 %, po 5 metų gydymo – 0,06 %, o po 10 metų gydymo – 0,44 %. Didesnė denozumabo ekspozicijos trukmė didino ŽON pasireiškimo riziką.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

Osteoporozės klinikinių tyrimų programos metu denozumabu gydytiems pacientams apie šlaunikaulio lūžius pranešta retai (žr. 4.4 skyrių).

Divertikulitas

Vieno III fazės placebo kontroliuoto klinikinio tyrimo metu pacientams, kurie sirgo prostatos vėžiu ir kuriems buvo taikoma androgenų deprivacijos terapija (ADT), nepageidaujamas reiškinys divertikulitas atsirado nevienodu dažnumu (1,2 % denozumabą ir 0 % placebo vartojusių pacientų). Pomenopauzine osteoporoze sirgusioms moterims, osteoporoze sirgusiems vyrams ir moterims, kurios sirgo nemetastazavusiu krūties vėžiu ir kurioms buvo taikoma aromatazės inhibitorių terapija, divertikulito dažnis buvo panašus.

Su vaistiniu preparatu susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie denozumabo vartojusiems pacientams pasireiškusias su vaistiniu preparatu susijusias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant išbėrimą, dilgėlinę, veido patinimą, eritemą ir anafilaksines reakcijas.

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 placebo grupėse. Skeleto ir raumenų skausmas, dėl kurio reikėjo nutraukti tiriamąjį gydymą, pasireiškė nedažnai.

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).

Kitos ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

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

Inkštų funkcijos sutrikimas

Klinikinių tyrimų, kuriame dalyvavusiems pacientams buvo diagnozuotas sunkus inkštų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) arba buvo atliekamos dializės, duomenimis, hipokalcemijos atsiradimo rizika buvo didesnė, jei papildomai nebuvo skiriama kalcio. Pacientams, kuriems yra sunkus inkštų funkcijos sutrikimas arba kurie gydomi dializėmis, svarbus tinkamas kalcio ir vitamino D suvartojimas (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. Klinikinių tyrimų metu kas 4 savaites vartota ne didesnė kaip 180 mg denozumabo dozė (suminė per 6 mėnesius suvartota dozė buvo ne didesnė kaip 1 080 mg) papildomų nepageidaujamų reakcijų nesukėlė.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

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

Veikimo mechanizmas

Denozumabas yra žmogaus monokloninis antikūnas (IgG2), kurio taikinytis yra RANKL, prie kurio jis jungiasi labai specifiskai ir su dideliu afinitetu; po prisijungimo jo receptoriai (RANK), esantys ant osteoklastų prekursorių ir osteoklastų, neaktyvinami. RANKL ir RANK sąveikos slopinimas stabdo osteoklastų susidarymą, funkciją ir gyvavimą, todėl mažėja kaulų rezorbcija kaulų kortikaliname ir trabekuliniame audinyje.

Farmakodinaminis poveikis

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

Imunogeniškumas

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas pomenopauzine osteoporoze sergančioms moterims

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

Poveikis slankstelių lūžiams

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

2 lentelė. Denozumabo poveikis naujų slankstelių lūžių rizikai

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

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

Poveikis šlaunikaulio lūžiams

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

Post-hoc analizės metu nustatyta, kad > 75 metų moterims denozumabas santykinę riziką sumažino 62 % (absoliuti rizika sumažėjo 1,4 %, $p < 0,01$).

Poveikis visiems kliniškai pasireiškiantiems lūžiams

Denozumabas reikšmingai sumažino visų tipų ir grupių lūžių riziką (žr. 3 lentelę).

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

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

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

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

¹ Įskaitant kliniškai pasireiškiantį slankstelio lūžį ir ne slankstelio lūžį.

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

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

⁴ Įtraukti kliniškai pasireiškiantys slankstelių, šlaunikaulio, dilbio ir žastikaulio lūžiai, kaip nurodo PSO.

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

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

Poveikis kaulų mineralų tankiui

Denozumabas reikšmingai didino KMT visose tirtose klinikinėse srityse 1, 2 ir 3 metais, palyginti su placebo poveikiu. Denozumabas 3 metų laikotarpiu juosmeninių slankstelių KMT didino 9,2 %, viso šlaunikaulio – 6,0 %, šlaunikaulio kaklo – 4,8 %, šlaunikaulio gūbrio – 7,9 %, distalinio stipinkaulio trečdalis – 3,5 %, visų kaulų – 4,1 % (visais atvejais $p < 0,0001$).

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

Atviras osteoporozės po menopauzės gydymo tyrimo pratęsimas

Iš viso 4 550 moterų (2 343 vartojusios denozumabo ir 2 207 vartojusios placebo), kurios pagrindinio pirmiau aprašyto tyrimo metu praleido ne daugiau nei vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę ir įvykdė 36-ojo mėnesio vizito procedūras, sutiko dalyvauti 7 metų trukmės daigianacionaliniame, daigiacentriame, atviraime, vienos grupės tyrimo pratėsimame, kurio metu buvo siekiama įvertinti ilgalaikį denozumabo saugumą ir veiksmingumą. Visos moterys tyrimo pratėsimu metu vartojo 60 mg denozumabo dozę kas 6 mėnesius, taip pat kiekvieną dieną vartojo kalcio (mažiausiai 1 g) ir vitamino D (mažiausiai 400 TV). Iš viso 2 626 tiriamųjų (58 % į tyrimo pratėsimą įtrauktų moterų, t. y. 34 % į pagrindinį tyrimą įtrauktų moterų) baigė tyrimo pratėsimą.

Iki 10 metų denozumabu gydytoms pacientėms juosmeninių slankstelių KMT padidėjo 21,7 %, viso šlaunikaulio – 9,2 %, šlaunikaulio kaklo – 9,0 %, šlaunikaulio gūbrio – 13,0 % ir distalinio stipinkaulio trečdalis – 2,8 % (lyginant su rodmeniu pagrindinio tyrimo pradžioje). 10 metų gydytų pacienčių vidutinis juosmeninių slankstelių KMT T rodmuo tyrimo pabaigoje buvo -1,3.

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

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas osteoporoze sergantiems vyrams

Denozumabo, vartojamo 1 metus kas 6 mėnesius, veiksmingumas ir saugumas vertinti tyrime, kuriame dalyvavo 242 vyrai (31–84 metų). Į tyrimą nebuvo įtraukiami tiriamieji, kurių aGFG buvo $< 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$. Visi vyrai kasdien papildomai vartojo kalcio (mažiausiai 1 000 mg) ir vitamino D (mažiausiai 800 TV).

Pagrindinis veiksmingumo kintamasis buvo procentinis juosmeninių slankstelių KMT pokytis, o poveikis lūžiams vertintas nebuvo. Denozumabas reikšmingai didino visų tirtų klinikinių sričių KMT, palyginti su placebo poveikiu, po 12 mėnesių: juosmeninių slankstelių – 4,8 %, viso šlaunikaulio – 2,0 %, šlaunikaulio kaklo – 2,2 %, šlaunikaulio gūbrio – 2,3 %, distalinio stipinkaulio trečdalis – 0,9 % (visais atvejais $p < 0,05$). Vartojant denozumabo, 94,7 % vyrų po vienerių metų padidėjo juosmeninių slankstelių KMT, lyginant su pradiniu lygmeniu. Po 6 mėnesių buvo nustatytas

reikšmingas juosmeninių slankstelių, viso klubo, šlaunikaulio kaklo ir didžiojo šlaunikaulio gūbrio KMT padidėjimas ($p < 0,0001$).

Pomenopauzine osteoporoze sergančių moterų ir osteoporoze sergančių vyrų kaulų histologija

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

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

Denozumabo, vartojamo kas 6 mėnesius 3 metus, veiksmingumas ir saugumas vertintas tyrime, kuriame dalyvavo vyrai (1 468, 48–97 metų), kurie sirgo nemestazavusiu prostatos vėžiu (patvirtintu histologiniu tyrimu), kuriems buvo taikoma ADT ir kuriems buvo padidėjusi lūžių rizika (amžius > 70 metų; < 70 metų, jei juosmeninių slankstelių, viso šlaunikaulio ar šlaunikaulio kaklo KMT T rodmuo buvo $< -1,0$ arba jau buvo įvykęs osteoporozinis lūžis). Visi vyrai kasdien papildomai vartojo kalcio (mažiausiai 1 000 mg) ir vitamino D (mažiausiai 400 TV).

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

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

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

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

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

Su sisteminiu gliukokortikoidų vartojimu susijusio kaulų masės mažėjimo gydymas

Denozumabo veiksmingumas ir saugumas vertinti tyrime, kuriame dalyvavo 795 pacientai (70 % moterų ir 30 % vyrų, 20–94 metų), per burną vartoję $\geq 7,5$ mg prednizono (arba jo atitiktens) paros dozę.

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

Poveikis kaulų mineralų tankiui (KMT)

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

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

Tyrimo jėga nebuvo pakankama, kad būtų galima įvertinti poveikio lūžių dažniui skirtumą. Po vienerių metų tiriamųjų, kuriems rentgenologiškai nustatytas naujas slankstelio lūžis, dalis buvo 2,7 % (vartojusių denozumabą), palyginti su 3,2 % (vartojusių rizedronatą). Tiriamųjų, kuriems nustatytas ne slankstelio lūžis, dalis buvo 4,3 % (vartojusių denozumabą), palyginti su 2,5 % (vartojusių rizedronatą). Po 2 metų atitinkami naujų rentgenologiškai nustatytų slankstelių lūžių rodmenys buvo 4,1 %, palyginti su 5,8 %, o ne slankstelių lūžių – 5,3 %, palyginti su 3,8 %. Daugumą lūžių patyrė gliukokortikoidų vartojimą tęsę pacientai.

Vaikų populiacija

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

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

Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos pranešta vaistinį preparatą vartojant kas 6 mėnesius, buvo artralgija (45,8 %), galūnių skausmas (37,9 %), nugaros skausmas (32,7 %) ir hiperkalciurija (32,0 %). Apie hiperkalcemiją buvo pranešta vaistinį preparatą vartojant kas 6 mėnesius (19 %) ir kas 3 mėnesius (36,7 %). Apie sunkius hiperkalcemijos nepageidaujamus reiškinius (13,3 %) buvo pranešta vaistinį preparatą vartojant kas 3 mėnesius.

Tyrimo pratęsimе (N = 75) sunkūs hiperkalcemijos nepageidaujami reiškiniai (18,5 %) stebėti vaistinio preparato vartojant kas 3 mėnesius.

Tyrimai buvo nutraukti anksčiau nei suplanuota dėl gyvybei pavojingų reiškinių ir hospitalizavimo dėl hiperkalcemijos (žr. 4.2 skyrių).

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti denozumabo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis kaulų masės mažėjimo, susijusio su lytinių hormonų abliacijos terapija, gydymo ir osteoporozės gydymo jaunesnių kaip 2 metų vaikų populiacijos pogrupiui indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po oda pavartojus 1,0 mg/kg kūno svorio dozę (tai maždaug atitinka patvirtintą 60 mg dozę), ekspozicija (vertinant AUC) buvo 78 %, lyginant su nustatoma po tokios dozės suleidimo į veną. Po oda suleidus 60 mg dozę, didžiausia denozumabo koncentracija kraujo serume (C_{max}), t. y. 6 µg/ml (diapazonas 1–17 µg/ml), atsiradavo per 10 dienų (diapazonas 2–28 dienos).

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

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

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

Pastebėtas ryšys tarp didesnio kūno svorio ir mažesnės ekspozicijos vertinant AUC ir C_{max} . Vis dėlto šis ryšys nelaikomas kliniškai svarbiu, nes farmakodinaminis poveikis pagal kaulų apykaitos žymenis ir KMT padidėjimas buvo pastovūs plačiose kūno svorio ribose.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

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.

Vaikų populiacija

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

Trapių kaulų sindromu sergančių vaikų III fazės tyrime (N = 153) maksimali denozumabo koncentracija kraujo serume buvo nustatyta 10 dieną visose amžiaus grupėse. Vaistinio preparato

vartojant kas 3 mėnesius ir kas 6 mėnesius, vidutinė mažiausia denozumabo koncentracija buvo didžiausia vaikams nuo 11 iki 17 metų, o mažiausia – vaikams nuo 2 iki 6 metų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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 kokią nors genotoksinę poveikį.

Galimas denozumabo kancerogeninis poveikis ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais neįvertintas.

Ikiklinikiniuose tyrimuose „išjungtoms“ pelėms, kurios neturėjo RANK arba RANKL, vaisiui pablogėjo limfmazgių formavimasis. Be to, „išjungtoms“ pelėms, kurios neturėjo RANK arba RANKL, nepasireiškė laktacija dėl pieno liaukos brendimo (skiltinių-alveolinių liaukų vystymosi vaikingumo metu) slopinimo.

Atliekant tyrimą su *cynomolgus* beždžionėmis, kurioms pirmąjį nėštumo trimestrą atitinkantį laikotarpį buvo skiriama denozumabo, nustatyta, kad denozumabo dozės, kurias vartojant sisteminę ekspozicija (AUC) buvo 99 kartus didesnė už nustatomą žmonėms (skiriant 60 mg kas 6 mėnesius), nesukėlė toksinio poveikio patelei arba kenksmingo poveikio vaisiui. Šio tyrimo metu vaisiaus limfmazgiai nebuvo tirti.

Kito tyrimo su *cynomolgus* beždžionėmis, kurioms vaikingumo laikotarpiu buvo skirtos denozumabo dozės, kai ekspozicija (AUC) buvo 119 kartų didesnė nei būna skiriant 60 mg kas 6 mėnesius 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. Denozumabo vartojusioms beždžionėms, kurioms buvo pašalintos kiaušidės, laikinai sumažėjo kalcio koncentracija ir padidėjo prieskydinių liaukų hormono koncentracija.

Tyrimo su pelių patiniais, kurie buvo genetiškai modifikuoti taip, kad turėtų huRANKL raišką („išjungtos“ 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.

„Išjungtoms“ pelėms (žr. 4.6 skyrių), kurios neturėjo RANK arba RANKL, jauniklių kūno svoris buvo mažesnis, sulėtėjo kaulų augimas ir neprasikalė dantys. Žiurkių jaunikliams RANKL (gydymo denozumabu taikinio) slopinimas didelėmis prie Fc (OPG-Fc) prisijungusio osteoprotegerino komplekso dozėmis buvo susijęs su kaulo augimo bei dantų prasikalimo slopinimu. Tokie pokyčiai šiame modelyje 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 27 iki 150 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.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 ml tirpalo vienkartiniam užpildytame švirkšte, pagamintame iš I tipo stiklo, su 29 dydžio nerūdijančiojo plieno adata. Užpildytas švirkštas turi stūmoklio kamštį (elastomerinis, padengtas fluoropolimeru) ir standų adatos gaubtą. Užpildytas švirkštas yra su pasyvia saugumo apsauga.

1 užpildyto švirkšto (stiklinio) su adatos apsauga pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

- Prieš vartojimą Conexxence tirpalą būtina apžiūrėti. Jeigu tirpale yra dalelių, jis drumstas arba pakitusios spalvos, jo leisti negalima.
- Negalima kratyti.
- Kad būtų išvengta nemalonaus pojūčio injekcijos vietoje, prieš injekciją užpildytam švirkštui reikia leisti pasiekti kambario (ne aukštesnė kaip 25 °C) temperatūrą ir vaistinį preparatą suleisti lėtai.
- Reikia suleisti visą užpildyto švirkšto turinį.

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/1/25/1954/01

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, pavadinimai ir adresai

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austrija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

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

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

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

Registruotojas turi užtikrinti, kad būtų įdiegta paciento primenamoji kortelė dėl žandikaulio osteonekrozės.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

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

Conexxence 60 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
denosumabum

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

1 užpildytame švirkšte yra 60 mg denozumabo (60 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 užpildytame švirkšte

1 vienkartinis užpildytas švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

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/1/25/1954/01 1 vienkartinis užpildytas švirkštas

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Conexxence

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)

Conexxence 60 mg injekcija
denosumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

60 mg/ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Conexxence 60 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 Conexxence metu.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Conexxence ir kam jis vartojamas

Kas yra Conexxence ir kaip jis veikia

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

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

Be to, kaulų masės mažėjimą gali sukelti operacija ar vaistai, stabdantys estrogeno ar testosterono susidarymą (taip gydomi krūties ar prostatos vėžiu sergantys pacientai). Kaulai tampa silpnėsi ir lengviau lūžta.

Kam vartojamas Conexxence

Conexxence vartojamas:

- osteoporozėi gydyti moterims po menopauzės (pomenopauziniu laikotarpiu) ir vyrams, kuriems yra padidėjusi kaulų lūžių rizika, taip mažinant stuburo, ne stuburo kaulų ir šlaunikaulio lūžio riziką;
- kaulų masės mažėjimui, kurį sukelia operacijos ar gydymo vaistais nuo prostatos vėžio sukeltas

- hormono (testosterono) kiekio organizme sumažėjimas, gydyti;
- ilgalaikio gydymo gliukokortikoidais sukeltam kaulų masės mažėjimui gydyti, kai yra padidėjusi lūžių rizika.

2. Kas žinotina prieš vartojant Conexxence

Conexxence vartoti draudžiama

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Conexxence.

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

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

Vartojant Conexxence, kalcio kiekis kraujyje gali tapti mažas. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kurį iš šių simptomų: raumenų spazmus, trūkčiojimus ar mėšlungį ir (arba) tirpimą arba dilgčiojimą rankų, kojų pirštuose arba aplink burną ir (arba) traukulius (priepuolius), minčių susipainiojimą arba sąmonės netekimą.

Pasakykite gydytojui, jei yra ar buvo sunkių inkstų sutrikimų, inkstų nepakankamumas arba jei turite gydytis dializėmis ar vartojate vaistų, vadinamų gliukokortikoidais (pvz., prednizolono arba deksametazono). Dėl to gali būti sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje, jei nevartojate kalcio papildų.

Burnos, dantų ir žandikaulio problemos

Pacientams, kurie osteoporozės gydymui vartoja Conexxence, retai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų) pranešta apie vadinamosios žandikaulio osteonekrozės (ŽON) (žandikaulio pažaidos) atvejus. ŽON rizika didėja pacientams, kurie gydomi ilgą laiką (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 200 asmenų, gydytų 10 metų). ŽON gali pasireikšti ir baigus gydymą. Svarbu stengtis išvengti ŽON išsivystymo, nes ši būklė gali būti skausminga ir sunkiai gydoma. Siekiant sumažinti ŽON išsivystymo riziką, turite imtis tam tikrų atsargumo priemonių.

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

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

Gydytojas gali rekomenduoti pasitikrinti dantis prieš pradėdant gydymą Conexxence.

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 Conexxence.

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 ŽON požymiai.

Neįprasti šlaunikaulio lūžiai

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

Vaikams ir paaugliams

Connexence negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Connexence

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

Jei vartojate kitą vaistą, kurio sudėtyje yra denozumabo, Connexence vartoti negalite.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

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

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Connexence gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Connexence sudėtyje yra sorbitolio

Kiekviename šio vaisto tirpalo mililitre yra 47 mg sorbitolio.

Connexence sudėtyje yra natrio

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

Connexence sudėtyje yra polisorbato 20

Kiekviename šio vaisto užpildytame švirkšte yra 0,1 mg polisorbato 20, tai atitinka 0,1 mg/ml. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei Jums nustatyta alergija, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Connexence

Rekomenduojama dozė yra vienas 60 mg užpildytas švirkštas. Tokia dozė leidžiama kartą kas 6 mėnesius po oda (į poodį). Geriausios suleidimo vietos yra viršutinė šlaunų dalis ir pilvas. Jus prižiūrintis asmuo vaistą gali suleisti į išorinę žasto dalį. Dėl kitos galimos injekcijos datos teiraukitės savo gydytojo.

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

Jūsų gydytojas gali nuspręsti, ar Conexxence turėtumėte susileisti pats, ar tai turi daryti Jus prižiūrintis asmuo. Gydytojas ar sveikatos priežiūros specialistas Jums ar Jus prižiūrinčiam asmeniui parodys, kaip vartoti Conexxence. Conexxence suleidimo instrukcijos pateiktos šio lapelio pabaigoje esančiame skyriuje.

Negalima kratyti.

Pamiršus pavartoti Conexxence

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

Nustojus vartoti Conexxence

Kad gydymo nauda mažinant lūžių riziką būtų maksimali, svarbu Conexxence vartoti tiek laiko, kiek nurodė gydytojas. Nenutraukite gydymo nepasitarę su gydytoju.

4. Galimas šalutinis poveikis

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

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

Retais atvejais pacientams, vartojantiems Conexxence, gali pasireikšti burnos ir (arba) žandikaulio skausmas, patinimas ar negyjančios burnos arba žandikaulio žaizdos, išskyros, nutirpimo arba sunkumo jausmas žandikaulyje ar dantų laisvumas. Tai gali būti žandikaulio pažaidos (osteonekrozės) požymiai. Jei gydymo Conexxence metu arba baigus gydymą pasireiškia šie simptomai, **nedelsdami apie tai pasakykite savo gydytojui ir odontologui**.

Retais atvejais pacientams, vartojantiems Conexxence, kalcio kiekis kraujyje gali tapti mažas (pasireikšti hipokalcemija). Galimi simptomai yra raumenų spazmai, drebulys ar mėšlungis ir (arba) tirpimas ar dilgčiojimas rankų ar kojų pirštuose arba aplink burną ir (arba) traukuliai, minčių susipainiojimas ar sąmonės netekimas. Jei pasireiškia bent vienas iš šių simptomų, **nedelsdami apie tai praneškite gydytojui**. Mažas kalcio kiekis kraujyje taip pat gali sukelti širdies ritmo pokyčius, vadinamus QT intervalo pailgėjimu, kuris yra matomas elektrokardiogramoje (EKG).

Conexxence vartojantiems pacientams retai gali pasireikšti neįprasti šlaunikaulio lūžiai. Jeigu pajutote naują ar neįprastą skausmą klubo, kirkšnies ar šlaunies srityje, **kreipkitės į savo gydytoją**, nes tai gali būti ankstyvas galimo šlaunikaulio lūžio požymis.

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

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

- kaulų, sąnarių ir (arba) raumenų skausmas, kuris kartais yra stiprus;
- rankų ar kojų skausmas (galūnių skausmas).

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

- skausmingas šlapinimasis, dažnas šlapinimasis, kraujas šlapime, negalėjimas sulaikyti šlapimo;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija;

- skausmas, dilgčiojimas ar tirpimas, plintantis žemyn į koją (išialgija);
- vidurių užkietėjimas;
- diskomforto pojūtis pilve;
- išbėrimas;
- odos pakitimai: niežėjimas, paraudimas ir (arba) sausumas (egzema);
- nuplikimas (alopecija).

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

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

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

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

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 Conexxence

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. 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

Conexxence sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra denozumabas. Kiekviename užpildyto švirkšto 1 ml tirpalo yra 60 mg denozumabo (60 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra acto rūgštis, natrio acetatas trihidratas, sorbitolis (E420), polisorbato 20 (E432) ir injekcinis vanduo.

Conexxence išvaizda ir kiekis pakuotėje

Conexxence yra skaidrus, bespalvis ar šiek tiek gelsvas injekcinis tirpalas naudoti paruoštame

užpildytame švirkšte.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas užpildytas švirkštas su adatos apsauga.

Registruotojas

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

Gamintojas

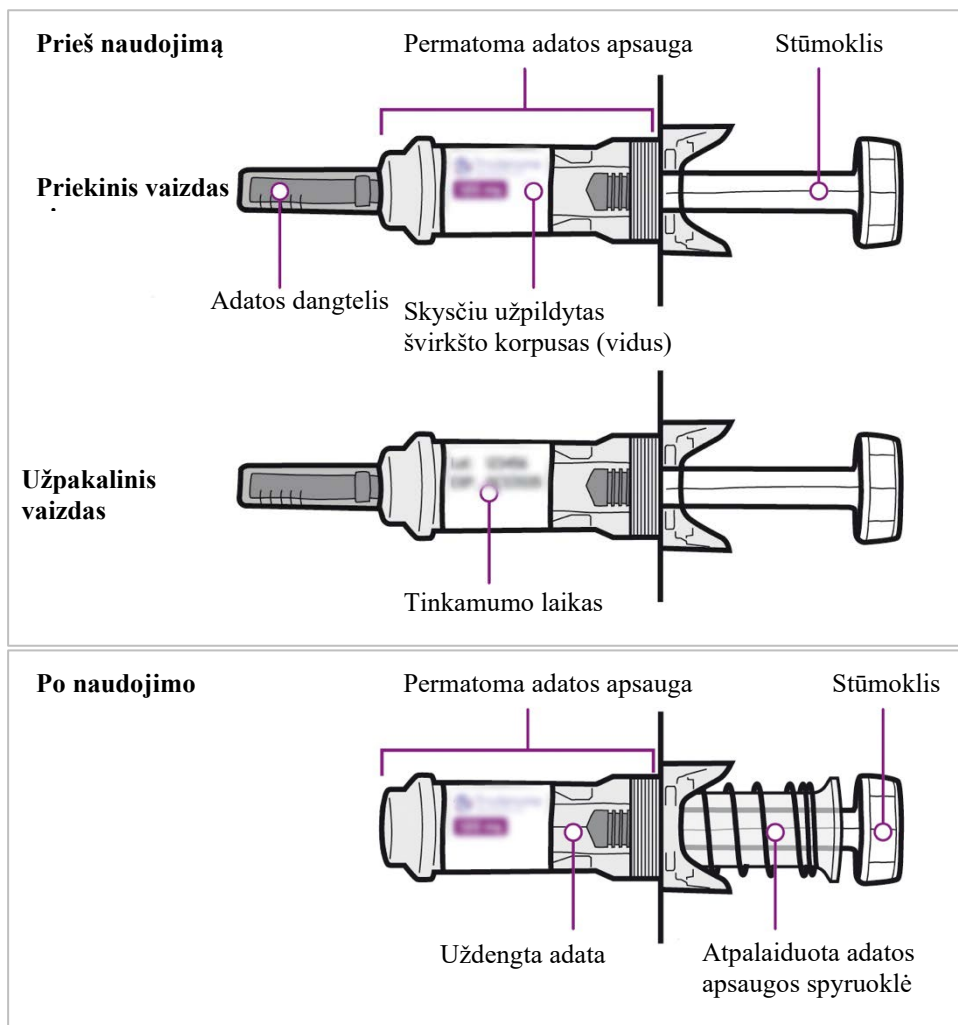
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austrija

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 Conexxence užpildytą švirkštą su automatine adatos apsauga, perskaitykite šią svarbią informaciją:

- Svarbu nebandyti savarankiškai atlikti injekcijos, jeigu Jūsų to neišmokė gydytojas arba sveikatos priežiūros specialistas.
- Conexxence 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.

Conexxence užpildyto švirkšto laikymas

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

- Saugokite Conexxence 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**):

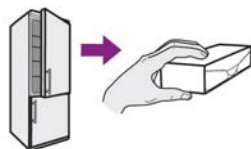
- spiritu suvilgytą servetėlę;
- vatos rutuliuką arba marlės tamponą;
- lipnų tvarstį;
- aštrių atliekų talpyklę (žr. **4 etapą „Išmeskite užpildytą švirkštą“**).



A paveikslas

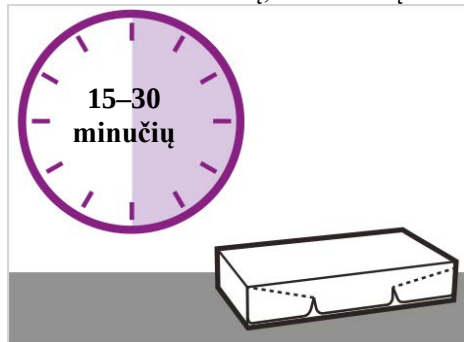
1.2. Palaukite 15–30 minučių, kol užpildytas švirkštas pasieks kambario temperatūrą

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**).



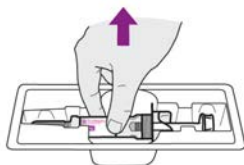
D paveikslas

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.

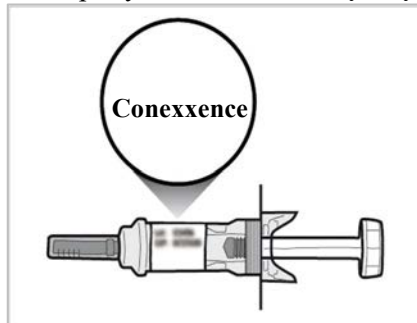


E paveikslas

1.5. Apžiūrėkite užpildytą švirkštą ir vaistą

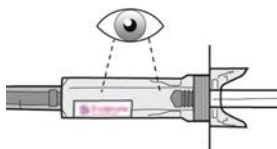
Patikrinkite užpildytą švirkštą ir įsitikinkite, kad:

- etiketėje nurodytas vaisto pavadinimas yra Conexence (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 Conexence;
- 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 koku atveju naudokite naują užpildytą švirkštą ir kreipkitės į gydytoją arba sveikatos priežiūros specialistą.

2 etapas. Pasiruoškite injekcijai

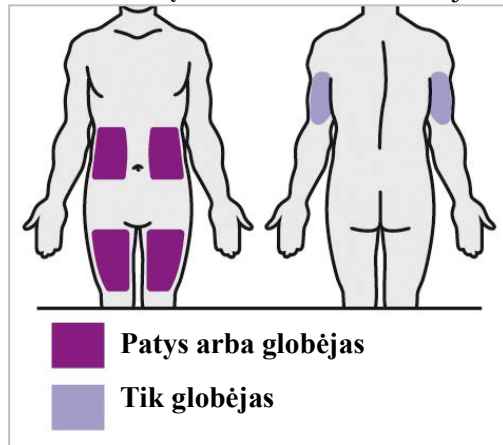
2.1. Pasirinkite injekcijos vietą

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.



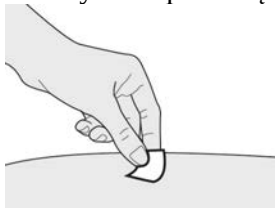
H paveikslas

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 nebūssite pasiruošę atlikti injekciją.

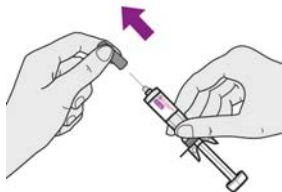
Nelaikykite užpildyto švirkšto už švirkšto koto.

Negalima adatos dangtelio sukti arba lenkti.

Adatos dangtelį išmeskite į aštrių atliekų talpyklę (žr. **4 etapas „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.

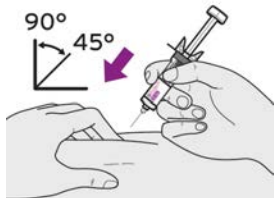


K paveikslas

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 odą (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**).



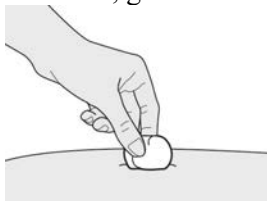
O paveikslas

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

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