

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evfraxy 60 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 60 mg denosumaba (*denosumab*) 1 ml šķīduma (60 mg/ml).

Denosumabs ir cilvēku monoklonāla IgG2 antivielas, ko iegūst zīdītāju šūnu līnijā (Ķīnas kāmju olnīcu šūnas) ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 47 mg sorbīta katrā mililitrā šķīduma. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Osteoporozes ārstēšana sievietēm pēcmenopauzes periodā un vīriešiem ar paaugstinātu lūzumu risku. Sievietēm pēcmenopauzes periodā Evfraxy būtiski samazina vertebrālu, nevertebrālu un gūžas kaula lūzumu risku.

Ar hormonu ablāciju saistīta kaulaudu zuduma ārstēšana vīriešiem ar prostatas vēzi, ja ir paaugstināts lūzumu risks (skatīt 5.1. apakšpunktu). Vīriešiem ar prostatas vēzi, kuri saņēmuši hormonu ablācijas terapiju, Evfraxy būtiski samazina vertebrālo lūzumu risku.

Ar ilgtermiņa sistēmisku glikokortikoīdu terapiju saistīta kaulaudu zuduma ārstēšana pieaugušiem pacientiem, ja ir paaugstināts lūzumu risks (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 60 mg denosumaba vienreizējas subkutānas injekcijas veidā ik pēc 6 mēnešiem, ko ievada augšstilbā, vēderā vai augšdelmā.

Pacienti jānodrošina ar atbilstošu kalcija un D vitamīna daudzumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar Evfraxy ārstētiem pacientiem jāizsniedz zāļu lietošanas instrukcija un pacienta atgādinājuma

kartīte.

Osteoporozes antirezorbītvās ārstēšanas (ietverot gan denozumabu, gan bisfosfonātus) optimālais kopējais ilgums nav noteikts. Nepieciešamība turpināt ārstēšanu periodiski jāpārvērtē, pamatojoties uz denozumaba ieguvumiem un iespējamajiem riskiem katram pacientam individuāli, īpaši pēc 5 vai vairāk gadu ilgas lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu par ieteikumiem attiecībā uz kalcija kontroli).

Nav pieejami dati par pacientiem ar ilgtermiņa sistēmisku glikokortikoīdu terapiju un smagiem nieru darbības traucējumiem glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ < 30 ml/min).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti pētījumi par denozumaba lietošanas drošumu un efektivitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Evfraxy nedrīkst lietot < 18 gadus veciem bērniem drošuma apsvērumu dēļ saistībā ar smagu hiperkalciēmiju un potenciāli nomāktu kaulu augšanu un zobu šķilšanos (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktus). Pašlaik pieejamie dati par 2–17 gadus veciem bērniem ir sniegti 5.1. un 5.2. apakšpunktos.

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai.

Zāļu ievadīšanu var veikt personas, kurām ir atbilstoši apmācīta injekciju veikšanas tehnika. Norādījumus par zāļu lietošanu, rīkošanos ar tām un likvidēšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Hipokalciēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Papildu kalcijs un D vitamīns

Visiem pacientiem ir svarīgi uzņemt atbilstošu kalcija un D vitamīna daudzumu.

Piesardzība lietošanā

Hipokalciēmija

Ir svarīgi identificēt hipokalciēmijas riska pacientus. Hipokalciēmija jākorrigē pirms terapijas uzsākšanas, atbilstošā daudzumā uzņemot kalciju un D vitamīnu. Pirms katras devas ieteicama

klīniska kalcija līmeņa kontrole un pacientiem, kuri ir predisponēti hipokalciēmijai, divu nedēļu laikā pēc sākuma devas. Ja ārstēšanas laikā kādam pacientam konstatē simptomus, kas norāda uz aizdomām par hipokalciēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu par simptomiem), jānosaka kalcija līmenis. Pacienti jābudina ziņot par simptomiem, kas liecina par hipokalciēmiju.

Pēcregistrācijas periodā tika ziņots par smagu simptomātisku hipokalciēmiju (ieskaitot letālus gadījumus) (skatīt 4.8. apakšpunktu); lielākā daļa gadījumu notika terapijas pirmajās nedēļās, bet tā var rasties arī vēlāk.

Vienlaicīga ārstēšana ar glikokortikoidiem ir hipokalciēmijas papildu riska faktors.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, ir lielāks hipokalciēmijas attīstības risks. Hipokalciēmijas un pavadošā paratireoīdā hormona koncentrācijas palielināšanās risks paaugstinās līdz ar nieru darbības traucējumu smaguma pakāpes paaugstināšanos. Ir ziņots par smagiem un letāliem gadījumiem. Šiem pacientiem irīpaši svarīga pietiekama kalcija, D vitamīna daudzuma uzņemšana un regulāra kalcija kontrole (skatīt iepriekš).

Ādas infekcijas

Ar denozumabu ārstētiem pacientiem var veidoties ādas infekcijas (galvenokārt celulīts), kuru dēļ nepieciešama hospitalizācija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka meklēt tūlītēju medicīnisku palīdzību, ja viņiem parādās celulīta pazīmes vai simptomi.

Žokļa osteonekroze (ŽON)

Reti tika ziņots par ŽON pacientiem, kuri saņēma denozumabu, lai ārstētu osteoporozi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar nesadzijušiem vaļējiem mīksto audu bojājumiem mutes dobumā ārstēšanas sākums/jauns ārstēšanas kurss jāatliek. Pacientiem ar riska faktoriem pirms ārstēšanas ar denozumabu ieteicama profilaktiska zobu pārbaude un ārstēšana, kā arī individuāls ieguvuma-riska izvērtējums.

Izvērtējot pacienta ŽON attīstīšanās risku, jāapsver šādi riska faktori:

- kaulu rezorbciju nomācošu zāļu iedarbības stiprums (stipras iedarbības savienojumiem augstāks risks), ievadīšanas veids (parenterālai ievadīšanai augstāks risks) un kaulu rezorbcijas terapijas kumulatīvā deva;
- vēzis, blakusslimības (piemēram, anēmija, koagulopātijas, infekcija), smēķēšana;
- terapijā vienlaicīgi lietoti: kortikosteroīdi, ķīmijterapija, angiogēnēzes inhibitori, staru terapija galvai un kaklam;
- slikta mutes dobuma higiēna, periodontālā slimība, slikti pieguļošas protēzes, stomatoloģiska slimība dzīves laikā, invazīvas zobārstniecības procedūras (piemēram, zobu ekstrakcijas).

Visi pacienti ir jābudina uzturēt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāru zobu apskati un nekavējoties ziņot par visiem mutes dobuma simptomiem, tādiem kā zobu kustēšanās, sāpes vai pietūkums, vai nedzīstošas čūlas vai izdalījumi ārstēšanas ar denozumabu laikā. Ārstēšanas laikā invazīvas zobārstniecības procedūras jāveic tikai pēc rūpīgas apsvēрšanas un, tuvojoties denozumaba ievadīšanas laikam, no tām jāizvairās.

Ārstēšanas plāns pacientiem, kam attīstās ŽON, jānosaka ciešā sadarbībā ar ārstējošo ārstu un zobārstu vai mutes dobuma ķirurgu ar pieredzi ŽON. Jāapsver īslaicīga ārstēšanas pārtraukšana, līdz stāvoklis uzlabojas un, kur iespējams, mazinās veicinošie riska faktori.

Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze

Lietojot denozumabu, ziņots par ārējā dzirdes kanāla osteonekrozi. Ārējā dzirdes kanāla

osteonekrozes iespējamie riska faktori ietver steroīdu lietošanu un ķīmijterapiju, un/vai vietējus riska faktorus, tādus kā infekciju vai traumu. Ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes iespējamība jāapsver pacientiem, kas saņem denozumabu, kuriem ir ausu simptomi, ieskaitot hroniskas ausu infekcijas.

Augšstilba kaula netipiski lūzumi

Pacientiem, kas saņem denozumabu, ziņots par netipiskiem augšstilba kaula lūzumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Netipiski augšstilba kaula lūzumi var būt augšstilba kaula subtrohantera un diafīžu rajonos ar mazu traumu vai bez tās. Šos gadījumus raksturo specifiskas radiogrāfiskas atrades. Par netipiskiem augšstilba kaula lūzumiem ziņots arī pacientiem ar noteiktiem komorbīdiem stāvokļiem (piemēram, D vitamīna trūkumu, reimatoīdo artrītu, hipofosfatāzi) un lietojot noteiktas zāles (piemēram, bisfosfonātus, glikokortikoidus, protonu sūkņa inhibitorus). Šie gadījumi var būt arī bez antiresorbīvas terapijas. Līdzīgi lūzumi, par kuriem ziņots saistībā ar bisfosfonātiem, bieži ir bilaterāli; tāpēc ar denozumabu ārstētiem pacientiem, kam ir augšstilba ass lūzums, ir jāpārbauda kontralaterālais augšstilba kauls. Pacientiem ar aizdomām par netipisku augšstilba kaula lūzumu pacienta novērtēšanas laikā jāapsver Evfraxy terapijas pārtraukšana, pamatojoties uz individuālo ieguvumu un riska izvērtējumu. Ārstēšanas ar Evfraxy laikā pacientiem jāiesaka ziņot par jaunām vai neparastām augšstilba, gūžas kaula vai cirkšņa sāpēm. Pacientiem ar šādiem simptomiem jānovērtē nepilnīgs augšstilba kaula lūzums.

Ilgtermiņa antirezorbīvā ārstēšana

Ilgtermiņa antirezorbīvā ārstēšana (ietverot gan denozumabu, gan bisfosfonātus) var veicināt nelabvēlīga rezultāta riska paaugstināšanos, tāda kā žokļa osteonekroze un netipiski augšstilba kaula lūzumi ievērojama kaulu remodelēšanās nomākuma dēļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga ārstēšana ar citām denozumabu saturošām zālēm

Pacientus, kuri tiek ārstēti ar Evfraxy, nedrīkst vienlaicīgi ārstēt ar citām denozumabu saturošām zālēm (ar skeletu saistītu gadījumu profilaksei pieaugušajiem ar norobežotu audzēju metastāzēm kaulos).

Hiperkalciēmija pediatrikajiem pacientiem

Evfraxy nedrīkst lietot pediatrikajiem pacientiem (vecums < 18 gadi). Ir ziņots par nopietniem hiperkalciēmijas gadījumiem. Daži gadījumi klīniskajā pētījumā komplicējās ar akūtu nieru bojājumu.

Brīdinājumi par palīgvielām

Šīs zāles satur 47 mg sorbīta katrā mililitrā šķīduma. Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg)/60 mg – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles satur 0,17 mg polisorbāta 20 katrā 60 mg/ml pilnšķīdumā, kas ir līdzvērtīgi 0,1 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pacients ir jāinformē, lai pastāsta ārstam, ja viņam ir alerģija.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumā denozumabs neietekmēja midazolāma farmakokinētiku, ko metabolizē citohroms P450 3A4 (CYP3A4). Tas norāda, ka denozumabam nevajadzētu izmainīt zāļu farmakokinētiku, ko metabolizē CYP3A4.

Nav klīnisko datu par denozumaba un hormonu aizstājterapijas (estrogēna) vienlaikus terapiju, tomēr farmakodinamiskās mijiedarbības iespēja tiek uzskatīta par nelielu.

Pamatojoties uz pētījuma datiem, ko ieguva pārejot no vienas terapijas uz citu (no alendronāta uz denozumabu), sievietēm ar osteoporozi pēcmenopauzes periodā denozumaba farmakokinētiku un

farmakodinamiku neietekmēja iepriekšēja terapija ar alendronātu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par denozumaba lietošanu grūtniecēm nav vai tie ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Evfraxy neiesaka lietot grūtniecēm un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ja netiek lietota kontracepcija. Sievietēm jāiesaka izvairīties no grūtniecības ārstēšanas ar Evfraxy laikā un vismaz 5 mēnešus pēc tās. Visticamāk, Evfraxy lielākā iedarbība būs grūtniecības otrā un trešā trimestra laikā, jo monoklonālo antivielu transports caur placentu notiek lineāri līdz ar grūtniecības progresēšanu, lielāko daudzumu pārnesot trešā trimestra laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai denozumabs izdalās mātes pienā cilvēkam. Pētījumi ar pelēm, kam veikta gēnu inženierija, atslēdzot RANKL ar gēnu izņemšanu ("*knockout* pele"), liecina, ka RANKL (denozumaba mērķis, skatīt 5.1. apakšpunktu) trūkums grūtniecības laikā var kavēt krūšu dziedzeru nobriešanu, izraisot samazinātu laktāciju pēc dzemdībām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Evfraxy jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu jaundzimušajam/zīdainim un Evfraxy terapijas ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Dati par denozumaba ietekmi uz fertilitāti cilvēkam nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem nenorāda uz tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Evfraxy neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās blakusparādības, lietojot denozumabu (novērotas vairāk nekā vienam pacientam no desmit) ir skeleta-muskuļu sāpes un sāpes ekstremitātēs. Pacientiem, kas lieto denozumabu, novēroti retāki celulīta gadījumi, reti hipokalcēmijas, paaugstinātas jutības, žokļa osteonekrozes un netipiski augšstilba kaula lūzumu gadījumi (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktus - atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Zemāk 1. tabulā norādītie dati apraksta blakusparādības, par kurām ziņots II un III fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem ar osteoporozi un krūšu vai prostatas vēzi, kuriem veikta hormonu ablācija, un/vai spontānos ziņojumos.

Nevēlamo blakusparādību biežuma klasifikācijai (skatīt 1. tabulu) tika izmantots šāds iedalījums: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā un orgānu sistēmas klasē nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar osteoporozi un krūts vai prostatas vēzi, kuriem veikta hormonu ablācija

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma kategorija	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Bieži Bieži Retāk Retāk Retāk	Urīnceļu infekcija Augšējo elpošanas ceļu infekcija Divertikulīts ¹ Celulīts ¹ Ausu infekcija
Imūnās sistēmas traucējumi	Reti Reti	Paaugstināta jutība pret zālēm ¹ Anafilaktiska reakcija ¹
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Reti	Hipokalciēmija ¹
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Išiass
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži Bieži	Aizcietējums Diskomforta sajūta vēderā
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži Bieži Bieži Retāk Ļoti reti	Izsitumi Ekzēma Alopēcija Zāļu izraisīti lihenoidi izsitumi ¹ Paaugstinātas jutības vaskulīts
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži Ļoti bieži Reti Reti Nav zināms	Sāpes ekstremitātēs Skeleta-muskuļu sāpes ¹ Žokļa osteonekroze ¹ Netipiski augšstilba kaula lūzumi ¹ Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze ²

¹ Skatīt sadaļu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

² Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Analizējot datus, kas iegūti visos II un III fāzes placebo kontrolētos pētījumos, konstatēts, ka par gripai līdzīgu slimību ziņots ar neapstrādātu sastopamības biežuma rādītāju 1,2% denozumaba terapijas grupā un 0,7% placebo grupā. Lai gan šī atšķirība tika konstatēta apvienoto datu analīzē, tā netika konstatēta izmantojot stratificēto datu analīzes metodi.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hipokalciēmija

Divos III fāzes placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, kuros tika iekļautas sievietes ar osteoporozi pēcmenopauzes periodā, apmēram 0,05% (2 no 4 050) sieviešu pēc denozumaba terapijas bija pazemināts kalcija līmenis serumā (zem 1,88 mmol/l). Par kalcija līmeņa pazemināšanos serumā (zem 1,88 mmol/l) netika ziņots ne divos III fāzes placebo kontrolētos pētījumos pacientiem, kuriem veikta hormonu ablācija, ne III fāzes placebo kontrolētā pētījumā vīriešiem ar osteoporozi.

Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par retiem smagas simptomātiskas hipokalciēmijas gadījumiem, kuru rezultātā bijusi nepieciešama hospitalizācija vai radušies dzīvībai bīstami notikumi un letāli gadījumi pacientiem, kas saņēma denosumabu. Tie galvenokārt bija pacienti ar paaugstinātu hipokalciēmijas risku, un lielākā daļa gadījumu notika terapijas pirmajās nedēļās. Smagas simptomātiskas hipokalciēmijas klīniskās izpausmes piemēri ietver QT intervāla pagarināšanos, tetāniju, krampjus un izmainītu psihisko stāvokli (skatīt 4.4. apakšpunktu). Hipokalciēmijas simptomi denosumaba klīniskajos pētījumos ietvēra parestēzijas vai muskuļu stīvumu, raustīšanos, spazmas un muskuļu krampjus.

Ādas infekcijas

III fāzes placebo kontrolētos pētījumos kopējais ādas infekciju sastopamības biežums bija līdzīgs

placebo un denozumaba terapijas grupā sievietēm ar osteoporozi pēcmenopauzes periodā (placebo [1,2%, 50 pacientiem no 4 041], salīdzinot ar denozumabu [1,5%, 59 pacientiem no 4 050]); vīriešiem ar osteoporozi (placebo [0,8%, 1 pacientam no 120], salīdzinot ar denozumabu [0%, 0 pacientiem no 120]); pacientiem ar krūts un prostatas vēzi, kuri saņēmuši hormonu ablāciju (placebo [1,7%, 14 pacientiem no 845], salīdzinot ar denozumabu [1,4%, 12 pacientiem no 860]). Ādas infekcijas, kuru dēļ bija nepieciešama hospitalizācija, novēroja 0,1% (3 pacientēm no 4 041) sieviešu ar osteoporozi pēcmenopauzes periodā placebo grupā, salīdzinot ar 0,4% (16 pacientēm no 4 050) sieviešu, kuras saņēma denozumabu. Pārsvarā tie bija celulīta gadījumi. Ādas infekcijas, kas ziņotas kā nopietnas nevēlamas blakusparādības, krūts un prostatas vēža pētījumos novēroja vienādi bieži kā placebo (0,6%, 5 pacientiem no 845), tā denozumaba (0,6%, 5 pacientiem no 860) terapijas grupā.

Žokļa osteonekroze

Klīniskos pētījumos pacientiem ar osteoporozi un krūts vai prostatas vēzi, kuriem veikta hormonu ablācija, par ŽON ziņots reti – 16 pacientiem no kopumā 23 148 pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trīspadsmit no šiem ŽON gadījumiem radās sievietēm pēcmenopauzes periodā ar osteoporozi III fāzes klīniskā pētījuma pagarinājuma laikā pēc ārstēšanas ar denozumabu laikā līdz 10 gadiem.

ŽON sastopamība pēc 3 gadu ārstēšanas ar denozumabu bija 0,04%, pēc 5 gadu ārstēšanas - 0,06% un pēc 10 gadu ārstēšanas - 0,44%. ŽON risks paaugstinās līdz ar denozumaba iedarbības ilgumu.

ŽON risks tika arī novērtēts retrospektīvā kohortas pētījumā ar 76 192 sievietēm pēcmenopauzes periodā, kurām nesen tika uzsākta ārstēšana ar denozumabu. ŽON sastopamība bija 0,32% (95% ticamības intervāls [TI]: 0,26; 0,39) pacientiem, kas līdz 3 gadiem lietoja denozumabu, un 0,51% (95% TI: 0,39; 0,65) pacientiem, kas lietoja denozumabu līdz 5 gadiem apsekošanas periodā.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Osteoporozes klīnisko pētījumu programmā reti ziņots par ar denozumaba ārstētu pacientu netipiskiem augšstilba kaula lūzumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Divertikulīts

Vienā III fāzes placebo kontrolētā klīniskā pētījumā pacientiem ar prostatas vēzi, kuri saņēma androgēnu deprivācijas terapiju (ADT), novēroja nevienmērību divertikulīta gadījumu biežumā (1,2% denozumaba grupā, 0% placebo grupā). Divertikulīta sastopamības biežums bija salīdzināms starp terapijas grupu, kurā bija sievietes pēcmenopauzes periodā un vīrieši ar osteoporozi, un terapijas grupu, kurā sievietes saņēma aromatāzes inhibitoru terapiju sakarā ar nemetastātisku krūts dziedzeru vēzi.

Ar zālēm saistītās paaugstinātas jutības reakcijas

Pacientiem, kam lietoja denozumabu, pēcreģistrācijas periodā ziņots par reti ar zālēm saistītiem paaugstinātas jutības gadījumiem, tostarp izsitumiem, nātreni, sejas pietūkumu, apsārtumu un anafilaktiskām reakcijām.

Skeleta-muskuļu sāpes

Pacientiem, kam lietoja denozumabu, pēcreģistrācijas periodā ziņots par skeleta-muskuļu sāpēm, tai skaitā smagiem gadījumiem. Klīniskajos pētījumos skeleta-muskuļu sāpes denozumaba un placebo grupās bija ļoti biežas. Skeleta-muskuļu sāpes, kuru dēļ bija jāpārtrauc pētījuma ārstēšana, bija retākas.

Zāļu izraisīti lihenoidi izsitumi

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem ziņots par zāļu izraisītiem lihenoidiem izsitumiem (piemēram, par *lichen planus* līdzīgām reakcijām).

Citas īpašās pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Evfraxy nedrīkst lietot pediatriiskajiem pacientiem (vecums < 18 gadi). Ir ziņots par nopietniem hiperkalciēmijas gadījumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Daži gadījumi klīniskajā pētījumā komplikējās ar akūtu nieru bojājumu.

Nieru darbības traucējumi

Klīniskos pētījumos pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, bija lielāks hipokalciēmijas rašanās risks, ja viņiem papildus netika parakstīts kalcījs. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, svarīgi ir saņemt atbilstošu kalcija un D vitamīna daudzumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos netika iegūta pieredze par pārdozēšanu. Klīniskos pētījumos, lietojot denozumabu devās līdz 180 mg ik pēc 4 nedēļām (kumulatīvā deva līdz 1 080 mg 6 mēnešu laikā), netika novērotas papildu nevēlamas blakusparādības.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi kaulu slimību ārstēšanai – citas kaulu struktūru un mineralizāciju ietekmējošas zāles, ATĶ kods: M05BX04

Evfraxy ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Denozumabs ir cilvēku monoklonāla antivielā (IgG2), kas mērķē un saistās ar augstu afinitāti un specifiskumu pie RANKL, novēršot šī RANK receptora aktivizēšanos uz osteoklastu prekursoru un osteoklastu virsmas. Novēršot RANKL/RANK mijiedarbību, tiek inhibēta osteoklastu veidošanās, darbība un dzīvildze, tādējādi samazinot kaulu rezorbciju gan kortikālajos, gan trabekulārajos kaulos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Terapija ar Evfraxy strauji samazināja kaulu vielmaiņas procesa ātrumu, sasniedzot maksimālu kaulu rezorbcijas marķiera - 1. tipa C-telopeptīda (CTX) samazināšanos serumā (samazināšanās par 85%) uz 3 dienām, saglabājot samazināšanos visā dozēšanas intervālā. Katra dozēšanas intervāla beigās CTX samazināšanās bija daļēji vājinājusies no maksimālās samazināšanās $\geq 87\%$ līdz apmēram $\geq 45\%$ (robežās no 45-80%), kas norāda par denozumaba iedarbības atgriezeniskumu attiecībā uz kaulu remodelēšanos pēc tā līmeņa samazināšanās serumā. Šo iedarbību var uzturēt, lietojot terapiju ilgstoši. Kaulu vielmaiņas marķieri pēc pēdējās devas pirmsterapijas līmeni parasti sasniedza 9 mēnešu laikā. Atsākot terapiju pēc kāda laika, denozumaba izraisītā CTX samazināšanās bija līdzīga tai, kādu novēroja pacientiem, kuri denozumaba terapiju uzsāka pirmo reizi.

Imunogenitāte

Denosumabam antivielas pret denosumabu nav novērotas. Izmantojot jutīgu imūntestu, < 1% pacientu, kuri tika ārstēti ar denosumaba lietošanu, var attīstīties līdz 5 gadiem, ja tests ir pozitīvs attiecībā uz neitralizējošām saistošām antivielām, bez ārstēšanas izmaiņām. Nav acīmredzamas antivielu attīstības korelācijas ar farmakokinētiku, toksicitāti vai klīnisko reakciju. vai ir novērots nevēlams notikums.

Klīniskā efektivitāte un drošums sievietēm ar osteoporozi pēcmenopauzes periodā

Denosumaba efektivitāte un drošums, lietojot to vienu reizi ik pēc 6 mēnešiem 3 gadus, tika pētīts sievietēm pēcmenopauzes periodā (7 808 sievietes vecumā no 60-91 gadam, no kurām 23,6% pārsvarā bija vertebrāli lūzumi), kurām mugurkaula jostas daļas skriemeļu vai visas gūžas sākotnējā kaulu minerālā blīvuma (KMB) T-rādītājs bija starp -2,5 un -4,0, bet vidējā absolūtā 10 gadu lūzumu varbūtība lielajiem osteoporotiskajiem lūzumiem bija 18,60% (deciles: 7,9-32,4%) un gūžas kaula lūzumiem 7,22% (deciles: 1,4-14,9%). Sievietes ar citām slimībām vai terapiju, kas var ietekmēt kaulus, no šī pētījuma tika izslēgtas. Sievietes dienā papildus saņēma kalciju (vismaz 1 000 mg) un D vitamīnu (vismaz 400 SV).

Ietekme uz vertebrālajiem lūzumiem

Denosumabs ievērojami samazināja jaunu vertebrālu lūzumu risku pēc 1, 2 un 3 gadiem ($p < 0,0001$) (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. Denosumaba ietekme uz jaunu vertebrālu lūzumu risku

	Sieviešu ar lūzumu attiecība (%)		Absolūtā riska samazināšanās (%) (95% TI)	Relatīvā riska samazināšanās (%) (95% TI)
	Placebo n = 3 906	Denosumabs n = 3 902		
0-1 gadi	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 gadi	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61, 79)**
0-3 gadi	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59, 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – pētnieciskā analīze

Ietekme uz gūžas kaula lūzumiem

Denosumaba terapija uzrādīja gūžas kaula lūzumu relatīvā riska samazināšanos par 40% (0,5% absolūtā riska samazināšanās) 3 gadu laikā ($p < 0,05$). Gūžas kaula lūzumu sastopamības biežums pēc 3 gadiem bija 1,2% placebo grupā, salīdzinot ar 0,7% denosumaba terapijas grupā.

Post-hoc analīzē sievietēm > 75 gadiem, lietojot denosumabu tika konstatēta 62% relatīvā riska samazināšanās (1,4% absolūtā riska samazināšanās, $p < 0,01$).

Ietekme uz visiem klīniskiem lūzumiem

Denosumabs būtiski samazināja visu lūzumu tipu/grupu lūzumus (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Denosumaba ietekme uz klīnisko lūzumu risku 3 gados

	Sieviešu ar lūzumu attiecība (%) ⁺		Absolūtā riska samazināšanās (%) (95% TI)	Relatīvā riska samazināšanās (%) (95% TI)
	Placebo n = 3 906	Denosumabs n = 3 902		
Jebkurš klīniskais lūzums ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19, 41)***
Klīniski vertebrāli lūzumi	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53, 80)***
Nevertebrāli lūzumi ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5, 33)**
Lieli nevertebrāli lūzumi ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3, 34)*
Lieli osteoporotiski lūzumi ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22, 45)***

* $p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ (daudzkārtējā korelācijā iekļautais sekundārais mērķa kritērijs), *** $p \leq$

0,0001

⁺ Notikumu biežums pamatojoties uz Kaplāna-Meijera novērtējumu pēc 3 gadiem.

¹ Iekļauti klīniski vertebrāli un nevertebrāli lūzumi.

² Izslēgti mugurkaula, galvaskausa, sejas, apakšžokļa, metakarpālie un roku, kāju pirkstu falangu lūzumi.

³ Iekļauti iegurnā, distāli augšstilba kaula, proksimāli lielā lielakaula, ribu, proksimālie pleca kaula, apakšdelma kaula un gūžas kaula lūzumi.

⁴ Iekļauti klīniski vertebrāli, gūžas kaula, apakšdelma un pleca kaula lūzumi, kas definēti atbilstoši PVO kritērijiem.

Sievietēm ar sākotnējo augšstilba kaula kakliņa KBM $\leq -2,5$, denozumaba terapija samazināja nevertebrālu lūzumu risku (35% relatīvā riska samazināšanās, 4,1% absolūtā riska samazināšanās, $p < 0,001$, pētnieciskā analīze).

Lietojot denozumabu, 3 gadu laikā konsekventi samazinājās jaunu vertebrālu lūzumu, gūžas kaula lūzumu un nevertebrālu lūzumu sastopamība, neskatoties uz 10 gadu sākotnējo lūzumu risku.

Ietekme uz kaulu minerālo blīvumu

Denozumaba terapija pēc 1, 2 un 3 gadiem būtiski paaugstināja KMB visās mēritajās klīniskajās vietās, salīdzinot ar placebo. Denozumabs 3 gadus paaugstināja KMB mugurkaula jostas daļas skriemeļos par 9,2%, visā gūžā par 6,0%, augšstilba kaula kakliņā par 4,8%, gūžas kaula trohanterā par 7,9%, spieķa kaula distālajā trešdaļā par 3,5% un skeletā kopumā par 4,1% (visam $p < 0,0001$).

Klīniskos pētījumos, kuros novērtēja denozumaba terapijas pārtraukšanas ietekmi, KMB atgriezās apmēram tādā līmenī, kāds tas bija pirms terapijas uzsākšanas un 18 mēnešus pēc pēdējās devas saglabājās virs līmeņa, kādu novēroja ar placebo. Šie dati liecina, ka nepieciešama ilgstoša terapija ar denozumabu, lai uzturētu zāļu iedarbību. No jauna atsākot terapiju ar denozumabu, KMB pieaugums ir līdzīgs tam, kādu novēroja denozumabu lietojot pirmoreiz.

Atklāts pagarināts pētījums par osteoporozes ārstēšanu pēcmenopauzes periodā

Lai novērtētu denozumaba drošumu un efektivitāti ilgtermiņā, 7 gadus ilgā starptautiskā daudzcentru atklātā vienas grupas pagarinātā pētījumā piekrita piedalīties kopumā 4 550 sievietes (2 343 denozumaba un 2 207 placebo grupās), kas iepriekš aprakstītajā pivotālajā pētījumā izlaida ne vairāk kā vienu devu pētāmo zāļu un veica pētījuma apmeklējumu 36. mēnesī. Pagarinātajā pētījumā visām sievietēm bija jāsaņem 60 mg denozumaba ik pēc 6 mēnešiem, kā arī katru dienu kalcijs (vismaz 1 g) un D vitamīns (vismaz 400 SV). Kopumā 2 626 (58% sieviešu) pacientu, kas bija iekļauti pagarinātajā pētījumā, t.i., 34% no pivotālā pētījumā iekļautajām sievietēm pabeidza pagarināto pētījumu.

Pacientiem, kurus ar denozumabu ārstēja līdz 10 gadiem, KMB palielinājās no galvenā pētījuma sākuma vērtības par 21,7% mugurkaula jostas daļas skriemeļos, 9,2% visā gūžā, 9,0% augšstilba kaula kakliņā, 13,0% trohanterā un par 2,8% spieķa kaula distālajā trešdaļā. Pacientiem, kurus ārstēja 10 gadus, vidējais mugurkaula jostas daļas skriemeļa KMB T-rādītājs pētījuma beigās bija -1,3.

Lūzumu sastopamība tika vērtēta kā drošuma mērķa kritērijs, bet lūzumu profilakses efektivitāti nevar novērtēt, lielā pārtraukšanas skaita un atklātā pētījuma plāna dēļ. Pacientiem, kam ārstēšanu ar denozumabu turpināja 10 gadus ($n = 1\,278$), jaunu vertebrālu un nevertebrālu lūzumu kumulatīvā sastopamība bija attiecīgi apmēram 6,8% un 13,1%. Pacientiem, kuri kāda iemesla dēļ nepabeidza pētījumu, bija lielāki ar ārstēšanu saistītu lūzumu rādītāji.

Pagarinātā pētījuma laikā radās trīspadsmit atzīti žokļa osteonekrozes (ŽON) gadījumi un divi atzīti netipiski augšstilba kaula lūzumi.

Klīniskā efektivitāte un drošums vīriešiem ar osteoporozi

Denozumaba efektivitāte un drošums, lietojot vienu reizi ik pēc 6 mēnešiem 1 gadu, tika pētīts 242 vīriešiem vecumā no 31-84 gadiem. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar EAFR < 30 ml/min/1,73 m². Visi vīrieši katru dienu saņēma kalciju (vismaz 1 000 mg) un D vitamīna (vismaz 800 SV) papildterapiju.

Primārais efektivitātes kritērijs bija procentuālās izmaiņas jostas daļas mugurkaula skriemeļu KMB; efektivitāte attiecībā uz lūzumu netika vērtēta. Pēc 12 mēnešiem denozumabs būtiski palielināja KMB visās klīniski vērtētajās vietās salīdzinājumā ar placebo: 4,8% jostas daļas mugurkaula skriemeļos, 2,0% visā gūžā, 2,2% augšstilba kaula kakliņā, 2,3% gūžas grozītājā un 0,9% spieķa kaula distālā trešdaļā (visi $p < 0,05$). Pēc 1 gada denozumabs palielināja jostas daļas mugurkaula skriemeļu KMB, salīdzinot ar sākotnējo, 94,7% vīriešu. Pēc 6 mēnešiem novēroja nozīmīgu KMB palielināšanos jostas daļas mugurkaula skriemeļos, visā gūžā, augšstilba kaula kakliņā un gūžas grozītājā ($p < 0,0001$).

Kaulu histoloģija sievietēm pēcmenopauzes periodā un vīriešiem ar osteoporozi

Kaulu histoloģiju noteica 62 sievietēm pēcmenopauzes periodā ar osteoporozi vai ar mazu kaulaudu masu, kurām osteoporoze nekad nebija ārstēta vai kuras pārgāja no iepriekšējas alendronāta terapijas uz denozumabu un turpināja to 1-3 gadus. Pagarinātā pētījuma sievietēm postmenopauzes periodā ar osteoporozi kaulu biopsijas apakšpētījumā piedalījās piecdesmit deviņas sievietes 24. mēnesī ($n = 41$) un/vai 84. mēnesī ($n = 22$). Kaulu histoloģija tika novērtēta arī 17 vīriešiem ar osteoporozi pēc 1 gada ārstēšanas ar denozumabu. Kaulu biopsijas rezultāti uzrādīja normālu kaula struktūru un kvalitāti bez liecībām par mineralizācijas defektiem, izlocītu kaulu vai kaulu smadzeņu fibrozi. Histomorfometrijas atrades pagarinātā pētījumā sievietēm pēcmenopauzes periodā ar osteoporozi liecināja, ka denozumaba antirezorbītvā iedarbība, mērīta ar aktivācijas biežumu un kaulu veidošanās ātrumu, laika gaitā saglabājās.

Klīniskā efektivitāte un drošums pacientiem ar kaulaudu zudumu, kas saistīts ar androgēnu deprivāciju

Denozumaba drošums un efektivitāte, lietojot to vienu reizi ik pēc 6 mēnešiem 3 gadus, tika pētīts ADT saņēmušiem vīriešiem ar histoloģiski apstiprinātu nemetastātisku prostatas vēzi (1 468 vīrieši vecumā no 48-97 gadiem), kuriem bija paaugstināts lūzumu risks (definēts kā > 70 gadi vai < 70 gadi un mugurkaula jostas daļas skriemeļu, visas gūžas vai augšstilba kaula kakliņa KMB T-rādītājs < -1,0, vai osteoporotiski lūzumi). Visi vīrieši papildus saņēma vienreiz dienā kalciju (vismaz 1 000 mg) un D vitamīnu (vismaz 400 SV).

Denozumabs, salīdzinot ar placebo, pēc 3 gadiem ievērojami paaugstināja KMB mērītajās klīniskajās vietās: par 7,9% mugurkaula jostas daļas skriemeļos, par 5,7% visā gūžā, par 4,9% augšstilba kaula kakliņā, par 6,9% gūžas kaula trohanterā, par 6,9% spieķa kaula distālajā trešdaļā un par 4,7% visā skeletā (visam $p < 0,0001$). Prospektīvi plānotā pētnieciskā analizē tika konstatēts būtisks KMB pieaugums mugurkaula jostas daļas skriemeļos, visā gūžā, augšstilba kaula kakliņā un augšstilba kaula trohanterā jau 1 mēnesī pēc sākuma devas ievadīšanas.

Denozumaba terapija uzrādīja ievērojamu jaunu vertebrālu lūzumu relatīvā riska samazināšanos: par 85% (1,6% absolūtā riska samazināšanās) pēc 1 gada, par 69% (2,2% absolūtā riska samazināšanās) pēc 2 gadiem un par 62% (2,4% absolūtā riska samazināšanās) pēc 3 gadiem (visam $p < 0,01$).

Klīniskā efektivitāte un drošums pacientiem ar kaulaudu zudumu, kas saistīts ar adjuvantu aromatāzes inhibitoru terapiju

Denozumaba efektivitātes un drošuma pētījumi, lietojot to reizi 6 mēnešos 2 gadus, tika veikti sievietēm ar nemetastātisku krūts vēzi (252 sievietes vecumā no 35-84 gadiem), kurām sākotnējais KMB T-rādītājs mugurkaula jostas daļas skriemeļos, visā gūžā vai augšstilba kaula kakliņā bija starp -1,0 un -2,5. Visas sievietes dienā papildus saņēma kalciju (vismaz 1 000 mg) un D vitamīnu (vismaz 400 SV).

Primārais efektivitātes kritērijs bija procentuālās izmaiņas jostas daļas mugurkaula skriemeļu KMB; efektivitāte attiecībā uz lūzumu netika vērtēta. Denozumaba terapija pēc 2 gadiem būtiski paaugstināja KMB visās mērītajās klīniskajās vietās, salīdzinot ar placebo: par 7,6% mugurkaula jostas daļas skriemeļos, par 4,7% visā gūžā, par 3,6% augšstilba kaula kakliņā, par 5,9% gūžas kaula trohanterā, par 6,1% spieķa kaula distālajā trešdaļā un par 4,2% visā skeletā (visam $p < 0,0001$).

Ar sistēmisku glikokortikoīdu terapiju saistīta kaulaudu zuduma ārstēšana

Denozumaba efektivitāte un drošums, iekšķīgi lietojot $\geq 7,5$ mg prednizona (vai līdzvērtīgu zāļu) dienas devu, tika pētīts 795 pacientiem (70% sievietes un 30% vīrieši) vecumā no 20 līdz 94 gadiem.

Tika pētītas 2 pacientu apakšgrupas: glikokortikoīdu turpināšana ($\geq 7,5$ mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā ≥ 3 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā; $n = 505$) un glikokortikoīdu uzsākšana ($\geq 7,5$ mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā < 3 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā; $n = 290$). Pacienti tika randomizēti (1:1), lai saņemtu 60 mg denozumaba ar zemādas injekciju reizi 6 mēnešos vai 5 mg iekšķīgi lietojamu risedronātu reizi dienā (aktīvā kontrole) 2 gadus. Pacienti katru dienu papildus saņēma kalciju (vismaz 1 000 mg) un D vitamīnu (vismaz 800 SV).

Ietekme uz kaulu minerālo blīvumu (KMB)

Apakšgrupā, kas turpināja glikokortikoīdu lietošanu, lietojot denozumabu, bija lielāks mugurkaula jostas daļas KMB pieaugums, salīdzinot ar risedronātu, pēc 1 gada (denozumabs 3,6%, risedronāts 2,0%; $p < 0,001$) un pēc 2 gadiem (denozumabs 4,5%, risedronāts 2,2%; $p < 0,001$). Apakšgrupā, kas uzsāka glikokortikoīdu lietošanu, lietojot denozumabu, bija lielāks mugurkaula jostas daļas KMB pieaugums, salīdzinot ar risedronātu, pēc 1 gada (denozumabs 3,1%, risedronāts 0,8%; $p < 0,001$) un pēc 2 gadiem (denozumabs 4,6%, risedronāts 1,5%; $p < 0,001$).

Turklāt salīdzinājumā ar risedronātu, lietojot denozumabu, bija ievērojami lielāks vidējais procentuālais KMB pieaugums visā gūžā, augšstilba kaula kakliņā un augšstilba kaula trohanterā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Pētījumā netika novērota atšķirība saistībā ar lūzumiem. Pēc 1 gada jaunu radioloģiski apstiprinātu vertebrālu lūzumu sastopamība bija 2,7% (denozumabam) un 3,2% (risedronātam). Nevertebrālu lūzumu sastopamība pacientiem bija 4,3% (denozumabam) un 2,5% (risedronātam). Pēc 2 gadiem attiecīgie rādītāji jauniem radioloģiski apstiprinātiem vertebrāliem lūzumiem bija 4,1% un 5,8% un nevertebrāliem lūzumiem tie bija 5,3% un 3,8%. Lielākā daļa lūzumu bija apakšgrupā, kas turpināja glikokortikoīdu lietošanu.

Pediātriskā populācija

Tika veikts vienas grupas 3. fāzes pētījums, kurā tika novērtēta efektivitāte, drošums un farmakokinētika 2–17 gadus veciem bērniem ar *osteogenesis imperfecta*; 52,3% pacientu bija vīriešu dzimuma, 88,2% pacientu bija baltās rases pārstāvji. Kopumā 153 pacienti sākotnēji subkutāni (s.c.) ik pēc 6 mēnešiem 36 mēnešu periodā saņēma denozumabu 1 mg/kg līdz maksimāli 60 mg. Sešdesmit pacienti pārgāja uz devas saņemšanu ik pēc 3 mēnešiem.

12. mēnesī pēc devu saņemšanas ik pēc 3 mēnešiem mazāko kvadrātu (MK) vidējās vērtības (standartklūda, SK) izmaiņas mugurkaula jostas daļas KMB Z rādītājam salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību bija 1,01 (0,12).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots, saņemot devas ik pēc 6 mēnešiem, bija artrālģija (45,8%), sāpes ekstremitātēs (37,9%), muguras sāpes (32,7%) un hiperkalciūrija (32,0%).

Tika ziņots par hiperkalciēmiju, saņemot devas ik pēc 6 mēnešiem (19%) un ik pēc 3 mēnešiem (36,7%). Tika ziņots par nopietnām nevēlamām blakusparādībām — hiperkalciēmiju (13,3%), saņemot devas ik pēc 3 mēnešiem.

Pagarinājuma pētījumā (n = 75) tika novērotas nopietnas nevēlamās blakusparādības — hiperkalciēmija (18,5%), saņemot devas ik pēc 3 mēnešiem.

Pētījumi tika priekšlaikus pārtraukti, jo radās dzīvību apdraudoši stāvokļi un bija nepieciešama hospitalizācija hiperkalciēmijas dēļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus denozumabam visās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar dzimumhormonu ablācijas terapiju saistīta kaulaudu zuduma ārstēšanā, un osteoporozes ārstēšanā pediatrikās populācijas apakšgrupās līdz 2 gadu vecumam (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas 1,0 mg/kg devas ievadīšanas, kas aptuveni atbilst apstiprinātajai devai 60 mg, iedarbība, pamatojoties uz AUC, bija 78%, salīdzinot ar tādas pašas devas ievadīšanu intravenozi. Pēc 60 mg subkutānas devas ievadīšanas maksimālā denozumaba koncentrācija serumā (C_{max}) 6 µg/ml (robežas no 1-17 µg/ml) tika sasniegta 10 dienās (robežas no 2-28 dienām).

Biotransformācija

Denozumabs sastāv tikai no aminoskābēm un ogļhidrātiem kā dabīgais imunoglobulīns, un maz ticams, ka tā eliminācija noritēs caur aknu metabolisko mehānismu. Sagaidāms, ka denozumaba metabolisms un eliminācija ies pa imunoglobulīna klīrensa ceļu, kā rezultātā tas sadalīsies par nelieliem peptīdiem un atsevišķām aminoskābēm.

Eliminācija

Pēc C_{max} sasniegšanas koncentrācija serumā pazeminājās ar eliminācijas pusperiodu 26 dienas (robežas no 6-52 dienām) 3 mēnešos (robežas no 1,5-4,5 mēnešiem). Piecdesmit trīs procentiem (53%) pacientu 6 mēnešus pēc devas ievadīšanas denozumabs serumā bija nenosakāmā daudzumā.

Pēc daudzām subkutānām 60 mg devām, ko ievadīja vienu reizi ik pēc 6 mēnešiem, nenovēroja denozumaba uzkrāšanos vai izmaiņas tā farmakokinētikā šajā laikā. Denozumaba farmakokinētiku neietekmēja saistošo antivielu veidošanās pret denozumabu, un tā bija vienāda vīriešiem un sievietēm. Vecums (28-87 gadi), rase un slimība (maza kaulu masa vai osteoporoze; prostatas vai krūts vēzis) būtiski neietekmēja denozumaba farmakokinētiku.

Pamatojoties uz AUC un C_{max} , tika novērota saistība starp lielāku ķermeņa masu un mazāku iedarbību. Tomēr šī saistība nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu, jo farmakodinamiskā iedarbība, pamatojoties uz kaulu vielmaiņas marķieriem un KMB pieaugumu, bija konsekventa plašā ķermeņa masas diapozonā.

Linearitāte/nelinearitāte

Devu diapazonā pētījumā denozumabs uzrādīja nelineāru, no devas atkarīgu farmakokinētiku ar zemāku klīrensu pie augstām devām vai koncentrācijām, bet apmēram proporcionālu devas iedarbības palielināšanos, lietojot 60 mg un lielākas devas.

Nieru darbības traucējumi

Pētījumā ar 55 pacientiem, kuriem bija dažādas smaguma pakāpes nieru darbības traucējumi, tai skaitā hemodialīzes pacienti, šo traucējumu smaguma pakāpe neietekmēja denozumaba farmakokinētiku.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem specifiski pētījumi nav veikti. Kopumā monoklonālo antivielu eliminācija nenotiek caur aknu metabolisko mehānismu. Nav sagaidāms, ka denozumaba farmakokinētiku ietekmēs aknu darbības traucējumi.

Pediatriskā populācija

Evfraxy nedrīkst lietot pediatriškai populācijai (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktus).

3. fāzes pētījumā pediatrikiem pacientiem ar *osteogenesis imperfecta* (n = 153) maksimālā denozumaba koncentrācija serumā visām vecuma grupām tika novērota 10. dienā. Saņemot devas ik pēc 3 mēnešiem un ik pēc 6 mēnešiem, tika novērots, ka vidējā denozumaba koncentrācija serumā tieši pirms nākamās devas saņemšanas bija augstāka bērniem vecumā no 11 līdz 17 gadiem, bet bērniem vecumā no 2 līdz 6 gadiem bija zemākā vidējā koncentrācija tieši pirms nākamās devas saņemšanas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vienreizējas devas un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem denozumaba lietošanai devās, kas izraisa 100 līdz 150 reizes lielāku sistēmisko iedarbību nekā ieteiktā deva cilvēkam, nebija ietekmes uz sirds un asinsvadu sistēmas fizioloģiju, vīriešu un sieviešu auglību, kā arī neizraisīja specifisku mērķa orgānu toksicitāti.

Lai izpētītu denozumaba iespējamo genotoksicitāti, standarttesti netika izvērtēti, jo tādi pētījumi šai molekulai nav būtiski. Tomēr, ņemot vērā tā īpašības, maz ticams, ka denozumabam būtu jebkāds genotoksicitātes potenciāls.

Ilgtermiņa pētījumos ar dzīvniekiem denozumaba kancerogēnais potenciāls netika vērtēts.

Preklīniskajos pētījumos, kas veikti ar „knockout” pelēm, kurām atslēgts RANK vai RANKL, novēroja limfmezglu attīstības traucējumus augļiem. Tāpat „knockout” pelēm, kurām atslēgts RANK vai RANKL, piena dziedzeru nobriešanas (daiviņu – alveolāro dziedzeru attīstības grūtniecības laikā) kavēšanas dēļ novēroja laktācijas trūkumu.

Pētījumā *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem denozumaba ievadīšana laikā, kas līdzvērtīgs grūsnības pirmajam trimestrim, devās, kas 99 reizes (60 mg ik pēc 6 mēnešiem) pārsniedza cilvēka devas iedarbību pēc AUC, neliecināja par maternālo toksicitāti vai kaitējumu auglim. Šajā pētījumā augļa limfmezgli netika izmeklēti.

Citā pētījumā *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem, kam visā grūsnības laikā ievadīja denozumabu devās, kas 119 reizes (60 mg ik pēc 6 mēnešiem) pārsniedza cilvēka devas iedarbību pēc AUC, palielinājās nedzīvi dzimušo mazuļu skaits un pēcdzemdību mirstība; patoloģiska kaulu augšana izraisīja samazinātu kaulu stiprību, samazinātu hematopoēzi un nelīdzenus zobus; nebija perifēro limfmezglu; un samazinājās jaundzimušo augšana. Reprouktīvajai iedarbībai netika noteikts nenovērotās nelabvēlīgās iedarbības līmenis. 6 mēnešus pēc dzimšanas ar kauliem saistītās izmaiņas uzlabojās, un nebija ietekmes uz zobu šķīlšanos. Tomēr ietekme uz limfmezgļiem un zobu nelīdzenumu saglabājās, un vienam dzīvniekam novēroja minimālu līdz vidēju vairāku audu mineralizēšanos (saistība ar ārstēšanu neskaidra). Nebija pierādījumu par kaitējumu mātei pirms dzemdībām; nevēlama ietekme uz māti dzemdību laikā bija reta. Mātes piena dziedzeru attīstība

bija normāla.

Preklīniskajos kaulu kvalitātes pētījumos ar pērtiķiem, lietojot denozumabu ilgstoši, kaulu vielmaiņas samazināšanās bija saistīta ar kaulu stipruma uzlabošanos un normālu kaula histoloģiju. Pērtiķiem pēc ovariectomijas, kuri terapijā saņēma denozumabu, pārejoši pazeminājās kalcija līmenis serumā un pārejoši paaugstinājās paratireoīdā hormona līmenis serumā.

Peļu tēviņiem ar gēnu inženierijas metodi iekļautu huRANKL („*knock-in*” peles), kuri tika pakļauti transkortikālam lūzumam, denozumabs aizkavēja skrimšļa pārvietošanos un kaula rētas remodelēšanos, salīdzinot ar kontroles grupu, bet tam nebija nelabvēlīgas ietekmes uz kaula biomehānisko stiprību.

„Knockout” pelēm (skatīt 4.6. apakšpunktu), kurām atslēgts RANK vai RANKL, konstatēja samazinātu ķermeņa svaru, samazinātu kaulu augšanu un zobu šķilšanās iztrūkumu. Neonatālā vecuma žurkām, inhibējot RANKL (denozumaba terapijas mērķa vieta) ar osteoproteģerīna un Fc (OPG-Fc) savienojuma devām, tika nomākta kaulu augšana un zobu šķilšanās. Šīs pārmaiņas bija daļēji atgriezeniskas modelī, kur dozēšana ar RANKL inhibitoriem tika pārtraukta. Pusaugu vecuma primātiem, kuriem lietoja denozumabu devās, kas 27 un 150 reizes (10 un 50 mg/kg deva) pārsniedza klīnisko iedarbību, bija patoloģiskas augšanas plātnītes. Tādēļ denozumaba terapija var traucēt kaulu augšanu bērniem ar atvērtām augšanas plātnītēm un kavēt zobu šķilšanos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ledus etiķskābe
Nātrijs acetāts trihidrāts
Nātrijs hidroksīds
Sorbīts
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc izņemšanas no ledusskapja Evfraxy drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) līdz 30 dienām oriģinālā iepakojumā. Tā jāizlieto 30 dienu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Viens ml šķīduma vienreizlietojamā I tipa stikla pilnšļircē ar nerūsējošā tērauda adatu (29 G×½-colla), ar adatas aizsargu un ar gumijas aizbāzni (ar fluoropolimēru pārklāta brombutila gumija).

Iepakojuma lielums ir viena pilnšļirce blisteriekpakojumā (pilnšļirce ar adatas aizsargu).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

- Pirms ievadīšanas šķīdums ir jāpārbauda. Neinjicēt šķīdumu, ja tas satur daļiņas, ir duļķains vai mainījis krāsu.
- Nekratīt.
- Lai izvairītos no diskomforta sajūtas injekcijas vietā, pilnšļircei pirms injekcijas jāsasniedz istabas temperatūra (līdz 25°C) un injekcija jāveic lēnām.
- Injicēt visu pilnšļirces saturu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36, Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13,
Dublin, Īrija, D13 R20R

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1946/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS
ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI
IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Biocon Biologics Limited

Block No, B1, B2, B3, B5, Q13 of Q1 and W20 & Unit S18, 1st Floor, Block B4,
Special Economic Zone, Plot No. 2, 3, 4 & 5, Phase IV
Bommasandra - Jigani Link Road, Bommasandra, Bengaluru - 560099
Indija (IND)

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building,
Santry, Demesne,
Dublin, D09 C6X, Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

RAĪ jānodrošina pacienta atgādinājuma kartītes ieviešana attiecībā uz žokļa osteonekrozi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE PILNŠĻIRCEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evfraxy 60 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
denosumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 ml pilnšļirce satur 60 mg denozumaba (60 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ledus etiķskābe, nātrija acetāta trihidrāts, nātrija hidroksīds, sorbīts, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Viena pilnšļirce ar automātisku adatas aizsargu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.

Svarīgi: pirms rīkošanās ar pilnšļirci izlasiet lietošanas instrukciju. Nekratīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36, Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13,

Dublin, Īrija, D13 R20R

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1946/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Evfraxy

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PILNŠĪRCE BLISTERIEPAKOJUMĀ**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evfraxy 60 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
denosumabum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

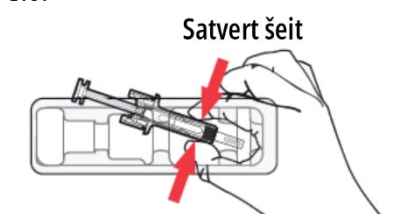
EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

s.c.



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDAUZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE PILNŠĻIRCEI AR ADATAS AIZSARGU (BLISTERĪ)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Evfraxy 60 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
denosumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

ATGĀDINĀJUMA TEKSTS UZ KARTIŅAS (iekļauts iepakojumā)

Evfraxy 60 mg injekcijām
denosumabum

s.c.

Nākamā injekcija pēc 6 mēnešiem:

Lietojiet Evfraxy tik ilgi, cik ārsts to Jums ir parakstījis.

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Evfraxy 60 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē denosumaba (*denosumab*)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Ārsts izsniegs Jums pacienta atgādinājuma kartīti, kurā ir apkopota svarīga drošuma informācija, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar Evfraxy un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Evfraxy un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Evfraxy lietošanas
3. Kā lietot Evfraxy
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Evfraxy
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Evfraxy un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Evfraxy un kā tā darbojas

Evfraxy satur denosumabu - proteīnu (monoklonāla antivielu), kas kavē citu proteīnu darbību, lai ārstētu kaulaudu zudumu un osteoporozi. Ārstēšana ar Evfraxy padara kaulus stiprākus un, iespējams, tie mazāk lūzīs.

Kauli ir dzīvi audi, kas visu laiku atjaunojas. Estrogēns palīdz uzturēt kaulus stiprus. Pēc menopauzes estrogēnu līmenis strauji samazinās, kā rezultātā kauli kļūst plānāki un trauslāki. Gala rezultātā tas var izraisīt stāvokli, ko sauc par osteoporozi. Osteoporoze var rasties arī vīriešiem vairāku cēloņu dēļ, ieskaitot novecošanu un/vai vīriešu hormona, testosterona, zemu līmeni. Tā var rasties arī pacientiem, kuri saņem glikokortikosteroīdus. Daudziem pacientiem ar osteoporozi nav simptomu, bet viņiem pastāv kaulu lūzumu risks, galvenokārt mugurkaula, gūžas kaula un plaukstas locītavas.

Ķirurģiskas operācijas vai zāles, kas pārtrauc estrogēna vai testosterona veidošanos (lieto, lai ārstētu pacientus ar krūts vai prostatas vēzi), arī var izraisīt kaulaudu zudumu. Kauli kļūst vājāki un tie daudz vieglāk lūzt.

Kādā nolūkā lieto Evfraxy

Evfraxy lieto, lai ārstētu:

- osteoporozi sievietēm pēcmenopauzes vecumā (pēcmenopauzes osteoporoze) un vīriešiem ar paaugstinātu lūzumu (kaulu lūzumu) risku, lai samazinātu mugurkaula, nemugurkaula un gūžas kaula lūzumu risku;
- kaulaudu zudumu pacientiem ar prostatas vēzi, kas rodas samazinoties hormonu (testosterona) līmenim pēc ķirurģiskas operācijas vai ārstēšanas ar zālēm.

- kaulaudu zudumu, kas pacientiem ar paaugstinātu lūzuma risku veidojies pēc ilgtermiņa ārstēšanas ar glikokortikoidiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Evfraxy lietošanas

Nelietojiet Evfraxy šādos gadījumos:

- ja Jums ir zems kalcija līmenis asinīs (hipokalcēmija);
- ja Jums ir alerģija pret denozumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Evfraxy lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ārstēšanas ar Evfraxy laikā Jums var attīstīties ādas infekcija ar tādiem simptomiem kā pietūkuši, sarkani laukumi uz ādas, visbiežāk kāju lejasdaļā, kas ir karsti un jutīgi (celulīts), un, iespējams, kopā ar drudža simptomiem. Lūdzu, nekavējoties izstāstiet ārstam, ja Jums attīstās kāds no šiem simptomiem.

Ārstēšanas ar Evfraxy laikā Jums papildus jālieto arī kalcijš un D vitamīns. Ārsts to apspriedīs ar Jums.

Evfraxy lietošanas laikā Jums var būt zems kalcija līmenis asinīs. Lūdzu, nekavējoties izstāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šādiem simptomiem: spazmas, muskuļu raustīšanos vai krampjus un/vai nejutīgumu vai tirpšanu roku un kāju pirkstos vai ap muti, un/vai lēkmes, apjukumu vai samaņas zudumu.

Retos gadījumos ir ziņots par izteikti zemu kalcija līmeni asinīs, kura dēļ bija nepieciešama hospitalizācija un radās pat dzīvībai bīstamas reakcijas. Pirms katras devas un pacientiem, kuriem ir nosliece uz hipokalcēmiju, divu nedēļu laikā pēc sākotnējās devas saņemšanas nepieciešams noteikt kalcija līmeni asinīs (veicot asins analīzes).

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai kādreiz ir bijuši smagi nieru darbības traucējumi, nieru mazspēja vai bijusi nepieciešama hemodialīze, vai lietojat zāles, ko dēvē par glikokortikoidiem (piemēram, prednizolonu vai deksametazonu), kas var paaugstināt kalcija līmeņa pazemināšanās risku asinīs, ja nelietojat kalcija uztura bagātinātājus.

Problēmas ar muti, zobiem vai žokli

Par blakusparādību, ko sauc par žokļa osteonekrozi (ŽON) (kaulu bojājums žoklī), pacientiem, kas lietoja denozumabu osteoporozes ārstēšanai, tika ziņots reti (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem). Pacientiem, kurus ārstē ilgstoši, ŽON risks paaugstinās (var skart līdz 1 no 200 cilvēkiem, ja ārstēti 10 gadus). ŽON var rasties arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ir svarīgi mēģināt novērst ŽON attīstību, jo tas var būt grūti ārstējams stāvoklis, kas saistīts ar sāpēm. Lai pazeminātu ŽON attīstības risku, ievērojiet tālāk norādītos piesardzības pasākumus.

Pirms ārstēšanas pastāstiet ārstam vai medmāsai (veselības aprūpes speciālistam), ja:

- Jums ir mutes dobuma vai zobu problēmas, piemēram, slikts zobu stāvoklis, smaganu slimība vai plānota zoba ekstrakcija;
- nesaņemat regulāru zobu aprūpi vai ilgu laiku Jums nav veikta zobu pārbaude;
- esat smēķētājs (jo tas var paaugstināt zobu problēmu risku);
- iepriekš esat ārstēts(-ta) ar bisfosfonātiem (lieto kaulu bojājumu ārstēšanai vai novēršanai);
- lietojat zāles, ko sauc par kortikosteroīdiem (piemēram, prednizolonu vai deksametazonu);
- Jums ir vēzis.

Pirms sākat lietot Evfraxy, ārsts var lūgt Jums pārbaudīt zobus.

Ārstēšanas laikā jāuztur laba mutes higiēna un jāveic regulāra zobu pārbaude. Ja Jums ir zobu protēzes, jāpārliedz, ka tās pieguļ pareizi. Ja Jums tiek ārstēti zobi vai tiek plānots veikt zobu ķirurģisku operāciju (piemēram, zoba ekstrakciju), informējiet par to ārstu un pastāstiet zobārstam, ka tiek ārstēts ar Evfraxy.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu un zobārstu, ja Jums rodas jebkādas problēmas ar mutes dobumu vai zobiem, piemēram, vaļīgi zobi, sāpes vai pietūkums, vai nedzīstošas čūlas vai izdalījumi, jo tās var būt ŽON pazīmes.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Dažiem cilvēkiem ārstēšanas laikā ar Evfraxy ir attīstījušies netipiski lūzumi augšstilba kaulā. Saņemties ar ārstu, ja Jums rodas jaunas vai neparastas sāpes gūžā, cirkšnī vai augšstilbā.

Bērni un pusaudži

Evfraxy nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Evfraxy

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Ir īpaši svarīgi, lai Jūs pastāstītu ārstam, ja tiek ārstēts ar citām denozumabu saturošām zālēm.

Jūs nedrīkstat lietot Evfraxy kopā ar citām zālēm, kas satur denozumabu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Evfraxy nav pārbaudīta grūtniecēm. Svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību. Evfraxy neiesaka lietot grūtniecības laikā. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Evfraxy un vismaz 5 mēnešus pēc tās jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Ja ārstēšanās ar Evfraxy laikā vai 5 mēnešu laikā pēc tam, kad ir pārtraukta ārstēšanās ar Evfraxy, Jums iestājas grūtniecība, lūdz, informējiet savu ārstu.

Nav zināms, vai denozumabs izdalās krūts pienā. Svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Ņemot vērā ieguvumu no krūts barošanas bērnam un ieguvumu no Evfraxy lietošanas mātei, ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai pārtraukt bērna barošanu ar krūti, vai pārtraukt lietot Evfraxy.

Ja ārstēšanās ar Evfraxy laikā Jūs barojat bērnu ar krūti, lūdz, informējiet savu ārstu. Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Evfraxy neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Evfraxy satur sorbītu

Šīs zāles satur 47 mg sorbīta katrā mililitrā šķīduma.

Evfraxy satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg)/60 mg – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Evfraxy satur polisorbātu 20

Šīs zāles satur 0,1 mg polisorbāta 20 katrā 60 mg/ml pilnšļircē, kas ir līdzvērtīgi 0,1 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija.

3. Kā lietot Evfraxy

Ieteicamā deva ir viena 60 mg pilnšļirce, ko ievada vienu reizi ik pēc 6 mēnešiem kā vienreizēju injekciju zem ādas (subkutāni). Labākās vietas injekcijai ir Jūsu augšstilbu augšējā daļa un vēders. Jūsu aprūpētājs var zāles injicēt arī augšdelmu ārējā virsmā. Iespējamo nākamās injekcijas datumu vaicājiēt savam ārstam. Katrs Evfraxy iepakojums satur atgādinājuma kartīti, ko var noņemt no kastītes un izmantot, lai saglabātu ierakstu par nākamās injekcijas datumu.

Ārstēšanas ar Evfraxy laikā Jums papildus jālieto arī kalciji un D vitamīns. Ārsts to apspriedīs ar Jums.

Jūsu ārsts var izlemt, ka vislabāk Evfraxy injekcijas būtu veikt Jums pašam vai Jūsu aprūpētājam. Ārsts vai veselības aprūpes sniedzējs Jums vai Jūsu aprūpētājam parādīs, kā lietot Evfraxy. Instrukciju par Evfraxy injicēšanu, lūdzu, lasiet punktā, kas atrodas šīs instrukcijas beigās.

Nekratīt.

Ja esat aizmirsis lietot Evfraxy

Ja Evfraxy deva ir izlaista, injekcija jāveic cik drīz vien iespējams. Turpmāk injekcijas plānojiēt ik pēc 6 mēnešiem, skaitot no pēdējās injekcijas datuma.

Ja pārtraucat lietot Evfraxy

Lai iegūtu vislabāko guvumu no ārstēšanas lūzumu riska samazināšanai, svarīgi ir lietot Evfraxy tik ilgi, cik ārsts to Jums ir parakstījis. Nepārtrauciet ārstēšanu, nesazinoties ar ārstu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Retākos gadījumos pacientiem, kas saņem Evfraxy, var izveidoties ādas infekcijas (galvenokārt celulīts). **Lūdzu nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja ārstēšanas ar Evfraxy laikā Jums rodas kāds no šiem simptomiem: pietūkuši, sarkani laukumi uz ādas, visbiežāk uz apakšstilbiem, kas ir karsti un jutīgi, un iespējams ar drudža simptomiem.

Pacientiem, kuri lieto Evfraxy, var attīstīties sāpes mutes dobumā un/vai žoklī, pietūkums vai nedzīstošas čūlas mutes dobumā vai žoklī, izdalījumi, nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī vai zobu kustēšanās. Tās var būt kaula bojājuma žoklī (osteonekrozes) pazīmes. Ja ārstēšanas ar Evfraxy laikā vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas Jums rodas minētie simptomi, nekavējoties pastāstiet **par to savam ārstam un zobārstam**.

Pacientiem, kuri lieto Evfraxy, var būt zems kalcija līmenis asinīs (hipokalcēmija); izteikti zema kalcija līmeņa asinīs dēļ var būt nepieciešama hospitalizācija un pat rasties dzīvības apdraudējums. Simptomi ietver spazmas, muskuļu raustīšanos vai krampjus muskuļos un/vai nejutīgumu vai tirpšanu roku un kāju pirkstos vai ap muti, un/vai lēkmes, apjukumu vai samaņas zudumu. Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, **nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam**. Zems kalcija līmenis asinīs var arī izraisīt sirds ritma izmaiņas, ko sauc par QT intervāla pagarināšanos un ko var redzēt elektrokardiogrammā (EKG).

Pacientiem, kas saņem Evfraxy, reti var rasties netipiski augšstilba kaula lūzumi. **Sazinieties ar**

savu ārstu, ja Jums ir jaunas vai neparastas sāpes gūžā, cirksnī vai augšstilbā, jo tās var būt agrīna norāde par iespējamu augšstilba kaula lūzumu.

Pacientiem, kas saņem Evfraxy, reti var rasties alerģiskas reakcijas. Simptomi ietver sejas, lūpu, mēles, rīkles vai citu ķermeņa daļu pietūkumu; izsitumus, niezi vai nātreni uz ādas, sēkšanu vai apgrūtinātu elpošanu. **Lūdzu, izstāstiet savam ārstam**, ja ārstēšanas laikā ar Evfraxy Jums attīstās kāds no šiem simptomiem.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10):

- kaulu, locītavu un/vai muskuļu sāpes, kas dažkārt ir smagas,
- roku un kāju sāpes (sāpes ekstremitātēs).

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpīga urinēšana, bieža urinēšana, asinis urīnā, nespēja saturēt urīnu,
- augšējo elpošanas ceļu infekcija,
- sāpes, notirpums vai nejutīgums, kas iet uz leju pa Jūsu kāju (išiass),
- aizcietējums,
- diskomforta sajūta vēderā,
- izsitumi,
- ādas bojājums ar niezi, apsārtumu un/vai tās sausumu (ekzēma),
- matu izkrišana (alopēcija).

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- drudzis, vemšana, kā arī sāpes vai diskomforta sajūta vēderā (divertikulīts),
- ausu infekcija,
- izsitumi, kas var rasties uz ādas, vai čūlas mutes dobumā (zāļu izraisīti lihenoidi izsitumi).

Ļoti retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- alerģiska reakcija, kas var radīt asinsvadu, galvenokārt ādas, bojājumus (piemēram, purpursarkani vai brūngani sarkani plankumi, nātrene vai ādas čūlas) (paaugstinātas jutības vaskulīts).

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir ausu sāpes, izdalījumi no auss un/vai ausu infekcija. Šīs var būt kaulu bojājuma pazīmes ausī.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Evfraxy

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pirms injekcijas pilnšļirci var izņemt no ledusskapja, lai tā sasniegtu istabas temperatūru (līdz 25°C). Tas padarīs injekciju daudz komfortablāku. Kad šļirce tiek izņemta no ledusskapja istabas temperatūras sasniegšanai (līdz 25°C), tā jāizlieto 30 dienu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Evfraxy satur

- Aktīvā viela ir denozumabs. Katra 1 ml pilnšļirce satur 60 mg denozumaba (60 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir ledus etiķskābe, nātrija acetāta trihidrāts, nātrija hidroksīds, sorbīts, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

Evfraxy ārējais izskats un iepakojums

Evfraxy ir dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums injekcijām lietošanai gatavās pilnšļircēs.

Katrā iepakojumā ir viena pilnšļirce ar adatas aizsargu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36, Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13,
Dublin, Īrija, D13 R20R

Ražotājs

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building,
Santry, Demesne,
Dublin, D09 C6X, Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел.: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tél: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

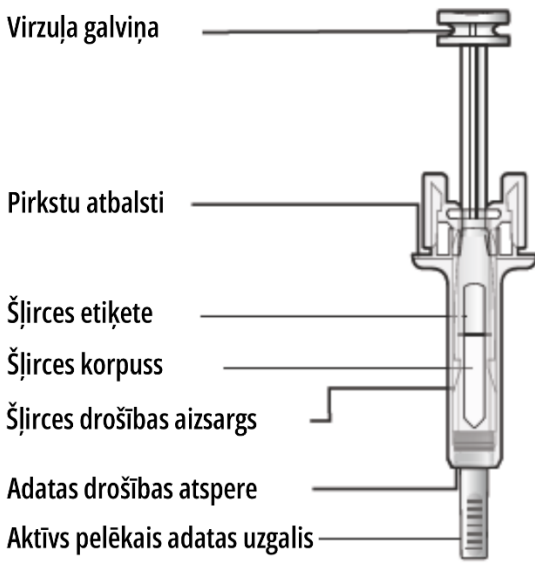
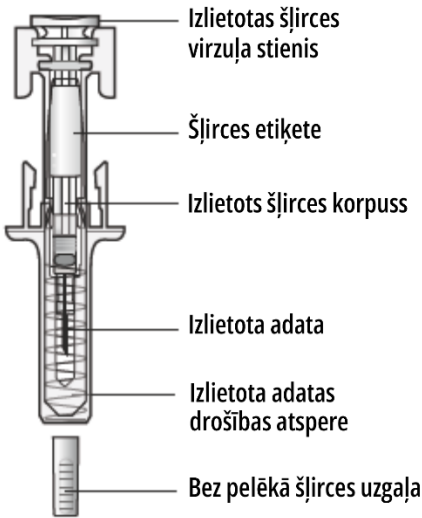
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta
Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu/>

Lietošanas pamācība	
Šļirces sastāvdaļas	
Pirms lietošanas	Pēc lietošanas
	
A. attēls	
Svarīga informācija	
Pirms sekojat šai lietošanas pamācībai, izlasiet Informāciju pacientam, lai iepazītos ar svarīgu informāciju, kas jāzina par Evfraxy. Pirms lietojat Evfraxy pilnšļirci ar automātisko adatas aizsargu, izlasiet šo svarīgo informāciju: • Nekādā gadījumā neinjicējiet sev, ja ārsts vai veselības aprūpes sniedzējs nav Jūs apmācījis. • Pilnšļircei ir adatas aizsargs, kas tiks aktivizēts, lai nosegtu adatu pēc injekcijas ievadīšanas. Adatas aizsargs palīdzēs novērst cilvēka, kas rīkojas ar pilnšļirci, saduršanos ar adatu pēc injekcijas. • Pārliecinieties, ka nosaukums Evfraxy ir redzams uz iesaiņojuma kastītes un pilnšļirces etiķetes. • Evfraxy tiek ievadīts injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija). x Nelietot pilnšļirci, ja kastīte ir atvērta vai bojāta. x Nenonemiet pelēko adatas uzgali no pilnšļirces pirms esat gatavs injicēt. x Nelietot pilnšļirci, ja tā tiek nomesta uz cietas virsmas. Lietojiet jaunu pilnšļirci un sazinieties ar ārstu vai veselības aprūpes sniedzēju. x Nemēģiniet aktivizēt pilnšļirci pirms injicēšanas. x Nemēģiniet noņemt caurspīdīgo pilnšļirces adatas drošības aizsargu no pilnšļirces. x Nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir salauzta, jau tikusi aktivizēta vai ir atdalīta no adatas aizsarga. Sazinieties ar ārstu vai veselības aprūpes sniedzēju, ja Jums ir radušies jautājumi.	
Evfraxy pilnšļirces uzglabāšana	
• Uzglabāt Evfraxy ledusskapī 2°C līdz- 8°C (36°F līdz 46°F) temperatūrā, oriģinālajā kastītē. • Nesalsdēt. Pirms lietošanas Evfraxy var ļaut sasniegt istabas temperatūru (līdz 25°C/77°F) oriģinālajā iepakojumā. • Pēc izņemšanas no ledusskapja, Evfraxy nedrīkst pakļaut temperatūrai, kas pārsniedz 25°C/77°F, un tās jāizlieto 30 dienu laikā. Ja Evfraxy nav izlietotas 30 dienu laikā, zāles ir jāizmet. Skatīt 4. soli: Izlietoto pilnšļirci izmešana.	
1. solis. Sagatavojiet piederumus	
• Atrodiet tīru, labi apgaismotu un līdzenu darba virsmu.	

- Izņemiet pilnšļirces kastīti no ledusskapja un nolieciet to uz tīras darba virsmas. Pirms injicēšanas ļaujiet pilnšļircei 30 minūtes sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Izņemiet no kastītes pilnšļirces paplāti.
- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
- Sagatavojiet injicēšanai nepieciešamos piederumus (nav iekļauti) **B. attēls**:
 - spirta salvetes
 - vates tampons vai marles salvete
 - plākssteris
 - tvertne asu priekšmetu izmešanai

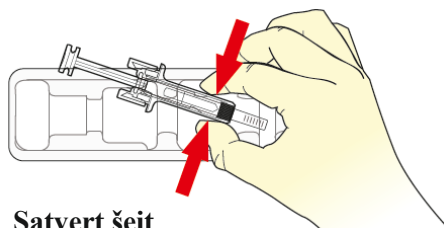
- x Nemēģiniet** šļirci sasildīt, izmantojot karstumu avotu, piemēram, karstu ūdeni vai mikroviļņu krāsni.
- x Neatstājiet** pilnšļirci tiešā saules gaismā.
- x Nekratīt** pilnšļirci.
- **Uzglabāiet pilnšļirci bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.**



B. attēls

2. solis. Sagatavojieties injekcijai

- Atveriet paplāti, atlobojot pārsegu. Satveriet pilnšļirces drošības aizsargu, lai izņemtu pilnšļirci no paplātes (**C. attēls**).



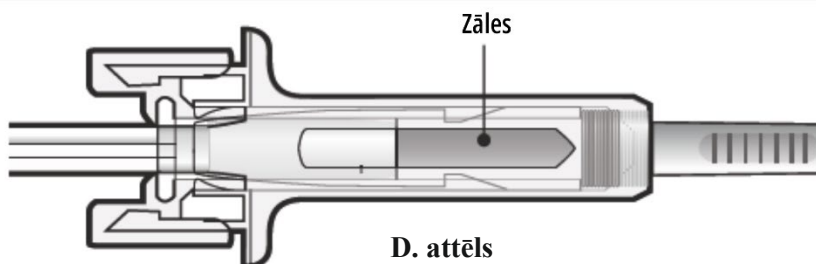
Satvert šeit

C. attēls

Drošības apsvērumu dēļ:

- x Nesatveriet** virzuli.
- x Neaiztieciet** pelēko adatas vāciņu.

- Izpētiet zāles un pilnšļirci (**D. attēls**).



D. attēls

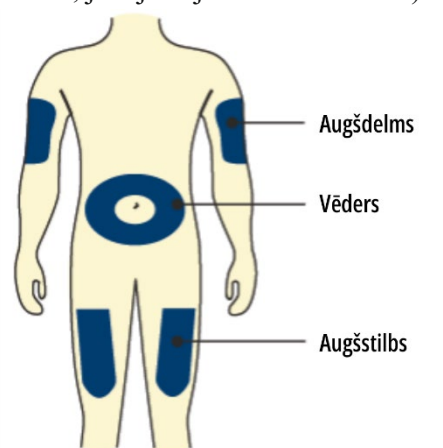
- x Nelietot** pilnšļirci, ja:
 - zāles ir duļķainas vai tajās ir daļiņas. Zālēm ir jābūt dzidrām vai viegli opalescējošām, bezkrāsainām vai gaiši dzeltenām;
 - jebkura no sastāvdaļām izskatās ieplīsusi vai salauzta;
 - trūkst pelēkā adatas uzgaļa vai tas nav droši piestiprināts;
 - ir pagājusi uz etiķetes uzdrukātā derīguma termiņa mēneša pēdējā diena.

Visos gadījumos lietojiet jaunu pilnšļirci un sazinieties ar savu ārstu vai veselības aprūpes sniedzēju.

- Rūpīgi nomazgājiet rokas. Sagatavojiet un notīriet injekcijas vietu.

Jūs varat izmantot (E. attēls):

- stilba augšējo daļu;
- vēderu, izņemot 5 cm zonu ap nabu;
- Augšdelma ārējo virsmu (tikai tad, ja injekciju ievada kāds cits).

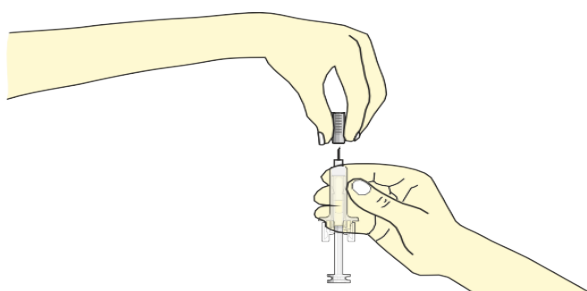


E. attēls

Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti. Ļaujiet ādai nožūt.

- x Nepieskarieties** injekcijas vietai pirms injicēšanas.
- x Neinjicējiet** zāles vietās, kur āda ir jutīga, ar asinsizplūdumiem, sarkana vai cieta. Neinjicējiet zonās ar rētām vai strijām

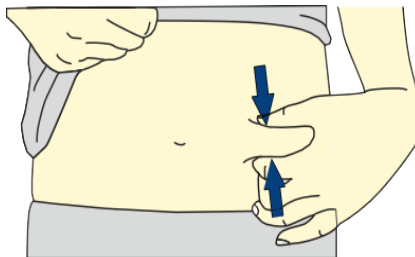
- Pilnšļirci turiet aiz adatas drošības aizsarga. Kad esat gatavs, ar taisnu kustību un prom no ķermeņa novelciet pelēko adatas uzgali (**F. attēls**).



F. attēls

- x Negroziet** un nelokiet pelēko adatas uzgali.
- x Neturiet** pilnšļirci aiz virzuļa stieņa
 - Adata pelēko uzgali izmetiet paredzētajā tvertnē

- Satveriet injekcijas vietu ar pirkstiem, izveidojot stingru virsmu (**G. attēls**).

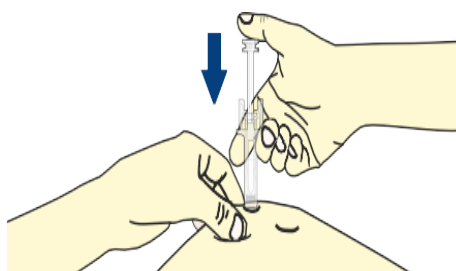


G. attēls

! Ir svarīgi injekcijas laikā turēt satvertu ādas kroku

2. solis. **Injicēt**

- Turiet ādas kroku. IEVADIET adatu ādā (**H. attēls**).



H. attēls

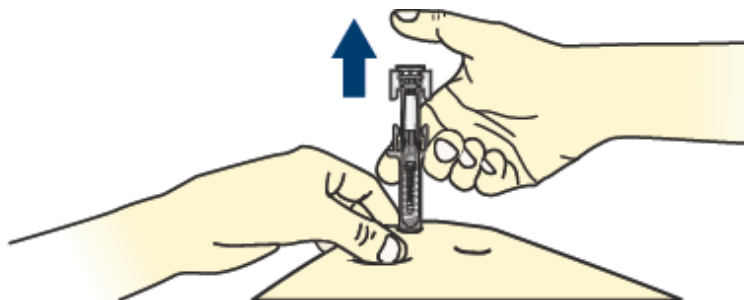
x Nepieskarieties notīrītajai ādas zonai.

- STUMIET virzuli lēni un ar pastāvīgu spiedienu, līdz jūs sajūtat vai dzirdat "krakšķi". Stumiet līdz galam pēc krakšķa (**I. attēls**).



I. attēls

- ! Ir svarīgi stumt virzuli pēc "krakšķa", lai ievadītu visu devu.
 - Kad visa deva ir ievadīta, iedarbosies adatas drošības aizsargs. Jūs varat rīkoties vienā no šiem veidiem: (skatīt **J. attēlu**).
 - Atlaidiet virzuli, līdz visa adata ir nosepta un tad izņemiet adatu no injekcijas vietas.
- vai
- Saudzīgi izņemiet adatu no injekcijas vietas un atlaidiet virzuli, līdz adatas drošības aizsargs ir pilnībā nosedzis adatu.



J. attēls

Pēc virzuļa atlaišanas pilnšļirces drošības aizsargs droši pārklās injekcijas adatu.

- Ja adatas drošības aizsargs nav aktivēts vai aktivēts tikai daļēji, izmetiet izstrādājumu (nelikt atpakaļ adatas uzgli). Skatīt “**4. solis. Izlietoto pilnšļirču izmešana**”.
- x Nelieci**et pelēko adatas uzgali atpakaļ uz izlietotās pilnšļirces.
- Pārbaudiet injekcijas vietu.

Ja redzamas asinis, piespiediet injekcijas vietu ar kokvilnas tamponu vai marles salveti.

Neberzējiet injekcijas vietu. Uzlieciet plāksteri, ja nepieciešams.

4. solis: **Izlietoto pilnšļirču izmešana**

- Izlietoto šļirci un pārējos piederumus izmetiet asu priekšmetu izmešanai paredzētajā tvertnē (**K. attēls**).



K. attēls

Zāles ir jāutilizē saskaņā ar vietējām prasībām. Vaicāji

Izlietoto pilnšļirci un asu priekšmetu izmešanai paredzēto tvertni uzglabāji

- x Nelieto**ji