

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

Osenvelt 120 mg injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone 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), tai atitinka 47 mg/ml, ir 0,17 mg polisorbato 20 (E432), tai atitinka 0,1 mg/ml.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Denozumabas turi būti vartojamas prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui.

Dozavimas

Visi pacientai turi vartoti mažiausiai 500 mg kalcio ir 400 TV vitamino D papildų 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, kuri vieną kartą suleidžiama po oda kas 4 savaitės šlaunies, pilvo ar žasto srityje, pirmąją terapijos mėnesį skiriant papildomas 120 mg dozes 8-ą ir 15-ą gydymo dienomis.

Per II fazės tyrimą pacientai, kuriems buvo atliekama visiška gigantinių ląstelių kaulų naviko rezekcija, po operacijos, pagal tyrimo protokolą, buvo papildomai gydomi 6 mėnesius.

Pacientai, sergantys gigantinių ląstelių kaulų navikais, turi būti reguliariai tiriami siekiant nustatyti, ar gydymas ir toliau jiems yra naudingas. Pacientams, kurių liga kontroliuojama denozumabu, vaistinio preparato vartojimo pertraukimo ar nutraukimo poveikis neištirtas, tačiau turimi nepakankami duomenys, šiems pacientams nutraukus gydymą, atgalinio poveikio neparodė.

Sutrikusi inkstų funkcija

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

Sutrikusi kepenų funkcija

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

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

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.

Osenvelt 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 neįgalumą, gydymas. Dozavimas toks pat kaip ir suaugusiesiems.

Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad nuslopintas RANK/RANK ligandas (RANKL) susijęs su kaulų augimo slopinimu, dantų neprasikalimu. Šie pakitimai, nutraukus RANKL slopinimą, iš dalies atsistatė (žr. 5.3 skyrių).

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

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.

Kalcio ir vitamino D papildai

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

Hipokalcemija

Prieš pradedant gydymą denozumabu, reikia šalinti hipokalcemiją. Hipokalcemija gali pasireikšti bet kuriuo gydymo denozumabu metu. Kalcio koncentracijos stebėjimas turi būti paskirtas (i) prieš skiriant pirmąją denozumabo dozę, (ii) per dvi savaites po pirmosios dozės, (iii) įtarus hipokalcemijos simptomus (simptomus žr. 4.8 skyriuje). Gydymo metu būtina apsvarstyti papildomo kalcio koncentracijos stebėjimo poreikį tiems pacientams, kuriems yra hipokalcemijos rizika, arba, jei nenurodyta kitaip, atsižvelgus į klinikinę paciento būklę.

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

Vaistinių preparatą pateikus į rinką gauta pranešimų apie sunkius simptomines hipokalcemijos atvejus (įskaitant ir mirtinus atvejus, žr. 4.8 skyrių), kurių dauguma pasireiškė per pirmąsias savaites pradėjus gydymą, tačiau jie gali pasireikšti ir vėliau.

Sutrikusi inkstų funkcija

Hipokalcemijos atsiradimo rizika didesnė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) arba kurie gydomi dializėmis. Hipokalcemijos išsivystymo ir kartu padidėjusios prieskydinių liaukų hormonų koncentracijos rizika padidėja, kai yra sunkesnis inkstų funkcijos sutrikimo laipsnis. Tokiems pacientams ypač svarbi reguliari kalcio koncentracijos stebėsena.

Žandikaulio osteonekrozė (ŽON)

Dažnai gauta pranešimų apie ŽON atvejus denozumabą vartojantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

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

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

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

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 klibėjimas, skausmas, patinimas, negyjančios žaizdos arba išskyros. Gydymo metu pacientams invazines dantų procedūras galima atlikti tik atidžiai apsvarsčius, vengiant jas atlikti, jeigu neilgai trukus bus vartojamas denozumabas.

Pacientams, kuriems vystosi ŽON, ligos valdymo planas turi būti sudarytas glaudžiai bendradarbiaujant gydančiam gydytojui ir gydytojui odontologui arba burnos chirurgui, turinčiam patirties gydant ŽON. Reikia apsvarstyti gydymo denozumabu laikino nutraukimo galimybę, kol būklė nepagerės 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 – steroidų vartojimas ir chemoterapija ir (arba) vietiniai rizikos veiksniai, pvz., infekcija arba trauma. Išorinio ausies kanalo osteonekrozės galimybę reikėtų turėti omenyje gydant tuos denozumabą vartojančius pacientus, kuriems pasireiškia su ausimi susijusių simptomų, įskaitant simptomus, kuriuos sukelia lėtinės ausų infekcijos.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

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 duomenys. Atipiniai šlaunikaulio lūžiai taip pat pasitaikė pacientams, sergantiems tam tikromis gretutinėmis ligomis (pvz., vitamino D deficitu, reumatoidiniu artritu, hipofosfatazija) ir vartojantiems kai kurias vaistines medžiagas (pvz., bisfosfonatus, gliukokortikoidus, protonų siurblio inhibitorius). Šių lūžių atvejų gali įvykti ir neskiriant antirezorbcinės terapijos. Panašūs lūžiai, susiję su bisfosfonatų vartojimu, dažnai yra abipusiai, todėl denozumabu gydomiems pacientams, kuriems įvyko vieno šlaunikaulio kūno lūžis, reikia ištirti ir kitą šlaunikaulį. Reikia apsvarstyti gydymo denozumabu nutraukimo galimybę pacientams, kuriems įtariamas atipinis šlaunikaulio lūžis, kol jie bus ištirti bei individualiai 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. Pacientams, jaučiantiems panašių simptomų, reikia įvertinti nepilno šlaunikaulio lūžio galimybę.

Pacientų, sergančių gigantinių ląstelių kaulų navikais, ir pacientų, kurių skeletas auga, hiperkalcemija nutraukus gydymą

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 stebėkite, ar pacientams nepasireiškia hiperkalcemijos požymių ir simptomų, periodiškai vertinkite kalcio koncentraciją serume ir pakartotinai įvertinkite paciento kalcio ir vitamino D papildų poreikį (žr. 4.8 skyrių).

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

Kiti

Pacientams, kurie gydomi denozumabu, negalima kartu skirti kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra denozumabo (skirtų osteoporozei gydyti).

Pacientams, kurie gydomi denozumabu, negalima kartu skirti bisfosfonatų.

Gigantinių ląstelių kaulų naviko piktybėjimas arba progresavimas, atsirandant metastazėms, yra nedažnas reiškinyss 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. Turimi klinikiniai duomenys padidėjusios gigantinių ląstelių kaulų naviko piktybėjimo rizikos denozumabu gydytiems pacientams nerodo.

Ispėjimai dėl pagalbinių medžiagų

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 79,9 mg sorbitolio, tai atitinka 47 mg/ml. Reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį.

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

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 0,17 mg polisorbato 20, tai atitinka 0,1 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Klinikinių tyrimų metu denozumabą kartu su standartiniu priešvėžiniu gydymu vartojo pacientai, anksčiau gydyti bisfosfonatais. Kliniškai reikšmingų denozumabo koncentracijos serume ir farmakodinamikos (šlapimo N-telopeptido, koreguoto pagal kreatiną, šNTX/Kr) pakitimų, kartu taikant chemoterapiją ir (ar) hormoninę terapiją ar prieš tai vartojant į veną leidžiamus bisfosfonatus, nenustatyta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

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

Žindymas

Ar denozumabo išsiskiria į moters pieną, nežinoma. Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. „Išjungtų pelių“ tyrimai rodo, kad RANKL nebuvimas nėštumo metu gali trikdyti pieno liaukų brendimą ir bloginti žindymą po atsivedimo (žr. 5.3 skyrių). Sprendimą, ar nutraukti žindymą, ar gydymą denozumabu, reikia priimti atsižvelgiant į žindymo naudą naujagimiui ar kūdikiui ir gydymo naudą moteriai.

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Denozumabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendrieji saugumo duomenys yra vienodi visoms patvirtintoms denozumabo indikacijoms.

Po denozumabo suleidimo labai dažnai gauta pranešimų apie hipokalcemiją, paprastai per pirmąsias dvi savaites. Hipokalcemija gali būti sunki ir simptominė (žr. 4.8 poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Kalcio kiekio koncentracijos sumažėjimai paprastai buvo tinkamai sureguliuoti kalcio ir vitamino D papildais. Dažniausias nepageidaujama reakcija vartojant denozumabą yra skeleto ir raumenų skausmas. Denozumabą vartojantiems pacientams dažnai nustatyti žandikaulio osteonekrozės atvejai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Remiantis pasireiškimo dažniu, nepageidaujamos reakcijos keturių III fazės, dviejų II fazės klinikinių tyrimų metu ir vaistinių preparatų pateikus į rinką išvardytos naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus (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 ir organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos pacientams, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs piktybinis navikas, įskaitant išplitusį į kaulus, 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	Pacientų, sergančių gigantinių ląstelių kaulų navikais, hiperkalcemija nutraukus gydymą ³
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. skyrelį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

² Žr. skyrelį „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 pacientams, gydytiems denozumabu, nei gydytiems 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 kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs piktybinis navikas, įskaitant išplitusį į kaulus, 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 klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie hipokalcemiją 5,7 % pacientų, sergančių gigantinių ląstelių kaulų naviku. Nė vienas iš nepageidaujamų atvejų nebuvo svarstytas kaip sunkus.

Vaistinių preparatą pateikus į rinką gauta pranešimų apie sunkius simptomines hipokalcemijos atvejus (įskaitant ir mirtinus atvejus), kai dauguma atvejų pasireiškė per pirmąsias savaites pradėjus gydymą. Sunkios simptominės hipokalcemijos klinikinių apraiškų pavyzdžiai yra QT intervalo pailgėjimas, tetanija, traukuliai ir pakitusi psichikos būklė (įskaitant komą) (žr. 4.4 skyrių). Klinikinių tyrimų metu hipokalcemijos simptomai buvo parestzija arba raumenų sustingimas, trūkčiojimas, spazmai ir mėšlungis.

Žandikaulio osteonekrozė (ŽON)

Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad ŽON dažniau pasitaiko pacientams, kuriems buvo taikytas ilgesnis gydymas. ŽON taip pat buvo diagnozuota po gydymo denozumabu; 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, nepasveikusių po dantų ar burnos chirurginės operacijos, arba pacientai, kuriems buvo planuojama atlikti invazinę dantų procedūrą.

SSR profilaktikos klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad ŽON buvo dažnesnė pacientams, gydytiems denozumabu, nei gydytiems zoledrono rūgštimi. Didžiausias ŽON dažnis nustatytas III fazės tyrime daugine mieloma sergantiems pacientams. Šio tyrimo dvigubai koduoto gydymo fazėje ŽON patvirtinta 5,9 % denozumabu gydytų pacientų (gydymo trukmės mediana 19,4 mėnesio; diapazonas 1–52) ir 3,2 % zoledrono rūgštimi gydytų pacientų. Pasibaigus šio tyrimo dvigubai koduoto gydymo fazei, patvirtintos ŽON dažnis, pakoreguotas pagal pacientų metų kriterijų, denozumabo grupėje (gydymo trukmės mediana 19,4 mėnesio; diapazonas 1–52), pirmaisiais gydymo metais buvo 2,0 100 pacientų metų, antraisiais metais 5,0 ir vėliau – 4,5. ŽON mediana buvo 18,7 mėnesio (diapazonas 1–44).

Pirmosiose gydymo fazėse trijų III fazės aktyviai kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs piktybinis navikas, įskaitant išplitusį į kaulus, duomenimis, ŽON buvo diagnozuota 1,8 % denozumabu gydytų pacientų (vidutinė gydymo trukmė 12,0 mėnesių; diapazonas 0,1–40,5) ir 1,3 % pacientų, gydytų zoledrono rūgštimi. Klinikinis šių atvejų apibūdinimas gydymo grupėse buvo panašus. Daugumai pacientų, kuriems buvo diagnozuota ŽON

(81 % abiejose gydymo grupėse), anksčiau buvo ištrauktas dantis, buvo bloga burnos higiena ir (arba) jie naudojo dantų prietaisą. Daugumai pacientų buvo taikoma arba buvo taikyta chemoterapija.

Klinikinių tyrimų metu pacientams, sergantiems krūties ar prostatos vėžiu, buvo pritaikyta pratęsta gydymo denozumabu fazė (vidutinė bendra gydymo trukmė 14,9 mėnesių; diapazonas 0,1–67,2). Pratęsto gydymo fazės metu ŽON buvo patvirtintas 6,9 % pacientų, sergančių krūties vėžiu ir prostatos vėžiu.

Patvirtinto pagal paciento metus ŽON bendras dažnis pirmaisiais gydymo metais buvo 1,1 100 pacientų metų, antraisiais metais – 3,7 ir vėliau – 4,6. ŽON 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 dažnio po 5 metų proporcija buvo 5,7 % (95 % PI: 4,4, 7,3; stebėjimo laiko mediana 20 mėnesių [diapazonas 0,2–60]) denozumabą 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 grupėje. ŽON dažnio po penkerių metų proporcija tarp pacientų, 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, sergantiems nemetastazavusiu prostatos vėžiu (šiai pacientų populiacijai denozumabas nėra indikuotinas), kurie buvo gydomi ilgiau, iki 7 metų, pakoreguoto pagal paciento metus diagnozuotos ŽON dažnis pirmaisiais gydymo metais buvo 1,1 100 pacientų 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). Patvirtintos ŽON bendras dažnis, pakoreguotas pagal pacientų metus, buvo 1,5 100 pacientų 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 mediana buvo 41 mėnuo (diapazonas 11–96).

Siekiant papildomai 5 metus ar ilgiau toliau stebėti tiriamuosius, sergančius gigantinių ląstelių kaulų navikais (GLKN), kurie buvo gydyti 6 tyrime, buvo atliktas 7 tyrimas. ŽON buvo nustatyta 6 pacientams (11,8 %) iš 51 gydyto paciento, o bendro denozumabo dozių skaičiaus mediana buvo 42 dozės. Trys iš šių ŽON atvejų buvo mediciniškai patvirtinti.

Su vaistiniu preparatu susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos

Vaistinį preparatą pateikus į rinką gauta pranešimų apie denozumabą vartojusiems pacientams pasireiškusias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant retus anafilaksinės reakcijos atvejus.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

Visos klinikinių tyrimų programos metu gauta pranešimų apie denozumabą vartojusiems pacientams pasireiškusius nedažnus atipinių šlaunikaulio lūžių atvejus, ir ta rizika buvo tuo didesnė, kuo ilgesnė buvo gydymo trukmė. Reiškinių buvo gydymo metu ir iki 9 mėnesių nutraukus gydymą (žr. 4.4 skyrių).

GLKN klinikinių tyrimų programos metu gauta pranešimų apie denosumab vartojusiems pacientams pasireiškusius dažnus atipinių šlaunikaulio lūžių atvejus. 6 tyrime pacientams, turintiems gigantinių ląstelių kaulų naviką, patvirtinto atipinio šlaunikaulio lūžio dažnis buvo 0,95 % (5/526). 7 stebėjimo tyrime pacientams, gydytiems denozumabu, patvirtinto atipinio šlaunikaulio lūžio dažnis buvo 3,9 % (2/51).

Skeleto ir raumenų skausmas

Vaistinių preparatą pateikus į rinką, pacientams, gydomiems denozumabu, buvo stebėti skeleto ir raumenų skausmas, 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 tektų nutraukti tiriamąjį gydymą, buvo nedažnas.

Naujas pirminis piktybinis navikas

Keturių III fazės aktyviai kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo diagnozuoti išplitę piktybiniai navikai, įskaitant išplitusius į kaulus, pirmosiose dvigubai koduoto gydymo fazėse naujas pirminis piktybinis navikas pasireiškė 54 iš 3691 (1,5 %) denozumabu gydyto paciento (vidutinė gydymo trukmė 13,8 mėnesio; diapazonas: 1,0–51,7) ir 33 iš 3688 (0,9 %) zoledrono rūgštimi gydytų pacientų (vidutinė gydymo trukmė 12,9 mėnesio; diapazonas: 1,0–50,8).

Po vienerių metų vartojusiųjų denozumabą grupėje kumuliacinis naujų atvejų dažnis buvo 1,1 %, o zoledrono rūgšties grupėje – 0,6 %.

Nebuvo matyti jokio su gydymu susijusio konkretaus vėžio ar vėžio grupių modelio.

Pacientams, turintiems gigantinių ląstelių kaulų naviką, naujo piktybinio naviko, įskaitant kaulų ir ne kaulų piktybinius navikus, dažnis 6 tyrime buvo 3,8 % (20/526). 7 stebėjimo tyrime pacientams, gydytiems denozumabu, šis dažnis buvo 11,8 % (6/51).

Kerpligės tipo medikamentinis išbėrimas

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

Vaikų populiacija

Denozumabo poveikis tirtas atviro tyrimo metu, kuriame dalyvavo 28 paaugliai, sergantys gigantinių ląstelių kaulų naviku, kurių skeletas susiformavęs. Remiantis šiais nepakankamais duomenimis, nepageidaujamų reiškinių pobūdis buvo panašus į suaugusiųjų.

Vaistinių preparatą pateikus į rinką, vaikams nustatyta kliniškai reikšmingų hiperkalcemijos po gydymo nutraukimo atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Kitos ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems vėžys neprogresavo ir kuriems buvo diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) arba buvo atliekamos dializės, duomenimis, nevartojant kalcio papildų, hipokalcemijos atsiradimo rizika buvo didesnė. Hipokalcemijos išsivystymo rizika gydymo denozumabu metu yra didesnė, kai yra sunkesnis inkstų funkcijos sutrikimo laipsnis. Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 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, duomenimis, nepaisant kalcio papildų vartojimo, išsivystė hipokalcemija. Bendras sergamumas kliniškai reikšminga hipokalcemija buvo 9 %.

Padidėjusi prieskydinių liaukų hormonų koncentracija taip pat buvo stebėta denozumabą vartojantiems pacientams, kuriems buvo diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba taikoma dializė. Kalcio koncentracijų stebėseną ir tinkamas kalcio ir vitamino D papildų vartojimas yra ypač svarbu pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas 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.

Osenvelt 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 (vienintelės rūšies 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 taikiny 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 navikas, įskaitant išplitusį į kaulus, duomenimis, denozumabo dozės suleidimas po oda arba kas 4 savaites (K4S), arba kas 12 savaičių lėmė greitą kaulų rezorbcijos žymenų (šNTX/Kr, CTx serume) sumažėjimą: vidutinis šNTX/Kr sumažėjimas maždaug 80 % per vieną savaitę, nepriklausomai nuo anksčiau taikyto gydymo bisfosfonatais arba pradinės šNTX/Kr koncentracijos. III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, pacientams, kuriems yra progresavęs (išplitęs) pažeidžiantis kaulus piktybinis navikas, vidutinis šNTX/Kr sumažėjimas maždaug 80 % išsilaikė 49 gydymo denozumabu (120 mg K4S) savaites.

Imunogeniškumas

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

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

Denozumabo 120 mg dozės, suleidžiamos po oda kas 4 savaites, arba 4 mg zoledrono rūgšties dozės (keičiant dozę sumažėjusios inkstų funkcijos atveju), suleidžiamos į veną kas 4 savaites,

veiksmingumas ir saugumas buvo palygintas trijų atsitiktinių imčių dvigubai koduotų aktyviai kontroliuojamųjų tyrimų metu pacientams, negydytiems bisfosfonatais į veną, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs piktybinis navikas, įskaitant išplitusį į kaulus: suaugusiesiems, sergantiems krūties vėžiu (pirmasis tyrimas), kitais solidiniais navikais arba daugybine mieloma (antrasis tyrimas) ir kastracijai atspariu prostatos vėžiu (trečiasis tyrimas). Visų šių aktyviai kontroliuojamų 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, nepasveikusių po dantų ar burnos chirurginės operacijos, arba pacientų, 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, parodančių denozumabo pranašumą, lyginant su zoledrono rūgštimi, metu pacientams buvo siūloma dalyvauti atviroje 2 metų trukmės iš anksto nustatytoje gydymo denozumabu fazėje. SSR buvo apibūdinami taip: patologiniai lūžiai (vertebraliniai ir ne vertebraaliniai), spindulinis kaulų gydymas (įskaitant radioizotopų naudojimą), kaulų chirurginės procedūros, 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 diagnozuotas išplitęs piktybinis navikas, įskaitant išplitusį į kaulus

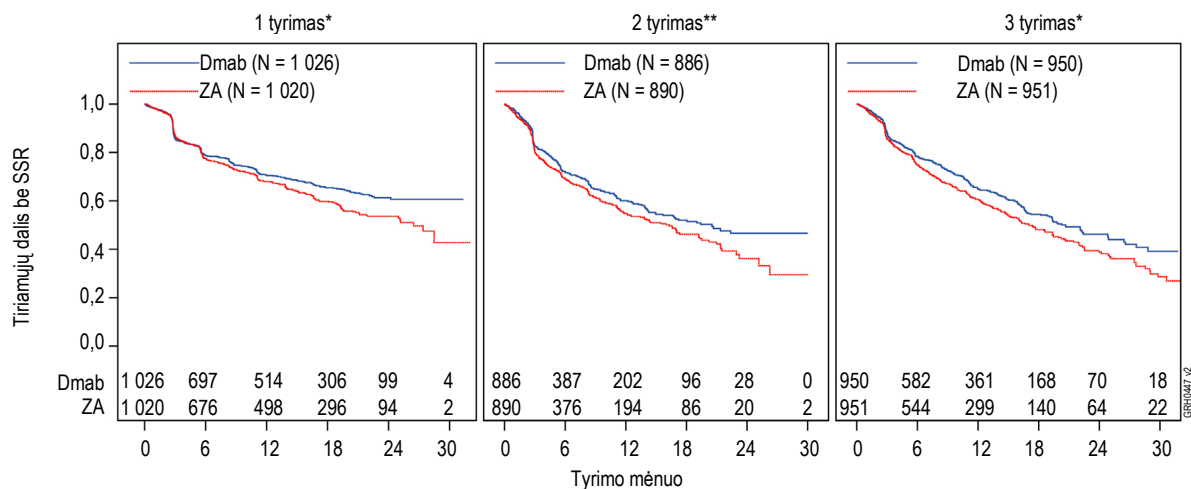
	Pirmasis tyrimas krūties vėžys		Antrasis tyrimas kiti solidiniai navikai** arba daugybė mieloma		Trečiasis tyrimas prostatos vėžys		Bendri duomenys išplitęs vėžys	
	denozumabas	zoledrono rūgštis	denozumabas	zoledrono rūgštis	denozumabas	zoledrono rūgštis	denozumabas	zoledrono rūgštis
N	1 026	1 020	886	890	950	951	2 862	2 861
Pirmasis SSR								
Laikotarpio mediana (mėnesiai)	NP	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Laikotarpio medianos skirtumas (mėnesiai)	ND		4,2		3,5		8,2	
SR (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	
Neblogesnio įvertinimo / pranašumo p reikšmė	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Pacientų 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
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	
Pranašumo 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 tyrimas krūties vėžys		Antrasis tyrimas kiti solidiniai navikai** arba daugybinė mieloma		Trečiasis tyrimas prostatos vėžys		Bendri duomenys išplitęs vėžys	
	denozumabas	zoledrono rūgštis	denozumabas	zoledrono rūgštis	denozumabas	zoledrono rūgštis	denozumabas	zoledrono rūgštis
N	1 026	1 020	886	890	950	951	2 862	2 861
Pirmasis SSR arba PNHK								
Laikotarpio mediana (mėnesiai)	NP	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
SR (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	
Pranašumo p reikšmė	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Pirmasis kaulų spindulinio gydymo seansas								
Laikotarpio mediana (mėnesiai)	NP	NP	NP	NP	NP	28,6	NP	33,2
SR (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	
Pranašumo p reikšmė	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NP = nepasiekta. ND = nėra duomenų. PNHK = su piktybiniu naviku susijusi hiperkalcemija. SMR = angl. *skeletal morbidity rate* – sergamumo, susijusio su skeletu, rodiklis. SR = santykinė rizika. 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. Skačiuojami tik tie reiškiniai, kurie pasireiškė praėjus ≥ 21 parai po pirmojo reiškinio.

** Įskaitant NSCLC (angl. *Non small cell lung cancer* – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys), 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



Dmab = Denozumabas 120 mg K4S

ZA = Zoledrono rūgštis 4 mg K4S

N = Atsitiktiniu būdu suskirstytų tiriamųjų skaičius

* = Statistiškai reikšmingas pranašumas; ** = Statistiškai reikšmingas neblogesnis įvertinimas

Ligos progresavimas ir bendrasis išgyvenamumas esant solidinių navikų metastazėms

Visų trijų tyrimų ir bendros prieš tyrimus numatytos trijų tyrimų rezultatų analizės duomenimis, ligos progresavimas vartojant denozumabą ar zoledrono rūgštį buvo panašus.

1, 2 ir 3 tyrimo metu, pacientų, sergančių išplitusiu piktybiniu naviku, įskaitant išplitusį į kaulus, bendras išgyvenamumas vartojant denozumabą ar zoledrono rūgštį buvo panašus: pacientų, sergančių

krūties vėžiu (santykinė rizika ir 95 % PI buvo 0,95 [0,81, 1,11]), pacientų, sergančių prostatos vėžiu (santykinė rizika ir 95 % PI buvo 1,03 [0,91, 1,17]), pacientų, sergančių kitais solidiniais navikais arba daugybine mieloma (santykinė rizika ir 95 % PI buvo 0,95 [0,83, 1,08]). Vėlesnės (angl. *post-hoc*) antrojo tyrimo (pacientai, kuriems buvo diagnozuoti kiti solidiniai navikai arba daugybinė mieloma) rezultatų analizės metu buvo analizuojamas bendras išgyvenamumas trijų rūšių navikų, kurie buvo naudojami sluoksniuojant, atvejais (t. y. nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio, daugybinės mielomos ir kitais atvejais). Bendras išgyvenamumas vartojant denozumabą buvo ilgesnis nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju (santykinė rizika [95 % PI] 0,79 [0,65, 0,95]; n = 702), ilgesnis vartojant zoledrono rūgštį daugybinės mielomos atveju (santykinė rizika [95 % PI] 2,26 [1,13, 4,50]; n = 180) ir panašus vartojant denozumabą ar zoledrono rūgštį kitų rūšių navikų atvejais (santykinė rizika [95 % PI] 1,08 [0,90, 1,30]; n = 894). Šiame tyrime nekreipta dėmesio į prognostinius veiksnius ar priešnavikinį gydymą. Bendros prieš tyrimus numatytos pirmo, antro ir trečio tyrimų rezultatų analizės duomenimis, bendras išgyvenamumas vartojant denozumabą ir zoledrono rūgštį buvo panašus (santykinė rizika ir 95 % PI 0,99 [0,91, 1,07]).

Poveikis skausmui

Laikotarpis, per kurį palengvėjo skausmas (t. y. sumažėjimas ≥ 2 balų, palyginti su pradiniu, pagal didžiausio skausmo įvertinimą pagal BPI-SF [angl. *The Brief Pain Inventory short form* – trumpalaikio skausmo įvertinimo trumpoji forma]), vartojant denozumabą ar zoledrono rūgštį kiekviename tyrime ir bendros analizės duomenimis buvo panašus. Bendrų rezultatų *post-hoc* analizės duomenimis, laikotarpio, per kurį skausmas pasunkėjo (didžiausias 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 paromis) ($p = 0,0002$).

Klinikinis veiksmingumas pacientams, sergantiems daugine mieloma

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

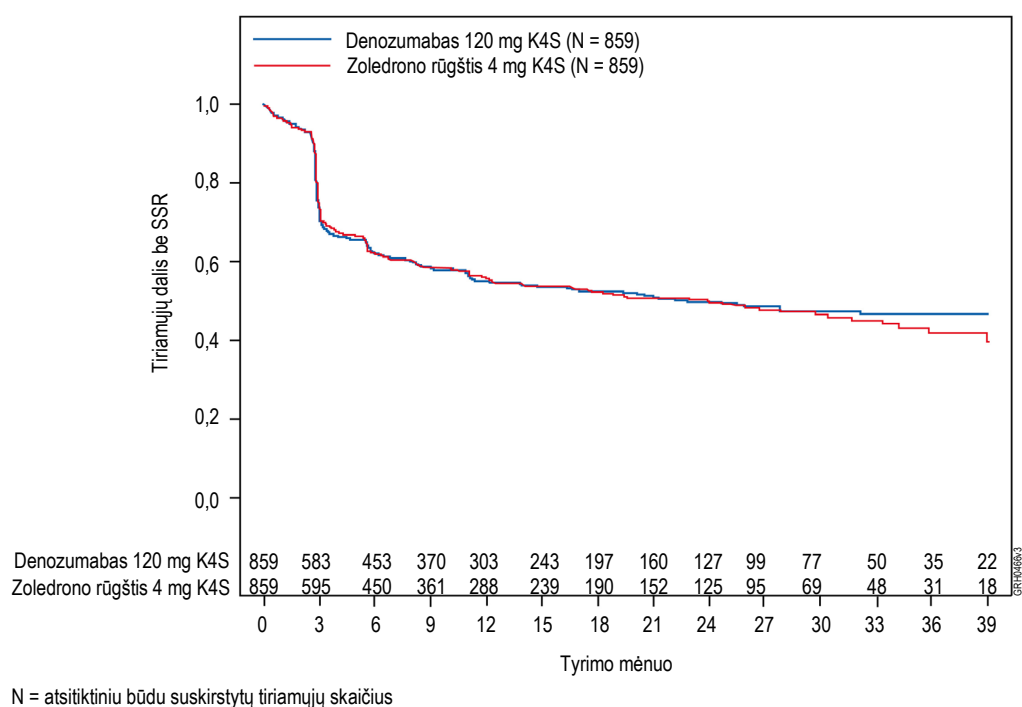
Šio tyrimo metu, 1 718 daugine mieloma sergančių ir mažiausiai vieną kaulų pakenkimą turinčių pacientų atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti vartoti denozumabą 120 mg po oda kas 4 savaites (K4S) arba 4 mg zoledrono rūgšties į veną (i.v.) kas 4 savaites (dozė koreguota pagal inkstų funkciją). Pirminė vertinamoji baigtis buvo įrodymas, kad zoledrono rūgštis nėra pranašesnė vertinant laiką iki tyrimo nustatytų pirmųjų su skeletu susijusių reiškinių (SSR) pasireiškimo. Antrinė vertinamoji baigtis buvo pranašumo įrodymas, vertinant laiką iki pirmojo SSR pasireiškimo, laiką iki pirmojo ir vėlesnių SSR pasireiškimo ir bendrą išgyvenamumą. SSR buvo apibūdinami taip: pataloginiai 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 pirmaeiliam gydymui buvo taikytas/ ketinamas taikyti gydymas naujos kartos vaistinėmis preparatais (naujos kartos vaistiniai preparatai yra bortezomibas, lenalidomidas arba talidomidas) ir 60,7 % pacientų anksčiau yra pasireiškusios 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 sergamumu, ir perspektyviniame, daugiacentriame, atviraime, IV fazės tyrime (7 tyrimas), kuriame vykdytas ilgalaikis 6 tyrimo dalyvavusių pacientų saugumo stebėjimas. Pacientai gavo 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 tyrimo dalyvavo 37 suaugusieji pacientai, kuriems diagnozuotas histologiškai patvirtintas nerezekuotinas arba pasikartojantis gigantinių ląstelių kaulų navikas. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo atsako rodiklis, kuris buvo apibrėžtas kaip arba mažiausiai 90 % gigantinių ląstelių išnykimas nuo pradinio vertinimo (arba visiškai 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 %) radiologiškai nenustatyta jokie pakenkimo progresavimo.

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

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

7 tyrimo dalyvavo 85 suaugę pacientai, kurie prieš tai dalyvavo 6 tyrimo iki jo pabaigos. Pacientams buvo leidžiama vartoti denozumabą GLKN gydyti, visi pacientai buvo stebimi 5 metus. Pagrindinis tikslas buvo įvertinti ilgalaikį denozumabo saugumo profilį pacientams, kuriems nustatytas gigantinių ląstelių kaulų navikas.

Poveikis skausmui

Atliekant galutinę jungtinę 1-osios ir 2-osios grupių analizę nustatyta, kad 30,8 % rizikos grupės pacientų (t. y. tiems, kurių skausmo balas tyrimo pradžioje buvo blogiausias – ≥ 2) per 1 gydymo savaitę didžiausias skausmas kliniškai reikšmingai sumažėjo (t. y. ≥ 2 balais nuo pradinio vertinimo), o ≥ 50 % sumažėjo 5 savaitę. Šie skausmo intensyvumo sumažėjimai išliko per visus paskesnius vertinimus.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atsisakė pateikti rezultatus denozumabo tyrimų apie kaulų pažeidimo prevenciją visose vaikų, kuriems diagnozuotos metastazės kauluose, populiacijos grupėse ir gigantinių ląstelių kaulų navikų gydymą vaikų, jaunesnių nei 12 metų, populiacijos grupėse (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

6 tyrimo metu denozumabas buvo tiriamas gigantinių ląstelių kaulų navikais sergančių 28 paauglių (13-17 metų 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 pacientui paaugliui, sergančiam chirurgiškai negydoma liga (N = 14), liga pasikartojo per pradinį gydymą. Trylika iš 14 chirurgiškai gydoma liga sergančių pacientų, kuriems planuojama operacija buvo susijusi su dideliu sergamumu, iki 6 mėnesio apsiėjo be operacijos.

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, sergantiems išplitusiu vėžiu, kuriems buvo paskirtos kartotinės 120 mg vaistinio preparato dozės kas 4 savaites, buvo stebėtas denozumabo koncentracijos serume kaupimosi padidėjimas maždaug dviem kartais, o pusiausvyra buvo pasiekta 6-ą mėnesį (tai atitinka nuo laiko nepriklausomą farmakokinetiką). Pacientų, sergančių daugine mieloma, kurie gavo 120 mg dozės kas 4 savaites, mažiausios koncentracijos mediana tarp 6 ir 12 mėnesio svyravo mažiau kaip 8 %. Pacientų, sergančių gigantinių ląstelių kaulų navikais, kurie gavo 120 mg denozumabo kas 4 savaites ir įsotinamąją dozę 8 ir 15 dienomis, organizme pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo per pirmąjį gydymo mėnesį. Tarp 9 ir 49 savaitės mažiausia koncentracija svyravo mažiau kaip 9 %. Pusinis eliminacijos laikas iš pacientų, nutraukusių 120 mg vaistinio preparato dozes kas 4 savaites vartojimą, organizmo truko vidutiniškai 28 paras (svyravo nuo 14 iki 55 parų).

Farmakokinetikos populiacijoje analizė neparodė kliniškai reikšmingų denozumabo sisteminės ekspozicijos nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai pokyčių, susijusių su amžiumi (nuo 18 iki 87 metų), rase / priklausomybe etninei grupei (buvo tirti juodaodžiai, lotynų amerikiečiai, azijiečiai ir baltieji), lytimi, solidinio naviko rūšimi ar pacientams, sergantiems daugine mieloma. Kūno masės 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 masės ribose.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Denozumabui būdinga nelinijinė farmakokinetika plačiose dozių ribose, bet vartojant 60 mg (arba 1 mg/kg) ar didesnes dozes ekspozicija didėja maždaug proporcingai dozei. Farmakokinetika yra nelinijinė greičiausiai dėl nuo taikinio priklausomo eliminacijos būdo įsotinamumo esant mažoms koncentracijoms.

Sutrikusi inkstų funkcija

Denozumabo tyrime (60 mg, n = 55 ir 120 mg, n = 32), kuriame dalyvavo išplitusiu vėžiu nesergantys pacientai, bet 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 denozumabo dozes, inkstų funkcijos stebėti nereikia.

Sutrikusi kepenų funkcija

Specialių tyrimų su pacientais, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Apskritai monokloniniai antikūnai nėra eliminuojami metabolizmo kepenyse būdu. Manoma, kad kepenų funkcijos sutrikimas neveikia denozumabo farmakokinetikos.

Senyvi pacientai

Saugumo ir veiksmingumo senyviems ir jaunesniems pacientams skirtumų nepastebėta. Kontroliuojamieji klinikiniai denozumabo tyrimai, kuriuose dalyvavo vyresni kaip 65 metų pacientai, kuriems buvo diagnozuoti išplitę piktybiniai navikai, įskaitant išplitusius į kaulus, parodė, kad veiksmingumas ir saugumas senyviems ir jaunesniems pacientams yra panašūs. Senyviems pacientams dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Paaugliams, kurių skeletas subrendęs (12–17 metų), sergantiems gigantinių ląstelių kaulų naviku ir vartojantiems 120 mg kas 4 savaites bei įsotinamąją dozę 8 ir 15 dienomis, ir suaugusiesiems pacientams, sergantiems GLKN, 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 vartotas kitas biologinis RANK/RANKL inhibitorius, 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 pažaidą, 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, prostatos ir plaučių vėžio atvejais. Pieno liaukos naviko sužadinimo pelėms modeliuose RANK-Fc mažino hormono sukeltą pieno liaukos epitelio proliferaciją ir lėtino naviko formavimąsi.

Įprastiniai mėginiai denozumabo genotoksiškumui nustatyti neatlikti, nes tokie tyrimai nėra svarbūs šiai molekulei. Vis dėlto atsižvelgiant į vaistinio preparato savybes nesitikima, kad denozumabas darytų kokią nors genotoksinę poveikį.

Denozumabo kancerogeninis poveikis ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais neįvertintas.

Vienartinės 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, kurios pirmąjį nėštumo trimestrą atitinkantį laikotarpį gavo 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 vaikingomis *cynomolgus* beždžionėmis, gavusiomis denozumabo dozes, kurių sisteminė ekspozicija buvo 12 kartų didesnė nei žmogaus dozė, metu nustatytas didesnis negyvagimių ir postnatalinio mirtingumo dažnis; pakitęs kaulų augimas, dėl kurio sumažėjo kaulų tvirtumas, sulėtėjusi hematopoezė ir dantų poslinkis; periferinių limfmazgių nebuvimas, sulėtėjęs neonatalinis augimas. Matomas nepageidaujamas poveikis (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) reprodukcinei sistemai nenustatytas. Po gimimo praėjus 6 mėnesiams su kaulais susiję pakitimai atsistatė ir įtakos dantų dygimui neturėjo. Tačiau vienam gyvūnui išliko poveikis limfmazgiams ir dantų poslinkiui bei stebėta daugelio audinių mažo ir vidutinio laipsnio mineralizacija (ryšys su gydymu neaiškus). Nerasta įrodymų apie žalingą poveikį motinai prieš gimdymą, gimdymo metu nepageidaujamas poveikis motinai stebėtas nedažnai. Motinos pieno liaukos išsivystymas buvo normalus.

Kaulo kokybės tyrimų su beždžionėmis, kurioms taikytas ilgalaikis gydymas denozumabu, duomenimis, kaulų apykaitos sulėtėjimas buvo susijęs su kaulo stiprumo padidėjimu ir normalia kaulo histologija.

Tyrimo su genetiškai modifikuotais pelių patiniais, kad turėtų huRANKL („įjungtos“ pelės), patyrusios transkortikalinį kaulo lūžį, duomenimis, denozumabas lėtino kremzlės pasišalinimą ir lūžio rumbo restruktūrizaciją, palyginti su kontrolinės grupės gyvūnų, bet nepalankaus poveikio biomechaniniam tvirtumui nebuvo.

Ikiklinikiniuose tyrimuose „išjungtoms“ pelėms, kurios neturėjo RANK arba RANKL, nepasireiškė laktacija dėl pieno liaukos brendimo slopinimo (pieno liaukų vystymasis nėštumo metu) ir sutriko limfmazgių formavimasis. Atsivestų „išjungtų“ (RANK/RANKL neturinčių) pelių jauniklių kūno masė buvo mažesnė, 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 gydytos RANKL inhibitoriais, jaunikliams ir šie pokyčiai iš dalies buvo grįžtami, nutraukus RANKL inhibitoriaus vartojimą. Nenormalios augimo plokštelės nustatytos ir primatų paaugliams vartojant denozumabo dozes (10 ir 50 mg/kg dozės), kurias vartojant 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 (pH koreguoti)*

Sorbitolis (E420)

Polisorbatas 20 (E432)

Injekcinis vanduo

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

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

Išimtas iš šaldytuvo, Osenvelt gali būti laikomas ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje vieną ne ilgesnį kaip 63 dienų laikotarpį, gamintojo pakuotėje, tačiau neviršijant gamintojo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos. Prireikus Osenvelt per šį ne ilgesnį kaip 63 dienų laikotarpį gali būti vieną kartą dedamas atgal į šaldytuvą ir laikomas ten iki gamintojo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos.

Sunaikinkite Osenvelt, jeigu jis nebuvo suvartotas per vieną ne ilgesnį kaip 63 dienų laikotarpį ne šaldytuve arba iki gamintojo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos, atsižvelgiant į tai, kas įvyks anksčiau.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

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

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1,7 ml tirpalo vienkartiniam 1 tipo stiklo flakone su (butilo) guminiu kamščiu ir aliuminio uždoriu su nuplėšiama dalimi.

1, 3 arba 4 flakonų pakuotės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

- Prieš vartojimą Osenvelt tirpalą būtina apžiūrėti. Tirpalo, kuriame yra matomų dalelių arba kuris yra drumstas ar pakitusios spalvos, leisti negalima.
- Negalima kratyti.
- Kad būtų išvengta nemalonaus pojūčio injekcijos vietoje, prieš injekciją flakoną reikia sušildyti iki kambario (ne aukštesnės kaip 30 °C) temperatūros ir vaistinį preparatą lėtai suleisti.
- Suleisti visą flakono turinį.
- Denozumabui leisti rekomenduojama 27 dydžio adata.
- Pakartotinai pradurti flakono kamščio negalima.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest,
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Vengrija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1904/001
EU/1/24/1904/002
EU/1/24/1904/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2025 m. vasario 14 d.

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 GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

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

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

CELLTRION, Inc.
20, Academy-ro 51 beon-gil,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Korėjos Respublika

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Nuvisan France S.A.R.L
2400 Route des Colles,
06410 Biot,
Prancūzija

Midas Pharma GmbH
Rheinstrasse 49, West,
55218 Ingelheim Am Rhein,
Rhineland-Palatinate,
Vokietija

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnològic del Vallès,
Cerdanyola del Vallès,
08290 Barcelona,
Ispanija

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

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 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 įgyvendinta paciento priminimo kortelė dėl žandikaulio osteonekrozės.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ FLAKONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Osenvelt 120 mg injekcinis tirpalas
denosumabum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

Išsamesnę informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

1 vienkartinis flakonas

3 vienkartiniai flakonai

4 vienkartiniai flakonai

120 mg/1,7 ml

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.

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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest,

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Vengrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1904/001 1 flakonas

EU/1/24/1904/002 3 flakonai

EU/1/24/1904/003 4 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)

Osenvelt 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

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Osenvelt 120 mg injekcinis tirpalas denozumabas (*denosumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki 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 Osenvelt metu.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Osenvelt ir kam jis vartojamas

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

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

Osenvelt taip pat vartojamas gigantinių 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 Osenvelt

Osenvelt vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija denozumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jei Jūsų kraujyje bus labai mažas kalcio kiekis, kuris nebuvo gydytas, sveikatos priežiūros specialistas Jums Osenvelt neskirs.

Jeigu Jums bus neužgijusių žaizdų po odontologinių arba burnos operacijų, sveikatos priežiūros specialistas Jums Osenvelt neskirs.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Osenvelt.

Kalcis ir vitamino D papildai

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

Mažas kalcio kiekis kraujyje

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

Sutrikusi inkstų funkcija

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

Burnos, dantų ir žandikaulio problemos

Pacientams, kuriems dėl vėžio sukeltos būklės yra leidžiamos denozumabo injekcijos, dažnai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 asmenų) registruoti vadinamosios žandikaulio osteonekrozės (žandikaulio pažaidos) atvejai. Žandikaulio osteonekrozė gali pasireikšti ir baigus gydymą.

Svarbu stengtis išvengti žandikaulio osteonekrozės išsivystymo, nes ši būklė gali sukelti skausmą ir ją gali būti sunku gydyti. Siekdami sumažinti žandikaulio osteonekrozės išsivystymo pavojų, turite imtis tam tikrų atsargumo priemonių.

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

Pacientams, kuriems taikoma chemoterapija ir (arba) spindulinis gydymas, vartojantiems steroidus arba angiogenezę slopinančius vaistus (skirtus vėžiui gydyti), kuriems atliekamos dantų chirurginės procedūros, neatliekantiems įprastinės dantų priežiūros, sergantiems dantenų ligomis ar rūkantiems pacientams žandikaulio osteonekrozės rizika yra didesnė.

Neįprasti šlaunikaulio lūžiai

Kai kurie žmonės gydymo denozumabu metu patyrė neįprastų šlaunikaulio lūžių. Jeigu gydymo metu pajutote naują ar neįprastą skausmą šlaunies, klubo ar kirkšnies srityje, susisieki su gydytoju.

Didelis kalcio kiekis kraujyje nutraukus gydymą denozumabu

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

Vaikams ir paaugliams

Osenvelt nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, išskyrus paauglius, kuriems yra gigantinių ląstelių kaulų navikas ir kurių kaulai nustojo augti. Osenvelt

vartojimas vaikams ir paaugliams, sergantiems kitomis vėžio formomis, kurios išplito į kaulus, netirtas.

Kiti vaistai ir Osenvelt

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 gydomas:

- kitais vaistais, kurių sudėtyje yra denozumabo;
- bisfosfonatu.

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

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

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

Jei žindote Osenvelt vartojimo metu, pasakykite gydytojui.

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Osenvelt gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Osenvelt sudėtyje yra sorbitolio (E420)

Kiekviename šio vaisto flakone yra 79,9 mg sorbitolio.

Osenvelt sudėtyje yra natrio

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

Osenvelt sudėtyje yra polisorbato 20 (E432)

Kiekviename šio vaisto preparato flakone yra 0,17 mg polisorbato 20, tai atitinka 0,1 mg/ml.

Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Osenvelt

Osenvelt turi būti vartojamas prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui.

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

Negalima kratyti.

Gydymo Osenvelt 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 Osenvelt pasireiškia bent vienas šių simptomų (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- raumenų spazmai, traukuliai, mėšlungis, tirpimas ar dilgčiojimas rankų ar kojų pirštuose arba aplink burną ir (arba) traukuliai, sumišimas ar sąmonės netekimas. Gali būti, kad kraujyje yra mažas kalcio kiekis. 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 Osenvelt arba nutraukus gydymą atsiranda bent vienas šių simptomų (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pastovus burnos ir (ar) žandikaulio skausmas ir (arba) burnos ar žandikaulio patinimas ar negyjančios žaizdos, išskyros, žandikaulio tirpimas ar sunkumo jausmas žandikaulyje, dantų kritimas gali būti žandikaulio pažaidos požymiai (osteonekrozė).

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

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

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

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

Nedažnas šalutinis poveikis (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).

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

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

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 Osenvelt

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 sušiltų iki kambario (ne aukštesnės kaip 30 °C) temperatūros. Tokiu atveju injekcija bus malonesnė. Flakoną sušildžius iki kambario (ne aukštesnės kaip 30 °C) temperatūros, jį galima laikyti kambario temperatūroje vieną ne ilgesnį kaip 63 dienų laikotarpį, tačiau neviršijant gamintojo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos. Prireikus flakoną per šį ne ilgesnį kaip 63 dienų laikotarpį galima vieną kartą dėti atgal į šaldytuvą ir laikyti ten iki gamintojo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos.

Sunaikinkite flakoną, jeigu jis nebuvo suvartotas per vieną ne ilgesnį kaip 63 dienų laikotarpį ne šaldytuve arba iki gamintojo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos, atsižvelgiant į tai, kas įvyks anksčiau.

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

Osenvelt sudėtis

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

Osenvelt išvaizda ir kiekis pakuotėje

Osenvelt yra injekcinis tirpalas (injekcija).

Osenvelt yra skaidrus, bespalvis ar blyškiai gelsvas tirpalas.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas, trys arba keturi vienkartiniai flakonai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest,
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Vengrija

Gamintojas

Nuvisan France S.A.R.L
2400 Route des Colles,
06410 Biot,
Prancūzija

Gamintojas

Midas Pharma GmbH
Rheinstrasse 49, West,
55218 Ingelheim Am Rhein,
Rhineland-Palatinate,
Vokietija

Gamintojas

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnològic del Vallès,
Cerdanyola del Vallès,
08290 Barcelona,
Ispanija

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 303 464 941 50
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: +31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L.
Tel: +34 910498478
contact_es@celltrion.com

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
contact_se@celltrionhc.com

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 Osenvelt tirpalą būtina apžiūrėti. Tirpalo, kuriame yra matomų dalelių arba kuris yra drumstas ar pakitusios spalvos, leisti negalima.
- Negalima kratyti.
- Kad būtų išvengta nemalonaus pojūčio injekcijos vietoje, prieš injekciją flakoną reikia sušildyti iki kambario (ne aukštesnės kaip 30 °C) temperatūros ir vaistinį preparatą lėtai suleisti.
- Suleisti visą flakono turinį.
- Denozumabui leisti rekomenduojama 27 dydžio adata.
- Pakartotinai pradurti flakono kamščio negalima.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.