

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

Zvogra 120 mg injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas, kuriame gali būti skaidrių arba baltų baltyminių dalelių pėdsakų ir kurio pH yra 5,9–6,5, o osmolališkumas – 270–330 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Su skeletu susijusių reiškinių (patologinių lūžių, spindulinio kaulų gydymo, nugaros smegenų suspaudimo arba kaulų chirurginių procedūrų) profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems yra progresavęs (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 ligotumą, gydymas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Zvogra turi būti vartojama prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui.

Dozavimas

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

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

Su skeletu susijusių reiškinių profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems yra progresavęs (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 Zvogra dozė yra 120 mg, ji kartą kas 4 savaites suleidžiama kaip vienkartinė injekcija po oda šlaunies, pilvo ar žasto srityje, pirmąjį gydymo 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 vertinami siekiant nustatyti, ar gydymas ir toliau jiems yra naudingas. Pacientams, kurių liga kontroliuojama Zvogra, vaistinio preparato vartojimo sustabdymo ar nutraukimo poveikis nebuvo įvertintas, tačiau turimi riboti duomenys apie tokius pacientus atoveiksmio poveikio nutraukus gydymą neparodė.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

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

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

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

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

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

Vaikų populiacija

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

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

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

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

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

Suleisti gali tik sveikatos priežiūros specialistas.

Vartojimo, ruošimo, tvarkymo ir atliekų šalinimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

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

Sunki, negydyta hipokalcemija (žr. 4.4 skyrių).

Neužgijusios žaizdos po dantų ar burnos chirurginių procedūrų.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

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

Papildomas kalcio ir vitamino D vartojimas

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

Hipokalcemija

Jau esamą hipokalcemiją reikia koreguoti prieš pradedant gydymą Zvogra.

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

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

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Žandikaulio osteonekrozė (ŽON)

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

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

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

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

Visus pacientus reikia skatinti palaikyti gerą burnos higieną, reguliariai tikrintis dantis ir nedelsiant pranešti apie bet kokius gydymo denozumabu metu burnoje pasireiškiančius simptomus, tokius kaip

dantų laisvumas, skausmas ar patinimas, negyjančios žaizdos arba išskyros. Gydomo metu pacientams invazines dantų procedūras galima atlikti tik atidžiai apsvačius, vengiant jas atlikti, jeigu neilgai trukus bus vartojama Zvogra.

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

Išorinio ausies kanalo osteonekrozė

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

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

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

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

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

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

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

Kiti

Pacientams, kurie gydomi Zvogra, negalima kartu skirti kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra denozumabo (osteoporozės indikacijai).

Pacientams, kurie gydomi Zvogra, negalima kartu skirti bisfosfonatų. Gigantinių ląstelių kaulų naviko piktybėjimas arba progresavimas, atsirandant metastazėms, yra nedažnas reiškinys ir žinoma rizika pacientams, kuriems yra gigantinių ląstelių kaulų navikas. Pacientai turi būti stebimi dėl piktybinių navikų radiologinių požymių, naujų radiologinių

prašviesėjimo židinių ar osteolizės atsiradimo. Turimi klinikiniai duomenys padidėjusios gigantinų ląstelių kaulų naviko piktybėjimo rizikos denozumabu gydytiems pacientams nerodo.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

Zvogra nėščioms ir galinčioms pastoti kontracepcijos priemonių nenaudojančioms moterims vartoti nerekomenduojama. Moterims reikia patarti gydymo denozumabu metu ir mažiausiai 5 mėnesius po gydymo pabaigos nepastoti. Tikėtina, kad bet koks denozumabo poveikis gali būti didesnis antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą, nes monokloninių antikūnų pernešimas per placentą didėja tiesine funkcija progresuojant nėštumui ir būna didžiausias trečiajame trimestre.

Žindymas

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

Vaisingumas

Duomenų apie denozumabo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio 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, dažniausiai pasireiškiančią per pirmąsias dvi savaites. Hipokalcemija gali būti sunki ir simptominė (žr. 4.8 poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Kalcio koncentracijos kraujo serume sumažėjimas paprastai buvo tinkamai kontroliuojamas papildomai skiriant kalcio ir vitamino D. Dažniausia nepageidaujama reakcija vartojant denozumabo yra skeleto ir raumenų skausmas. Denozumabo vartojantiems pacientams dažnai nustatyti žandikaulio osteonekrozės atvejai (žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyriaus poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Dažnio kategorija	Nepageidaujamos reakcijos
Gerybiniai, piktybiniai ir nenustatyto tipo navikai (įskaitant cistas ir polipus)	Dažnas	Naujas pirminis piktybinis navikas ¹
Imuninės sistemos sutrikimai	Retas	Padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui ¹
	Retas	Anafilaksinė reakcija ¹
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Hipokalcemija ^{1, 2}
	Dažnas	Hipofosfatemija
	Nedažnas	Hiperkalcemija nutraukus gydymą pacientams, sergantiems gigantinių ląstelių kaulų navikais ³
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas
	Dažnas	Danties ištraukimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Pernelyg stiprus prakaitavimas
	Nedažnas	Kerpligės tipo medikamentinis išbėrimas ¹
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Skeleto ir raumenų skausmas ¹
	Dažnas	Žandikaulio osteonekrozė ¹
	Nedažnas	Atipinis šlaunikaulio lūžis ¹
	Dažnis nežinomas	Išorinio ausies kanalo osteonekrozė ^{3,4}

¹ Žr. poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

² Žr. poskyrį „Kitos ypatingos populiacijos“

³ Žr. 4.4 skyrių

⁴ Vaistinių preparatų klasei būdingas poveikis

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipokalcemija

Su skeletu susijusių reiškinių (SSR) profilaktikos klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad hipokalcemija buvo dažnesnė 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 kontroliuotų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs piktybinis kaulus apimantis navikas, duomenimis, hipokalcemija pasireiškė 9,6 % denozumabu gydytų pacientų ir 5,0 % pacientų, gydytų zoledrono rūgštimi.

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

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

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

Žandikaulio osteonekrozė (ŽON)

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

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

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

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

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

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

vartojusių pacientų kohortoje. ŽON dažnis penkerių metų laikotarpiu pacientams, kuriems gydymas zoledrono rūgštimi buvo pakeistas gydymu denozumabu, buvo 6,6 % (95 % PI: 4,2, 10,0; stebėjimo laiko mediana 13 mėnesių [diapazonas 0,2–60]).

III fazės tyrimo metu pacientams, sergantiems nemetastazavusiu prostatos vėžiu (šiai pacientų populiacijai denozumabas nėra skirtas) ir kurių gydymo ekspozicija buvo ilgesnė, t. y. iki 7 metų, paciento metams koreguotas patvirtintos ŽON dažnis pirmaisiais gydymo metais buvo 1,1/100 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). Paciento metams koreguotas patvirtintos ŽON dažnis buvo 1,5/100 paciento metų (pirmaisiais gydymo metais buvo 0,2/100 pacientų metų, antraisiais metais – 1,5, trečiaisiais metais – 1,8, ketvirtaisiais metais – 2,1, penktaisiais metais – 1,4, vėliau – 2,2). Laiko iki ŽON pasireišimo mediana buvo 41 mėnuo (diapazonas 11–96).

Siekiant papildomai 5 metus ar ilgiau toliau stebėti pacientus, 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

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

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

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

GLKN klinikinių tyrimų programos metu gauta dažnų pranešimų apie denozumabo vartojusiems pacientams pasireiškusius atipinių šlaunikaulio lūžių atvejus. 6 tyrime pacientams, kuriems buvo diagnozuotas gigantinių ląstelių kaulų navikas, 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

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

Naujas pirminis piktybinis navikas

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

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

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

Pacientams, kuriems buvo diagnozuotas gigantinių ląstelių kaulų navikas, naujo piktybinio naviko, įskaitant tiek apimančią kaulus, tiek jų neapimančią, 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

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

Vaikų populiacija

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

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

Kitos ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

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

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) 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.

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

Veikimo mechanizmas

RANKL yra transmembraninis arba tirpus baltymas. RANKL yra svarbus osteoklastų (vienintelio tipo ląstelių, nuo kurių priklauso kaulo rezorbcija) formavimuisi, funkcijai ir gyvavimui. RANKL stimuliuojamas osteoklastų suaktyvėjimas yra svarbiausias kaulų irimo veiksnys sergant metastazine kaulų liga ir daugine 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 kaulus apimantis navikas, duomenimis, denozumabo dozės suleidimas po oda arba kas 4 savaites (K4S), arba kas 12 savaičių lėmė greitą kaulų rezorbcijos žymenų (šNTX/Kr, kraujo serumo CTx) sumažėjimą: šNTX/Kr sumažėjo maždaug 80 % (mediana) per 1 savaitę, nepriklausomai nuo anksčiau taikyto gydymo bisfosfonatais arba pradinio šNTX/Kr rodmenų. III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, pacientams, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs piktybinis kaulus apimantis navikas, šNTX/Kr sumažėjimas maždaug 80 % (mediana) išsilaikė 49 gydymo denozumabu (120 mg K4S) savaites.

Imunogeniškumas

Gydymo denozumabu metu gali atsirasti denozumabo antikūnų. Aiškios koreliacijos tarp antikūnų atsiradimo 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 kontroliuotų tyrimų metu pacientams, kurie anksčiau neįvartojo į veną leidžiamų bisfosfonatų ir kuriems buvo diagnozuotas išplitęs piktybinis kaulus apimantis navikas: suaugusiesiems, sergantiems krūties vėžiu (1 tyrimas), kitais solidiniais navikais arba daugine mieloma (2 tyrimas) ir kastracijai atspariu prostatos vėžiu (3 tyrimas). Visų šių aktyviai kontroliuotų klinikinių tyrimų metu saugumas buvo vertintas 5 931 pacientui. Į šiuos tyrimus nebuvo galima įtraukti pacientų, kuriems anksčiau buvo diagnozuota ŽON arba žandikaulio osteomielitas, aktyvi dantų ar žandikaulio liga, dėl kurios būtina atlikti chirurginę burnos operaciją, kurie nebuvo pasveikę po dantų ar burnos chirurginės operacijos arba kuriems buvo planuojama atlikti invazinę dantų procedūrą. Pagrindine ir antrine vertinamosiomis baigtimis buvo vertinamas vieno ar daugiau su skeletu susijusio reiškinio (SSR) atsiradimas. Klinikinių tyrimų, kurie parodė denozumabo pranašumą, lyginant su zoledrono rūgštimi, metu pacientams buvo siūloma dalyvauti atviroje 2 metų trukmės iš anksto numatytoje gydymo denozumabu pratęsimo fazėje. SSR buvo apibūdinami taip: patologiniai lūžiai (vertebraliniai ir ne vertebraliniai), spindulinis kaulų gydymas (įskaitant radioizotopų naudojimą), kaulų chirurginės procedūros, nugaros smegenų suspaudimas.

Denozumabas mažina 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 kaulus apimantis navikas

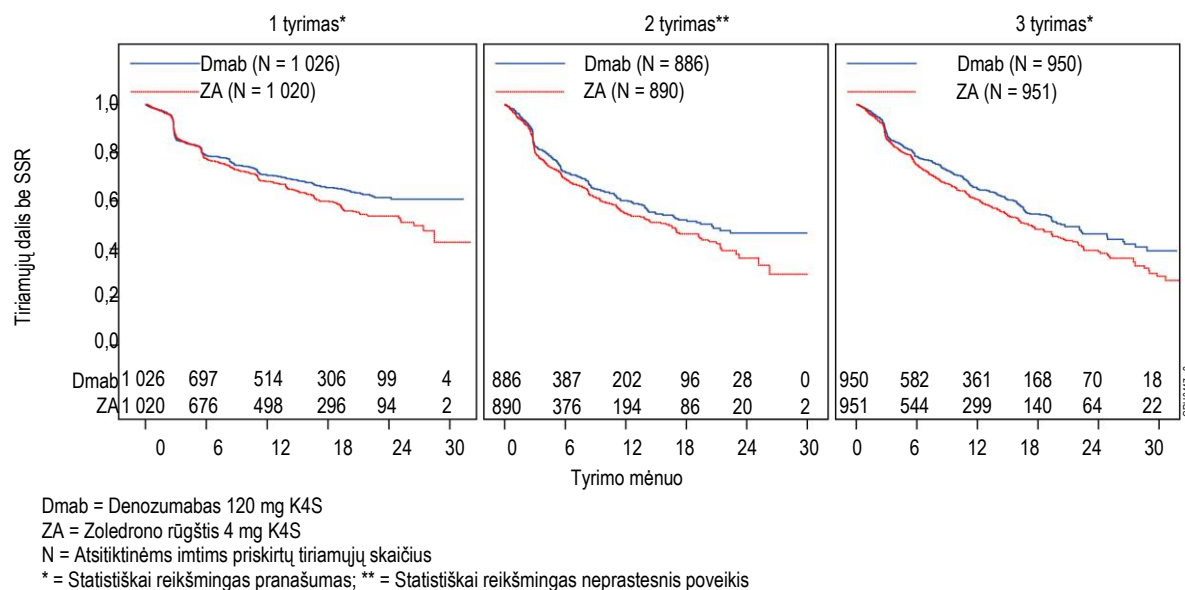
	Pirmasis tyrimas krūties vėžys		Antrasis tyrimas kiti solidiniai navikai** arba dauginė mieloma		Trečiasis tyrimas prostatos vėžys		Bendri duomenys išplitęs vėžys	
	denozu mabas	zoledron o rūgštis	denozu mabas	zoledr ono rūgštis	denozu mabas	zoledron o rūgštis	denozu mabas	zoledro no rūgštis
N	1 026	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	
RS (95 % PI) / SRS (%)	0,82 (0,71, 0,95) / 18		0,84 (0,71, 0,98) / 16		0,82 (0,71, 0,95) / 18		0,83 (0,76, 0,90) / 17	
Neprastesnio poveikio / 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 SSR arba PNHK								
Laikotarpio mediana (mėnesiai)	NP	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
RS (95 % PI) / SRS (%)	0,82 (0,70, 0,95) / 18		0,83 (0,71, 0,97) / 17		0,83 (0,72, 0,96) / 17		0,83 (0,76, 0,90) / 17	
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
RS (95 % PI) / SRS (%)	0,74 (0,59, 0,94) / 26		0,78 (0,63, 0,97) / 22		0,78 (0,66, 0,94) / 22		0,77 (0,69, 0,87) / 23	
Pranašumo p reikšmė	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

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

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

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

1 paveikslas. Laiko iki pirmojo SSR atsiradimo tyrimo metu Kaplan-Meier kreivės



Ligos progresavimas ir bendrasis išgyvenamumas esant solidinių navikų kaulų metastazėms

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

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

Poveikis skausmui

Laikotarpis, per kurį palengvėjo skausmas (t. y. sumažėjimas ≥ 2 balų, palyginti su pradiniu, remiantis stipriausio skausmo įvertinimu pagal trumpalaikio skausmo įvertinimo trumpąją formą (angl. *Brief Pain Inventory short form*, BPI-SF), vartojant denozumabą ar zoledrono rūgštį kiekviename tyrime ir bendros analizės duomenimis buvo panašus. 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 dienomis) ($p = 0,0002$).

Klinikinis veiksmingumas pacientams, sergantiems daugine mieloma

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

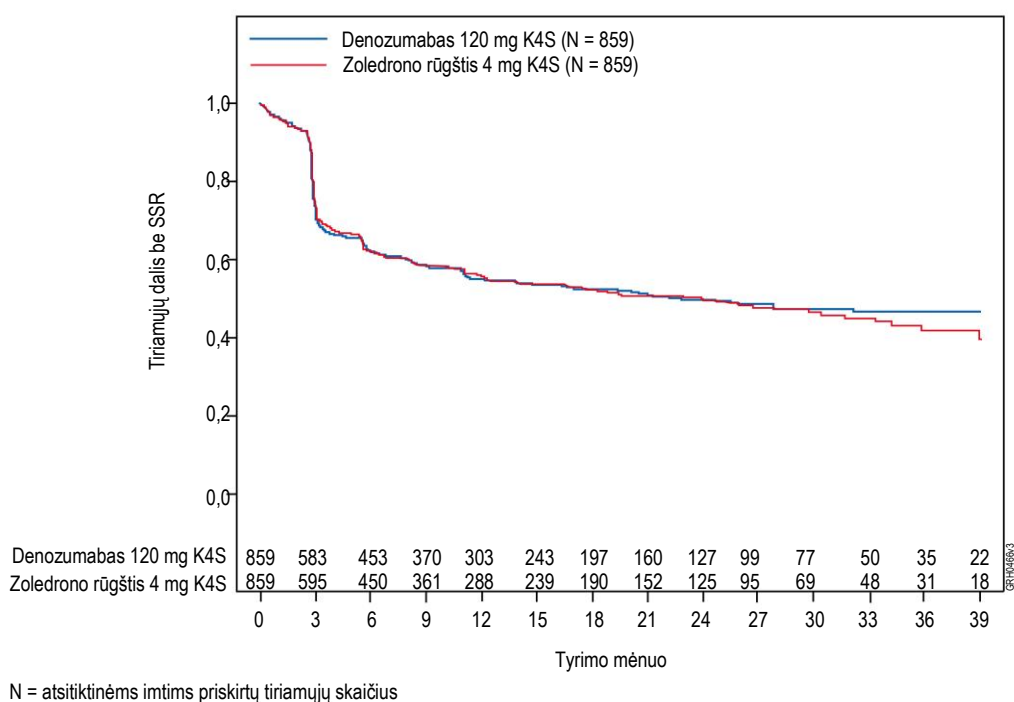
Šio tyrimo metu, 1 718 daugine mieloma sergančių ir mažiausiai vieną kaulų pakenkimą turinčių pacientų atsitiktiniu būdu buvo priskirti vartoti denozumabą 120 mg po oda kas 4 savaites (K4S) arba 4 mg zoledrono rūgšties į veną (i.v.) kas 4 savaites (dozė koreguota pagal inkstų funkciją). Pagrindinė vertinamoji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

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

Paskirtų dozių skaičiaus mediana buvo 16 Zvogra dozių ir 15 zoledrono rūgšties dozių.

4 tyrimo veiksmingumo rezultatai pateikti 2 paveiksle ir 3 lentelėje.

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



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

	Denozumabas (N = 859)	Zoledrono rūgštis (N = 859)
Pirmasis SSR		
Pacientų, kuriems pasireiškė SSR, skaičius (%)	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 nuo 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

Zvogra saugumas ir veiksmingumas buvo tirti dviejuose II fazės atviruose vienos grupės tyrimuose (5 ir 6 tyrimai), kuriuose dalyvavo 554 pacientai, sergantys gigantinių ląstelių kaulų navikais, kurių negalima rezekuoti arba kurių chirurginis gydymas buvo susijęs su dideliu ligotumu, ir perspektyviniame, daugiacentriame, atvirame, IV fazės tyrime (7 tyrimas), kuriame vykdytas ilgalaikis dalyvavimą 6 tyrime pabaigusiu pacientų saugumo stebėjimas. Pacientai vartojo 120 mg denozumabo po oda kas 4 savaites ir įsotinamąją 120 mg dozę 8 ir 15 dienomis. Pacientai, kurie nutraukė denozumabo vartojimą, perėjo į saugumo stebėjimo fazę, kuri truko mažiausiai 60 mėnesių. Pakartotinis gydymas denozumabu saugumo stebėjimo fazės metu buvo leidžiamas tiems pacientams, kuriems iš pradžių buvo pasireiškęs atsakas į denozumabą (pvz., ligos pasikartojimo atveju).

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

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

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

7 tyrime dalyvavo 85 suaugę pacientai, kurie prieš tai dalyvavo 6 tyrime iki jį užbaigė. Pacientams buvo leidžiama vartoti denozumabą GLKN gydyti, visi pacientai buvo stebimi 5 metus. Pagrindinis tikslas buvo įvertinti ilgalaikės denozumabo saugumo savybes pacientams, kuriems nustatytas gigantinių ląstelių kaulų navikas.

Poveikis skausmui

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

Vaikų populiacija

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

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po oda suleisto denozumabo biologinis prieinamumas yra 62 %.

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

Tiesinis / netiesinis pobūdis

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

Sutrikusi inkstų funkcija

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

Sutrikusi kepenų funkcija

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

Senyvi pacientai

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

Vaikų populiacija

Paaugliams, kurių skeletas subrendęs (12–17 metų amžiaus), 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 naudoti kiti biologiniai RANK/RANKL inhibitoriai, pavyzdžiui, OPG-Fc arba RANK-Fc.

Tyrimų su žmogaus krūties vėžio su teigiamais arba neigiamais estrogenų receptoriais, prostatos vėžio ir nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio metastazių kauluose pelių modeliais duomenimis, OPG-Fc mažino osteolizinę, osteoblastinę ir osteolizinę / osteoblastinę pažaidą, lėtino naujų metastazių kauluose susiformavimą ir mažino skeleto naviko augimą. Šiuose modeliuose OPG-Fc skiriant kartu su hormonų terapija (tamoksifenu) arba chemoterapija (docetakseliu) pasireiškė adityvus skeleto naviko augimo slopinimas atitinkamai krūties ir 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 genotoksiniam poveikiui nustatyti nebuvo atlikti, nes tokie tyrimai nėra svarbūs šiai molekulei. Vis dėlto, atsižvelgiant į denozumabo savybes nesitikima, kad jis sukeltų kokį nors genotoksinį poveikį.

Galimas 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, kurioms pirmąjį nėštumo trimestrą atitinkantį laikotarpį buvo skiriama denozumabo, nustatyta, kad denozumabo dozės, kurias vartojant sisteminė

ekspozicija buvo 9 kartus didesnė už atsirandančią rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus organizme, nesukėlė toksinio poveikio patelei arba kenksmingo poveikio vaisiui per laikotarpį, kuris atitinka pirmąjį nėštumo trimestrą, nors vaisiaus limfmazgiai nebuvo tirti.

Kito tyrimo su *cynomolgus* beždžionėmis, kurioms vaikingumo laikotarpiu buvo skirtos denozumabo dozės, kai sisteminė ekspozicija buvo 12 kartų didesnė nei būna skiriant gydomąją dozę žmonėms, metu nustatytas didesnis negyvagimių ir gaišimo po atsivedimo dažnis; nenormalus kaulų augimas, dėl kurio sumažėjo kaulų tvirtumas, sulėtėjusi hematopoezė ir dantų netinkamas išsidėstymas; periferinių limfmazgių nebuvimas, sulėtėjęs jauniklio augimas. Lygis, iki kurio nepasireiškia nepageidaujamas poveikis (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) reprodukcinei sistemai nenustatytas. Po atsivedimo praėjus 6 mėnesiams, su kaulais susiję pakitimai atsistatė ir poveikio dantų dygimui neturėjo. Vis dėlto vienam gyvūnui išliko poveikis limfmazgiams ir dantų netinkamas išsidėstymas bei stebėta daugelio audinių mažo ir vidutinio laipsnio mineralizacija (ryšys su vaistiniu preparatu neaiškus). Negauta įrodymų apie žalingą poveikį patelei prieš atsivedimą, atsivedimo metu nepageidaujamas poveikis patelei stebėtas nedažnai. Patelių pieno liaukos išsivystymas buvo normalus.

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

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
L-histidino monohidrochloridas monohidratas
Sacharozė
Poloksameras 188
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Išimtas iš šaldytuvo Zvogra gali būti laikomas kambario (ne aukštesnėje kaip 25 °C) temperatūroje gamintojo pakuotėje ne ilgiau kaip 30 dienų; jo negalima dėti atgal į šaldytuvą. Jį reikia suvartoti per šį 30 dienų laikotarpį.

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 flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (elastomerinis padengtas fluoropolimeru) ir aliuminio uždoriu bei nuplėšiamu dangteliu.

1, 3 arba 4 flakonų pakuotės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

- Dėžutėje yra pakuotės lapelis, kuriame pateiktos išsamios vartojimo ir ruošimo instrukcijos.
- Prieš vartojimą Zvogra tirpalą būtina apžiūrėti. Tirpale gali būti skaidrių arba baltų baltyminių dalelių pėdsakų. Tirpalo, kuris yra drumstas, pakitusios spalvos arba kuriame yra daug dalelių ar pašalinių kietųjų dalelių, leisti negalima.
- Negalima kratyti.
- Kad būtų išvengta nemalonaus pojūčio injekcijos vietoje, prieš injekciją flakonui reikia leisti sušilti iki kambario (ne aukštesnės kaip 25 °C) temperatūros ir vaistinį preparatą lėtai suleisti.
- Suleisti visą flakono turinį.
- Jei naudojamas flakonas, denozumabui leisti rekomenduojama 27 dydžio adata.
- Pakartotinai pradurti flakono kamščio negalima.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1981/001 [1 flakonas]

EU/1/25/1981/002 [3 flakonai]

EU/1/25/1981/003 [4 flakonai]

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2025 m. lapkričio 17 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 (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) 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 (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinė (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
102 Reykjavik
Islandija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
102 Reykjavik
Islandija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

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**

Taikomos papildomos rizikos mažinimo priemonės, susijusios su toliau nurodyta saugumo problema:

- Žandikaulio osteonekrozė
- Paciento primumo kortelė**

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

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

Zvogra 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

L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas monohidratas, sacharozė, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 flakonas

3 flakonai

4 flakonai

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 {mm/MMMM}

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 ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1981/001 [1 flakonas]

EU/1/25/1981/002 [3 flakonai]

EU/1/25/1981/003 [4 flakonai]

13. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

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)

Zvogra 120 mg injekcija
denosumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

120 mg/1,7 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Zvogra 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.
- Jums bus duota paciento priminimo kortelė, kurioje yra svarbios saugumo informacijos, kurią turite žinoti prieš pradedant gydymą ir gydymo Zvogra metu.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Zvogra ir kam jis vartojamas

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

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

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Zvogra

Zvogra vartoti draudžiama

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

Jeigu Jūsų kraujyje bus labai maža kalcio koncentracija, kuri nebuvo gydyta, Jūsų sveikatos priežiūros specialistas Jums Zvogra neskirs.

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Zvogra.

Kalcis ir vitamino D papildai

Kol esate gydomas Zvogra, turite vartoti kalcio ir vitamino D papildų, nebent kalcio koncentracija kraujyje yra didelė. Gydytojas aptars tai su Jumis. Jei kalcio koncentracija kraujyje yra maža, gydytojas, prieš pradėdamas gydymą Zvogra, gali nuspręsti skirti kalcio papildų.

Maža kalcio koncentracija kraujyje

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei gydymo Zvogra 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 maža kalcio koncentracija.

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Burnos, dantų ir žandikaulio sutrikimai

Pacientams, kuriems dėl vėžio sukeltos būklės yra leidžiamos Zvogra injekcijos, dažnai (gali pasireikšti rečiau 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 riziką, turite imtis tam tikrų atsargumo priemonių.

- Prieš pradėdami gydymą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui (sveikatos priežiūros specialistui), jei Jums yra burnos ar dantų sutrikimų. Jeigu yra neužgijusių burnos žaizdų po odontologinių procedūrų arba burnos operacijų, gydytojas gydymo pradžią turi atidėti. Gydytojas gali rekomenduoti pasitikrinti dantis prieš pradedant gydymą Zvogra.
- 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 Zvogra.
- Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir odontologą, jei atsiranda burnos ar dantų sutrikimų, 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 vaistinius preparatus (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, kreipkitės į gydytoją.

Didelis kalcio kiekis kraujyje nutraukus gydymą Zvogra

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 Zvogra skyrimą Jums nepasireiškia didelio kalcio kiekio požymių ir simptomų.

Vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir Zvogra

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.

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Denozumabo tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, svarbu apie tai pasakyti gydytojui. Jeigu esate nėščia, Zvogra vartoti nerekomenduojama. Vartojant Zvogra ir mažiausiai 5 mėnesius po gydymo Zvogra vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus.

Jeigu pastojote Zvogra vartojimo metu arba praėjus mažiau nei 5 mėnesiams po gydymo Zvogra, pasakykite gydytojui.

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

Jeigu žindote Zvogra vartojimo metu, pasakykite gydytojui.

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Zvogra gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

3. Kaip vartoti Zvogra

Zvogra turi būti vartojamas prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui.

Rekomenduojama dozė yra 120 mg leidžiama po oda (injekcija po oda) kartą kas 4 savaites. Zvogra bus suleista 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 Zvogra metu turite vartoti kalcio ir vitamino D papildų, nebent Jūsų kraujyje yra per daug kalcio. Gydytojas aptars tai su Jumis.

Jeigu 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 Zvogra 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 maža kalcio koncentracija. Maža kalcio koncentracija kraujyje taip pat gali sukelti širdies ritmo pokyčius, vadinamus QT intervalo pailgėjimu, kuris yra matomas elektrokardiogramoje (EKG).

Nedelsdami praneškite gydytojui ir odontologui, jei vartojant Zvogra 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 dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

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

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

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

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

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

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

- alerginės reakcijos (pvz., švokščiantis ar pasunkėjęs kvėpavimas; veido, lūpų, liežuvio, gerklės ar kitų kūno dalių patinimas, odos išbėrimas, 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 Zvogra

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 25°C) temperatūros. Tokiu atveju injekcija bus mažiau nemaloni. Flakoną atšildžius iki kambario (ne aukštesnės kaip 25 °C) temperatūros, jo negalima dėti atgal į šaldytuvą ir būtina sunaudoti per 30 dienų.

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zvogra sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra denozumabas. Kiekviename flakone 1,7 ml tirpalo yra 120 mg denozumabo (atitinka 70 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas monohidratas, sacharozė, poloksameras 188 ir injekcinis vanduo.

Zvogra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zvogra yra injekcinis tirpalas (injekcija).

Zvogra yra skaidrus, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas, kuriame gali būti skaidrių arba baltų baltyminių dalelių pėdsakų.

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

Registruotojas

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

Gamintojas

Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
102 Reykjavík
Islandija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.

Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH

Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“

Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG

Tel: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.

Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics

Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.

Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.

Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG

Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG

Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Lietuva

UAB „STADA Baltics“

Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft

Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd.

Tel: + 356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.

Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH

Tel: +43 136785850

Polska

STADA Poland Sp. z o.o.

Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.

Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL

Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.

Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

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 Zvogra tirpalą būtina apžiūrėti. Tirpale gali būti skaidrių arba baltų baltyminių dalelių pėdsakų. Tirpalo, kuris yra drumstas, pakitusios spalvos arba kuriame yra daug dalelių ar pašalinių kietųjų dalelių, leisti negalima.
- Negalima kratyti.
- Kad būtų išvengta nemalonaus pojūčio injekcijos vietoje, prieš injekciją flakonui reikia leisti sušilti iki kambario (ne aukštesnės kaip 25 °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.