

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

Osqay 60 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis yra žinomas

Kiekviename šio vaistinio preparato tirpalo mililitre yra 47 mg sorbitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus, bespalvis ar blyškiai gelsvas tirpalas.

pH: nuo 5,0 iki 5,5

Osmolališkumas: nuo 270 iki 350 mOsmol/kg

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

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

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

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

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

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

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

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

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

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

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

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

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

4.3 Kontraindikacijos

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

Hipokalcemija (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

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

Kalcio ir vitamino D papildai

Visiems pacientams būtina vartoti pakankamai kalcio ir vitamino D.

Atsargumo priemonės

Hipokalcemija

Svarbu identifikuoti pacientus, kuriems yra hipokalcemijos pavojus. Hipokalcemiją reikia šalinti pakankama kalcio ir vitamino D doze prieš pradedant gydymą. Kliniškai kalcio koncentraciją rekomenduojama patikrinti kiekvieną kartą prieš suleidžiant dozę, o pacientams, linkusiems į hipokalcemiją, ir po dviejų savaičių po pradinės dozės suleidimo. Jei gydymo metu bet kuriam

pacientui pasireiškia hipokalcemijos simptomų (simptomus žr. 4.8 skyriuje), reikia išmatuoti kalcio koncentraciją. Pacientus reikia paskatinti pranešti apie hipokalcemiją rodančius simptomus.

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

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Odos infekcijos

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

Žandikaulio osteonekrozė (ŽON)

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

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

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

- 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 spinduline terapija;
- blogą burnos higieną, periodonto ligas, netinkamus dantų protezus, anksčiau nustatytą dantų ligą, invazines dantų procedūras (pvz., danties traukimą).

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

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

Išorinio ausies kanalo osteonekrozė

Gauta pranešimų apie išorinio ausies kanalo osteonekrozės atvejus vartojant denozumabą. Galimi išorinio ausies kanalo osteonekrozės rizikos veiksniai – steroidų vartojimas ir chemoterapija ir (arba) lokalūs rizikos veiksniai, pvz., infekcija arba trauma. Išorinio ausies kanalo osteonekrozės galimybę

reikėtų turėti omenyje gydant tuos denozumabą vartojančius pacientus, kuriems pasireiškia su ausimi susijusių simptomų, įskaitant simptomus, kuriuos sukelia lėtinės ausų infekcijos.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

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

Ilgalaikis antirezorbcinis gydymas

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

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra denozumabo

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

Gydymo nutraukimas

Nutraukus denozumabo vartojimą, tikėtinas kaulų mineralinio tankio (KMT) sumažėjimas (žr. 5.1 skyrių), dėl kurio padidėja kaulų lūžių rizika. Todėl rekomenduojama stebėti KMT ir apsvarstyti alternatyvų gydymą pagal klinikines gaires.

Hiperkalcemija vaikams

Denozumabo negalima vartoti vaikams (< 18 metų). Gauta pranešimų apie sunkią hiperkalcemiją. Kai kurie klinikinių tyrimų 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.

Šio vaistinio preparato 60 mg 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 farmakokinetikos vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP3A4.

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

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

Žindymas

Nežinoma, ar denozumabas išsiskiria į gydytų moterų pieną. Pelių, kurioms RANKL buvo išjungtas genų inžinerijos būdu pašalinus geną („išjungtų pelių“) tyrimai rodo, kad RANKL (denozumabo taikinio, žr. 5.1 skyrių) nebuvimas nėštumo metu gali trikdyti pieno liaukų brendimą ir bloginti žindymą po atsivedimo (žr. 5.3 skyrių). Atsižvelgiant į žindymo naudą naujagimiui ar kūdikiui, 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 reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Denozumabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

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

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

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

Nustatytų nepageidaujamų reakcijų suskirstymas (žr. 1 lentelę) yra toks: labai dažnas ($\geq 1/10$), 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 grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

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

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnumo kategorija	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas Dažnas Nedažnas Nedažnas Nedažnas	Šlapimo takų infekcija Viršutinių kvėpavimo takų infekcija Divertikulitas ¹ Celiulitas ¹ Ausų infekcija
Imuninės sistemos sutrikimai	Retas Retas	Padidėjęs jautrumas vaistui 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 bėrimas ¹ Padidėjusio jautrumo vaskulitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas Labai dažnas Retas Retas Dažnis nežinomas	Galūnių skausmas Skeleto ir raumenų skausmas ¹ Žandikaulio osteonekrozė ¹ Atipiniai šlaunikaulio lūžiai ¹ Išorinio ausies kanalo osteonekrozė ²

¹ Žr. poskyrį „Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.

² Žr. 4.4 skyrių.

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

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipokalcemija

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

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

Odos infekcijos

Bendrasis 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 – 1,2 % [50 iš 4 041], denozumabo – 1,5 % [59 iš 4 050]) ir osteoporoze sirgusiems vyrams (placebo – 0,8 % [1 iš 120], denozumabo – 0 % [0 iš 120]), krūties bei

prostatos vėžiu sirgusiems pacientams, kuriems taikoma hormonų abliacija (placebo – 1,7 % [14 iš 845], denozumabo – 1,4 % [12 iš 860]). Odos infekcija, dėl kurios pacientės reikėjo guldyti į ligoninę, atsirado 0,1 % (3 iš 4 041) pomenopauzine osteoporoze sirgusių moterų, vartojusių placebo, ir 0,4 % (16 iš 4 050) moterų, vartojusių denozumabą. Minėtais atvejais dažniausiai atsirasdavo celiulitas. Odos infekcijos, apie kurias tyrimų metu pranešta kaip apie sunkias nepageidaujamas reakcijas, dažnis buvo panašus placebo (0,6 %, t. y., 5 iš 845) ir denozumabą (0,6 %, t. y., 5 iš 860) vartojusiųjų grupėje, sirgusių krūties bei prostatos vėžiu.

Žandikaulio osteonekrozė

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

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

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

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

Divertikulitas

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

Su vaistiniu preparatu susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos

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

Skeleto ir raumenų skausmas

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

Kerpligės tipo medikamentinis bėrimas

Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie pacientams pasireiškusių kerpligės tipo medikamentinį bėrimą (pvz., į plokščiąją kerpligę panašias reakcijas).

Kitos 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.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) ar kurie buvo gydomi dializėmis, buvo didesnė hipokalcemijos atsiradimo

rizika tuo atveju, jei jie nevartojo kalcio papildų. Pacientams, kurių inkstų funkcija labai sutrikusi ar kurie gydomi dializėmis, svarbu vartoti pakankamai kalcio ir vitamino D (žr. 4.4 skyrių).

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Osqay 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 (jungimasis prie šio ligando yra labai specifiškas, afinitetas – labai didelis). Denozumabui prisijungus prie ligando, jo receptoriai (RANK), esantys ant osteoklastų prekursorių ir osteoklastų, neaktyvinami. RANKL ir RANK sąveikos slopinimas stabdo osteoklastų susidarymą, funkciją ir gyvavimą, todėl mažėja kaulų rezorbcija kaulų kortikaliname ir trabekuliniame audinyje.

Farmakodinaminis poveikis

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

Imunogeniškumas

Gydymo denozumabu metu gali atsirasti antikūnų prieš denozumabą. Akivaizdžios antikūnų atsiradimo sąsajos su farmakokinetika, klinikiniu atsaku ar nepageidaujamais reiškiniais nepastebėta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas pomenopauzine osteoporoze sergančioms moterims

Kartą kas 6 mėnesius 3 metus vartojamo denozumabo saugumas ir veiksmingumas tirtas tyrime dalyvaujant moterims po menopauzės (dalyvavo 7 808 60–91 metų moterys, iš kurių 23,6 % jau buvo lūžęs slankstelis), kurių pradinis juosmeninių slankstelių arba viso šlaunikaulio kaulų mineralų tankio

(KMT) T rodmuo buvo nuo –2,5 iki –4,0 ir kurioms vidutinė absoliuti sunkaus osteoporozinio lūžio 10 metų 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, veikiančiomis kaulus. Moterys kasdien vartojo kalcio (mažiausiai 1 000 mg) ir vitamino D (mažiausiai 400 TV) papildų.

Poveikis slankstelių lūžiams

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

2 lentelė. Denozumabo poveikis naujų slankstelių lūžių rizikai

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

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

Poveikis šlaunikaulio lūžiams

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

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

Poveikis visiems kliniškai pasireiškiantiems lūžiams

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

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

	Moterys, 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 žasto dalies, dilbio ir šlaunikaulio lūžiai.

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

Moterims, kurių pradinis šlaunikaulio kaklo KMT buvo $\leq -2,5$, 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 metus buvo sumažėjęs tolygiai ir nepriklausė nuo 10 metų pradinės lūžio rizikos.

Poveikis kaulų mineralų tankiui

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

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

Atviras tęstinis osteoporozės po menopauzės gydymo tyrimas

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

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

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

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas osteoporoze sergantiems vyrams

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

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

Pomenopauzine osteoporoze sergančių moterų ir osteoporoze sergančių vyrų kaulų histologija

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

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

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

Visose klinikinio ištyrimo vietose 3 metų laikotarpiu denozumabas, palyginti su placebo poveikiu reikšmingai didino KMT: juosmeninių slankstelių – 7,9 %, viso šlaunikaulio – 5,7 %, šlaunikaulio kaklo – 4,9 %, šlaunikaulio gūbrio – 6,9 %, distalinio stipinkaulio 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 kaulų masės mažėjimas susijęs su adjuvantiniu gydymu aromatazės inhibitoriais

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

Pagrindinis veiksmingumo kintamasis buvo procentinis juosmeninių slankstelių KMT pokytis, o poveikis lūžiams vertintas nebuvo. Denozumabas reikšmingai didino visų tirtų klinikinių sričių KMT palyginti su placebo poveikiu po 2 metų: juosmeninių slankstelių – 7,6 %, viso šlaunikaulio – 4,7 %, šlaunikaulio kaklo – 3,6 %, šlaunikaulio gūbrio – 5,9 %, distalinio stipinkaulio 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 tirti tyrime, kuriame dalyvavo 795 pacientai (70 % moterų ir 30 % vyrų, 20–94 metų), kuriems buvo skiriama $\geq 7,5$ mg geriamojo prednizono (arba lygiaverčio vaistinio preparato) per parą.

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

Poveikis kaulų mineralų tankiui (KMT)

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

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

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

Vaikų populiacija

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

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

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

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

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

Vykdam vieną daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, lygiagrečių grupių tyrimą su 24 gliukokortikoidų sukelta osteoporoze sergančiais 5–17 metų vaikais, vertinant juosmeninių slankstelių KMT, palyginti su pradiniu Z rodmeniu, pokytį, saugumas ir veiksmingumas nenustatytas, todėl denozumabas neturėtų būti vartojamas pagal šią indikaciją.

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Kartotinai kas 6 mėnesius po oda suleidžiant vieną 60 mg dozę, denozumabas nesikaupė, jo farmakokinetika nekito. Denozumabą sujungiančių antikūnų susidarymas vyrų ir moterų organizme nesiskyrė bei denozumabo farmakokinetikos neveikė. Amžius (28–87 metai), rasė ir ligos būklė (maža kaulų masė ar osteoporozę, 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 reikšmingu, kadangi farmakodinaminis poveikis yra susijęs su kaulų apykaitos žymenimis, o KMT padidėjimas buvo vienodas labai įvairaus kūno svorio pacientams.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

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

Sutrikusi inkstų funkcija

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

Sutrikusi kepenų funkcija

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

Vaikų populiacija

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais metu galimas kancerogeninis denozumabo poveikis netirtas.

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

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

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

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

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Ledinė acto rūgštis*

Natrio hidroksidas (pH koreguoti)*

Sorbitolis

Polisorbatas 20

Injekcinis vanduo

*Acto rūgščiai susimaišius su natrio hidroksidu, susidaro acetatinis buferis

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

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

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

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

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vienas ml tirpalo vienkartiniam užpildytame I tipo stiklo švirkšte su 27 dydžio ^{1/2} 3B nerūdijančio plieno adata, su stūmoklio stabdikliu (brombutilo gumos) ir su adatos saugos įtaisu.

Vienas užpildytas švirkštas su saugos įtaisu lizdinėje pakuotėje, įdėtoje į dėžutę.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

- Prieš vartojimą tirpalą būtina apžiūrėti. Tirpalo, kuriame yra dalelių arba kuris yra drumstas ar pakitusios spalvos, leisti negalima.
- Negalima kratyti.

- Kad būtų išvengta nemalonaus pojūčio injekcijos vietoje, prieš injekciją užpildytą švirkštą reikia sušildyti iki kambario (ne didesnės kaip 25 °C) temperatūros ir vaistinį preparatą leisti lėtai.
- Reikia suleisti visą užpildyto švirkšto turinį.

Visi naudojimo nurodymai yra dokumente pavadinimu „Naudojimo instrukcija“, kuris yra dėžutėje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Theramex Ireland Ltd.
3rd Floor Kilmore House
Park Lane Spencer Dock
Dublin 1
D01 YE64
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1997/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO 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 GAMINTOJAI
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 GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimas ir adresas

Enzene Biosciences Ltd.
Plot No. A/22 A/1/2,
MIDC Chakan Industrial Area Phase II,
Khalumbre Village,
Khed Taluka,
Pune 410501
Indija

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31, Nijmegen,
Gelderland, 6543 JA,
Nyderlandai

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

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

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

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, 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

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Osqay 60 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
denosumabum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Ledinė acto rūgštis, natrio hidroksidas, sorbitolis, polisorbatas 20, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Vienas užpildytas švirkštas su adatos saugos įtaisu.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.

Svarbu: prieš naudojant užpildytą švirkštą perskaitykite pakuotės lapelį.

Negalima kratyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (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

Theramex Ireland Ltd.
3rd Floor Kilmore House
Park Lane Spencer Dock
Dublin 1
D01 YE64
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1997/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Osqay 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Osqay 60 mg
denosumabum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Theramex Ireland Ltd

3. TINKAMUMO LAIKAS

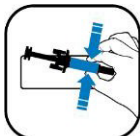
EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

s.c.



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ**

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

Osqay 60 mg
denosumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

PRIMINIMO KORTELĖS TEKSTAS (perforuotas ant užpildyto švirkšto lizdinės plokštelės)

Osqay 60 mg injekcija
denosumabum

s.c.

Kita injekcija po 6 mėnesių.

Vartokite Osqay tiek, kiek nurodė gydytojas.

B.PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Osqay 60 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte denozumabas (*denosumabum*)

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

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Osqay ir kam jis vartojamas

Kas yra Osqay ir kaip jis veikia

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

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

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

Kam vartojamas Osqay

Osqay vartojamas:

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Osqay

Osqay vartoti draudžiama

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

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Osqay.

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

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

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

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

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

Burnos, dantų arba žandikaulio problemos

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

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

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

Jūsų gydytojas gali rekomenduoti pasitikrinti dantis prieš pradėdami gydymą Osqay.

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

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

Neįprasti šlaunikaulio lūžiai

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

Vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir Osqay

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

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

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

Nežinoma, ar Osqay išsiskiria į gydytų moterų pieną. Jei žindote ar planuojate žindyti, svarbu, kad apie tai pasakytumėte gydytojui. Jūsų gydytojas, įvertinęs žindymo naudą kūdikiui ir Osqay naudą motinai, padės apsispręsti ar nutraukti žindymą ar Osqay vartojimą.

Jei Osqay vartojimo metu žindote, pasakykite gydytojui.

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Osqay gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Osqay sudėtyje yra sorbitolio

Kiekviename šio vaisto tirpalo mililitre yra 47 mg sorbitolio.

Osqay sudėtyje yra natrio

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

3. Kaip vartoti Osqay

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

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

Jūsų gydytojas gali nuspręsti, ar Osqay turėtumėte susileisti pats, ar tai turėtų daryti Jūsų slaugytojas. Jūsų gydytojas ar sveikatos priežiūros specialistas parodys, kaip vartoti Osqay. Skaitykite dėžutėje įdėtą naudojimo instrukciją, kurioje paaiškinta, kaip naudoti Osqay užpildytą švirkštą.

Negalima kratyti.

Pamiršus pavartoti Osqay

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

Nustojus vartoti Osqay

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

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nedažnai pacientams, vartojantiems Osqay, gali pasireikšti odos infekcija (dažniausiai celiulitas). **Nedelsiant praneškite gydytojui**, jei vartojant Osqay pasireiškia bent vienas šių simptomų: patinę, raudoni, karšti ir jautrūs odos ploteliai, dažniausiai apatinėje kojos dalyje, kartu gali būti ir karščiavimo simptomų.

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

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

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

Osqay 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 Osqay metu pasireiškia bent vienas šių simptomų.

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

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

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

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

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

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

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

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

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Osqay

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

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

Prieš injekciją užpildytą švirkštą galima palaikyti ne šaldytuve, kad jis sušiltų iki kambario (ne didesnės kaip 25 °C) temperatūros. Tokiu atveju injekcija bus malonesnė. Švirkštą atšildžius iki kambario (ne didesnės kaip 25 °C) temperatūros, jį būtina panaudoti 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

Osqay sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra denozumabas. Kiekviename 1 ml užpildytame švirkšte yra 60 mg denozumabo (60 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra ledinė acto rūgštis, natrio hidroksidas, sorbitolis, polisorbato 20 ir injekcinis vanduo.

Osqay išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas užpildytas švirkštas su saugos įtaisu.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Theramex Ireland Ltd.
3rd Floor Kilmore House
Park Lane Spencer Dock
Dublin 1
D01 YE64
Airija

Gamintojas

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31, Nijmegen,
Gelderland, 6543 JA,
Nyderlandai

Pridėta naudojimo instrukcija.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

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