|  |
| --- |
| Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Stoboclo, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/006156/0000).  Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stoboclo> |

**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

 Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor.

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Stoboclo 60 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare seringă preumplută conţine denosumab 60 mg în 1 ml de soluţie (60 mg/ml).

Denosumab este un anticorp monoclonal IgG2 uman produs pe o linie celulară de mamifere (celule ovariene de hamster chinezesc) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conţine sorbitol (E420) 47 mg și polisorbat 20 (E432) 0,1 mg în fiecare ml de soluţie.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluţie injectabilă (injecţie).

Soluţie limpede, incoloră până la galben pal cu pH de 5,2.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză şi la bărbaţii cu risc crescut de fracturi. La femeile în postmenopauză denosumab reduce semnificativ riscul de fracturi vertebrale, non‑vertebrale şi de şold.

Tratamentul pierderii de masă osoasă asociată cu ablaţia hormonală la bărbaţii cu cancer de prostată cu risc crescut de fracturi (vezi pct. 5.1). La bărbaţii cu cancer de prostată la care se realizează ablaţie hormonală, denosumab reduce semnificativ riscul de fracturi vertebrale.

Tratamentul pierderii de masă osoasă asociată cu terapia sistemică pe termen lung cu glucocorticoizi la pacienţii adulţi cu risc crescut de fractură (vezi pct. 5.1).

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Doze

Doza recomandată este de 60 mg denosumab administrată sub forma unei singure injecţii subcutanate, o dată la 6 luni la nivelul coapselor sau abdomenului sau a braţului.

Pacienţii trebuie să primească suplimente adecvate de calciu şi vitamina D (vezi pct. 4.4).

Pacienţilor trataţi cu denosumab trebuie să li se furnizeze prospectul şi cardul de reamintire al pacientului.

Durata totală optimă a tratamentului antiresorbtiv pentru osteoporoză (incluzând atât denosumabul cât și bifosfonații) nu a fost stabilită. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic pe baza beneficiilor și riscurilor potențiale ale denosumabului pentru fiecare pacient individual, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare (vezi pct. 4.4).

*Vârstnici (vârsta ≥ 65 ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici.

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală (vezi pct. 4.4 pentru recomandări privind monitorizarea calciului).

Nu sunt disponibile date la pacienţii cu terapie sistemică pe termen lung cu glucocorticoizi şi insuficienţă renală severă Rata filtrării glomerulare (RFG < 30 ml/min).

*Insuficienţă hepatică*

Siguranţa şi eficacitatea denosumab nu au fost studiate la pacienţii cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 5.2).

*Copii şi adolescenţi*

Stoboclo nu trebuie administrat la copii şi adolescenţi cu vârsta < 18 ani din cauza îngrijorărilor de siguranţă privind apariţia hipercalcemiei grave şi posibil inhibarea creşterii osoase şi lipsa erupţiei dinţilor (vezi pct. 4.4. şi 5.3). Datele disponibile în prezent pentru copii şi adolescenţi cu vârsta între 2 şi 17 ani sunt descrise la pct. 5.1 şi pct. 5.2.

Mod de administrare

Pentru administrare subcutanată.

Administrarea trebuie efectuată de către o persoană care este instruită corespunzător în ceea ce priveşte tehnicile de administrare a injecţiilor.

Instrucţiunile referitoare la utilizare, manipulare şi eliminarea reziduurilor sunt prezentate la pct. 6.6.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Hipocalcemie (vezi pct. 4.4).

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele şi numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenţie.

Suplimentare cu calciu şi vitamina D

Pentru toţi pacienţii este important aportul corespunzător de calciu şi vitamină D.

Precauţii pentru utilizare

*Hipocalcemie*

Este important să se identifice pacienţii cu risc pentru hipocalcemie. Hipocalcemia trebuie corectată printr-un aport corespunzător de calciu şi vitamina D înainte de începerea tratamentului. Se recomandă monitorizarea clinică a concentraţiei de calciu înainte de fiecare doză, şi la pacienţi cu predispoziţie la hipocalcemie, în decurs de două săptămâni, după doza iniţială. Dacă un pacient prezintă simptome suspecte de hipocalcemie (vezi pct. 4.8 pentru simpome) în timpul tratamentului, trebuie măsurată calcemia. Pacienţii trebuie încurajaţi să raporteze simptomele care indică hipocalcemia.

În perioada de după punerea pe piaţă s-au raportat cazuri de hipocalcemie simptomatică severă (ducând la spitalizare, evenimente care pun viaţa în pericol şi cazuri letale). Cele mai multe cazuri au apărut în primele săptămâni de la iniţierea tratamentului, însă au existat şi cazuri care au apărut ulterior.

Tratamentul concomitent cu glucocorticoizi reprezintă un factor de risc suplimentar pentru hipocalcemie.

*Insuficienţă renală*

Pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) sau care efectuează şedinţe de dializă prezintă un risc mai mare de a dezvolta hipocalcemie. Riscurile dezvoltării hipocalcemiei şi ale creşterilor hormonului paratiroidian care însoțesc hipocalcemia cresc cu creşterea gradului de insuficienţă renală. Au fost raportate cazuri grave şi letale. Aportul adecvat de calciu şi vitamina D şi monitorizarea regulată a concentraţiei de calciu este importantă în mod special la aceşti pacienţi, vezi mai sus.

*Infecţii cutanate*

Pacienţii cărora li se administrează denosumab pot prezenta infecţii cutanate (predominant celulită) care duc la spitalizare (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie sfătuiţi să se prezinte imediat la medic dacă apar semne sau simptome de celulită.

*Osteonecroză maxilară (ONM)*

S-au raportat rar cazuri de ONM la pacienţii trataţi cu denosumab pentru osteoporoză (vezi pct. 4.8).

Iniţierea tratamentului/unei cure noi de tratament trebuie întârziate la pacienţii cu leziuni deschise ale ţesuturilor moi din cavitatea bucală care nu se vindecă. Înaintea tratamentului cu denosumab la pacienţii cu factori de risc concomitenţi este recomandată o examinarea dentară cu măsuri de prevenţie şi o evaluare individuală a raportului beneficiu‑risc.

Atunci când se evaluează riscul unui pacient de a dezvolta ONM trebuie luaţi în considerare următorii factori de risc:

* potenţa medicamentului care inhibă resorbţia osoasă (risc mai mare pentru medicamente cu potenţă mare), calea de administrare (risc mai mare pentru administrarea parenterală) şi doza cumulată a terapiei de resorbţie osoasă.
* neoplazii, comorbidităţi (de exemplu anemie, coagulopatii, infecţii), fumatul.
* tratamente concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori de angiogeneză, radioterapie la nivelul capului şi gâtului.
* igienă orală precară, boală periodontală, proteză mobilă ajustată incorect, afecţiuni dentare preexistente, proceduri dentare invazive (cum ar fi extracţiile dentare).

Toţi pacienţii trebuie încurajaţi să menţină o igienă orală bună, să efectueze verificări stomatologice de rutină şi să raporteze imediat orice simptome apărute la nivelul cavităţii orale cum ar fi mobilitate dentară, durere sau tumefiere sau leziuni care nu se vindecă sau care supurează în timpul tratamentului cu denosumab. În timpul tratamentului procedurile dentare invazive trebuie efectuate numai după o evaluare atentă şi trebuie evitate în apropierea administrării denosumab.

Planul de tratament al pacienţilor care dezvoltă ONM trebuie stabilit în strânsă colaborare cu medicul curant şi medicul stomatolog sau specialistul în chirurgie orală cu experienţă în ONM. Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului până la rezolvarea afecţiunii şi până când factorii de risc sunt atentuaţi atunci când este posibil.

*Osteonecroză a canalului auditiv extern*

La pacienţii trataţi cu denosumab s-a raportat osteonecroza canalului auditiv extern. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor şi chimioterapia şi/sau factori de risc local cum sunt infecţia sau traumatismul. Posibilitatea apariţiei osteonecrozei canalului auditiv extern trebuie luată în considerare la pacienţii trataţi cu denosumab care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecţii cronice la nivelul urechii.

*Fracturi femurale atipice*

Fracturi femurale atipice s-au raportat la pacienţii trataţi cu denosumab (vezi pct. 4.8). Fracturile femurale atipice pot să însoțească traumatismele minore sau pot apărea fără traumatisme în regiunile subtrohanteriene şi diafizare ale femurului. Aceste evenimente sunt caracterizate de semne radiologice specifice. Fracturile femurale atipice s-au raportat de asemenea şi la pacienţii cu anumite afecţiuni asociate (de exemplu deficienţă de vitamina D, artrită reumatoidă, hipofosfatazemie) şi după utilizarea anumitor medicamente (de exemplu bifosfonaţi, glucocorticoizi, inhibitori ai pompei de protoni). Aceste evenimente au apărut de asemenea în absența tratamentului antiresorbtiv. Fracturi similare raportate în asocierea cu bifosfonaţii sunt adesea bilaterale; de aceea, femurul contralateral ar trebui examinat în cazul pacienţilor trataţi cu denosumab şi care au suferit o fractură la nivelul femurului. La pacienţii la care se suspicionează o fractură femurală atipică trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu denosumab după evaluarea pacientului pe baza raportului risc‑beneficiu individual. În timpul tratamentului cu denosumab, pacienţii trebuie sfătuiţi să raporteze orice durere nou apărută sau neobişnuită la nivelul coapsei, şoldului sau la nivel inghinal. Pacienţii care prezintă astfel de dureri trebuie evaluaţi pentru o fractura femurală incompletă.

*Tratament antiresorptiv pe termen lung*

Tratamentul antiresorptiv pe termen lung (incluzând atât denosumabul cât și bifosfonații) poate contribui la un risc crescut de apariție a unor reacții adverse cum ar fi osteonecroza maxilarului și fracturile femurale atipice datorită supresiei semnificative a remodelării osoase (vezi pct. 4.2).

*Tratament concomitent cu alte medicamente care conţin denosumab*

Pacienţii trataţi cu denosumab nu trebuie trataţi concomitent cu alte medicamente care conţin denosumab (pentru prevenirea reacţiilor adverse asociate sistemului osos la adulţi cu metastaze osoase secundare tumorilor solide).

*Hipercalcemia la copii şi adolescenţi*

Denosumab nu trebuie administrat la copii şi adolescenţi (vârsta < 18 ani). S-au raportat cazuri de hipercalcemie gravă. Unele cazuri observate în studiile clinice au fost complicate cu afectare renală acută.

*Atenţionări despre excipienţi*

Acest medicament conţine 47 mg sorbitol în fiecare ml de soluţie. Trebuie să se ţină cont de efectul aditiv al produselor administrate concomitent care conţin sorbitol (sau fructoză) şi de aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză).

Acest medicament conţine 0,1 mg de polisorbat 20 per fiecare seringă, echivalent cu 0,1 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Într-un studiu de interacţiune medicamentoasă, denosumab nu a influenţat farmacocinetica midazolamului, care este metabolizat prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4). Aceasta indică faptul că denosumab nu afectează farmacocinetica medicamentelor metabolizate prin intermediul CYP3A4.

Nu există date clinice cu privire la administrarea concomitentă de denosumab şi terapie hormonală de substituţie (pe bază de estrogen), oricum, potenţialul pentru o interacţiune farmacodinamică este considerat a fi mic.

La femeile în postmenopauză cu osteoporoză, farmacocinetica şi farmacodinamica denosumabului nu au fost modificate de tratamentul anterior cu alendronat, pe baza datelor rezultate dintr-un studiu de tranziţie (de la alendronat la denosumab).

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Nu există date sau există date limitate privind utilizarea denosumab la femeile gravide. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3).

Nu se recomandă utilizarea denosumab la femeile gravide şi la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive. Femeile trebuie sfătuite să nu rămână gravide în timpul tratamentului şi în decurs de cel puţin 5 luni după tratamentul cu denosumab. Orice efecte ale medicamentului denosumab pot fi mai mari în cursul trimestrelor al doilea şi al treilea de sarcină, deoarece anticorpii monoclonali traversează placenta în mod liniar pe măsură ce sarcina progresează, cea mai mare cantitate fiind transferată în cursul celui de al treilea trimestru.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă denosumab se elimină în laptele uman. La şoarecii modificaţi genetic la care RANKL a fost inactivată prin eliminarea genei (un “şoarece inactivat”) studiile sugerează că absenţa RANKL (ţinta denosumab, vezi pct. 5.1) în timpul sarcinii poate interfera cu maturarea glandei mamare ceea ce duce la afectarea lactaţiei post‑partum (vezi pct. 5.3). Decizia de a nu alăpta sau de a nu urma tratamentul cu denosumab trebuie luată ţinând cont de beneficiul alăptării pentru nou‑născut/sugar şi beneficiul tratamentului cu denosumab pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la efectul denosumab asupra fertilităţii umane. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce priveşte fertilitatea (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Denosumab nu are influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Cele mai frecvente reacţii adverse observate cu denosumab (observate la mai mult de unu din zece pacienţi) sunt durerea musculo‑scheletică şi durerea la nivelul extremităţilor. La pacienţii cărora li se administrează denosumab au fost observate cazuri mai puţin frecvente de celulită, cazuri rare de hipocalcemie, hipersensibilitate, osteonecroză maxilară şi fracturi femurale atipice (vezi pct. 4.4 şi 4.8 – descrierea anumitor reacţii adverse).

Tabel rezumativ cu reacţiile adverse

Datele din tabelul 1 de mai jos descriu reacţiile adverse raportate în studiile clinice de fază II şi III la pacienţii cu osteoporoză şi pacienţii cu neoplasm de prostată şi mamar cu ablaţie hormonală; şi/sau în urma raportării spontane.

S-a utilizat următoarea convenţie pentru clasificarea reacţiilor adverse (vezi tabelul 1): foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1 000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1 000), foarte rare (< 1/10 000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvenţă şi clase de aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

**Tabelul 1. Reacţiile adverse raportate la pacienţii cu osteoporoză şi la pacienţii cu cancer de sân sau de prostată care efectuează tratament de ablaţie hormonală**

| **Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme şi organe** | **Categoria de frecvenţă** | **Reacţii adverse** |
| --- | --- | --- |
| Infecţii şi infestări | Frecvente | Infecţii ale căilor urinare |
| Frecvente | Infecţii ale căilor respiratorii superioare |
| Mai puţin frecvente | Diverticulită1 |
| Mai puţin frecvente | Celulită1 |
| Mai puţin frecvente | Infecţii ale urechii |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Rare | Hipersensibilitate la medicament1 |
| Rare | Reacţie anafilactică1 |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | Rare | Hipocalcemie1 |
| Tulburări ale sistemului nervos | Frecvente | Sciatică |
| Tulburări gastro-intestinale | Frecvente | Constipaţie |
| Frecvente | Disconfort abdominal |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Frecvente | Erupţie cutanată tranzitorie |
| Frecvente | Eczemă |
| Frecvente | Alopecie |
| Mai puţin frecvente | Erupţii lichenoide induse de medicament1 |
| Foarte rare | Vasculită de hipersensibilitate |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Foarte frecvente | Durere la nivelul extremităţilor |
| Foarte frecvente | Durere musculo-scheletică1 |
| Rare | Osteonecroză maxilară1 |
| Rare | Fracturi femurale atipice1 |
| Cu frecvenţă necunoscută | Osteonecroză a canalului auditiv extern2 |

1 Vezi pct. Descrierea anumitor reacţii adverse.

2 Vezi pct. 4.4.

Într-o analiză centralizată a datelor din toate studiile placebo controlate de fază II şi fază III, simptome asemănătoare gripei au fost raportate cu o rată brută a incidenţei de 1,2% pentru denosumab şi 0,7% pentru placebo. Deşi acest dezechilibru a fost identificat prin intermediul unei analizei globale, nu a fost identificat printr-o analiza stratificată.

Descrierea anumitor reacţii adverse

*Hipocalcemie*

În două studii clinice placebo controlate de fază III la femeile în postmenopauză cu osteoporoză, aproximativ 0,05% (2 din 4050) dintre paciente au prezentat scăderi ale concentraţiei serice de calciu (mai puţin de 1,88 mmol/l) după administrarea denosumab. Scăderea concentraţiei serice de calciu (mai puţin de 1,88 mmol/l) nu a fost raportată în niciunul din cele două studii clinice controlate cu placebo de fază III la pacienţii cărora li se administrează tratament de ablaţie hormonală, nici în studiu clinic controlat cu placebo de fază III la bărbaţi cu osteoporoză.

În perioada de după punere pe piaţă s-au raportat cazuri rare de hipocalcemie simptomatică severă care au dus la spitalizare, evenimente care pun viaţa în pericol şi cazuri letale, preponderent la pacienţii trataţi cu denosumab şi care prezentau risc crescut de hipocalcemie, cu cele mai multe cazuri apărând în primele săptămâni de la iniţierea tratamentului. Exemple ale manifestărilor clinice ale hipocalcemiei simptomatice severe au inclus prelungirea intervalului QT, tetanie, convulsii şi status mintal alterat (vezi pct. 4.4). Simptomele hipocalcemiei din studiile clinice cu denosumab au inclus parestezii sau redoare musculară, contracţii musculare anormale, spasme şi crampe musculare.

*Infecţii cutanate*

În studiile clinice placebo controlate de fază III, incidenţa globală a infecţiilor cutanate a fost similară în lotul cu placebo şi în lotul cu denosumab la femei în postmenopauză cu osteoporoză (placebo [1,2%, 50 din 4041] faţă de denosumab [1,5%, 59 din 4050]); la bărbaţii cu osteoporoză (placebo [0,8%, 1 din 120] față de denosumab [0%, 0 din 120]), la pacienţii cu cancer de prostată sau de sân cărora li se administrează tratament de ablaţie hormonală (placebo [1,7%, 14 din 845] faţă de denosumab [1,4%, 12 din 860]). Infecţiile cutanate care duc la spitalizare au fost raportate la 0,1% (3 din 4041) dintre femeile în postmenopauză cu osteoporoză care primesc placebo, comparativ cu 0,4% (16 din 4050) dintre femeile cărora li se administrează denosumab. Aceste cazuri au fost reprezentate predominant de celulită. Infecţiile cutanate raportate ca reacţii adverse grave au fost similare în lotul cu placebo (0,6%, 5 din 845) şi în lotul cu denosumab (0,6%, 5 din 860) în cadrul studiilor cu pacienţi cu cancer de sân şi de prostată.

*Osteonecroza maxilarului*

În studiile clinice pentru osteoporoză şi la pacienţii cu cancer de sân sau de prostată cărora li se administrează tratament de ablaţie hormonală, care au inclus un număr total de 23148 pacienţi, ONM a fost raportată rar, la 16 pacienţi (vezi pct. 4.4). Dintre acestea, un număr de 13 cazuri de ONM au apărut la femei cu osteoporoză în postmenopauză în timpul extensiei studiului clinic de fază III, ca urmare a tratamentului cu denosumab pentru o durată de până la 10 ani. Incidența ONM a fost de 0,04% la 3 ani, 0,06% la 5 ani și 0,44% la 10 ani de tratament cu denosumab. Riscul de apariţie a ONM a crescut odată cu durata expunerii la denosumab.

Riscul de apariţie a ONM a fost, de asemenea, evaluat în cadrul unui studiu de cohortă retrospectiv în rândul a 76 192 de femei în postmenopauză care au iniţiat recent tratamentul cu denosumab. Incidenţa ONM a fost de 0,32% (interval de încredere [IÎ] 95%: 0,26, 0,39) în rândul pacienţilor cărora li se administrează denosumab pe o durată de până la 3 ani, respectiv 0,51% (IÎ 95%: 0,39, 0,65) în rândul pacienţilor cărora li se administrează denosumab pe o durată de până la 5 ani de monitorizare medicală.

*Fracturi femurale atipice*

În timpul studiilor clinice pentru osteoporoză, fracturile femurale atipice s-au raportat rar la pacienţii trataţi cu denosumab (vezi pct. 4.4).

*Diverticulită*

Într-un singur studiu clinic placebo controlat de fază III la pacienţii cu cancer de prostată cărora li se administrează terapie de deprivare androgenică (ADT), a fost observat un dezechilibru în ceea ce priveşte diverticulita ca eveniment advers (1,2% cu denosumab, 0% cu placebo). Incidenţa diverticulitei a fost comparabilă între grupurile de tratament la femeile în post-menopauză sau bărbaţii cu osteoporoză şi la femeile care urmează tratament cu inhibitori de aromatază pentru cancerul de sân non‑metastatic.

*Reacţii de hipersensibilitate legate de administrarea medicamentului*

În cadrul experientei de după punerea pe piaţă a medicamentului, au fost raportate cazuri rare de hipersensibilitate legate de administrarea medicamentului, inclusiv erupţie cutanată tranzitorie, urticarie, edem facial, eritem şi reacţii anafilactice la pacienţii trataţi cu denosumab.

*Durere musculo-scheletică*

În perioada de după punere pe piaţă, la pacienţii cărora li s-a administrat denosumab, s-au raportat cazuri de durere musculo‑scheletică, incluzând cazuri severe. În studiile clinice, durerea musculo-scheletică a fost foarte frecventă la ambele grupe şi în cel în care s-a administrat denosumab şi în cel în care s-a administrat placebo. Durerea musculo-scheletică care conduce la întreruperea tratamentului din studiu a fost mai puţin frecventă.

*Erupţii lichenoide induse de medicament*

În perioada de după punere pe piață, au fost raportate de către pacienţi erupţii lichenoide induse de medicament (de exemplu reacţii asemănătoare cu lichenul plan).

Alte categorii speciale de pacienţi

*Copii şi adolescenţi*

Denosumab nu trebuie administrat la copii şi adolescenţi (vârsta < 18 ani). S-au raportat cazuri de hipercalcemie gravă (vezi pct. 5.1). Unele cazuri observate în studiile clinice au fost complicate cu afectare renală acută.

*Insuficienţă renală*

În studii clinice, pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) sau care efectuează dializă au prezentat risc mai mare de a prezenta hipocalcemie în absenţa suplimentării aportului de calciu. Este important aportul corespunzător de calciu şi vitamina D la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau care efectuează dializă (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu‑risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Supradozaj**

Nu există experienţă a supradozajului în studiile clinice. Denosumab a fost administrat în studii clinice utilizând doze de până la 180 mg la fiecare 4 săptămâni (doze cumulative de până la 1080 mg pe durata a 6 luni) şi nu s-au observat alte reacţii adverse.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul afecţiunilor osoase – alte medicamente care influenţează structura şi mineralizarea oaselor, codul ATC: M05BX04

Stoboclo este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acţiune

Denosumab este un anticorp monoclonal uman (IgG2) care are ca ţintă şi se leagă cu mare afinitate şi specificitate de RANKL, prevenind activarea receptorului său, RANK, pe suprafaţa precursorilor osteoclaştilor şi pe suprafaţa osteoclaştilor. Prevenirea interacţiunii RANKL/RANK inhibă formarea, funcţia şi supravieţuirea osteoclaştilor, reducând astfel resorbţia osoasă atât la nivelul osului cortical cât şi a celui trabecular.

Efecte farmacodinamice

Tratamentul cu denosumab reduce rapid rata turnover-ului osos, atingând valoarea minimă a concentraţiei serice a markerului de resorbţie osoasă C‑telopeptidele de tip 1 (CTX) (reducere cu 85%) în 3 zile, cu reduceri menţinute pe perioada dintre administrări. La finalul fiecărei perioade dintre administrări, scăderea CTX a fost parţial atenuată de la reducerea maximală de ≥ 87% la aproximativ ≥ 45% (interval 45‑80%), reflectând caracterul reversibil al efectelor denosumab asupra remodelării osoase după scăderea concentraţiei serice. Aceste efecte au fost susţinute în cazul continuării tratamentului. Markerii turnoverului osos au atins, în general, concentraţii preterapeutice în următoarele 9 luni după ultima doză. În cazul reînceperii tratamentului, reduceri de CTX de către denosumab au fost similare cu cele observate la pacienţii cu iniţierea tratamentului primar cu denosumab.

Imunogenitate

Se pot dezvolta anticorpi anti-denosumab în timpul tratamentului cu denosumab. Nu a fost observată nicio corelație aparentă a dezvoltării anticorpilor cu farmacocinetica, răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

Eficacitatea clinică şi siguranţa la femeile în postmenopauză cu osteoporoză

Eficacitatea şi siguranţa denosumab, administrat o dată la 6 luni au fost investigate într-un studiu placebo controlat, cu durată de 3 ani, la femei în postmenopauză (7808 de femei cu vârsta între 60 şi 91 de ani, din care 23,6% aveau fracturi vertebrale prevalente) ce aveau la momentul iniţial scoruri T ale densităţii minerale osoase (DMO) la nivelul coloanei lombare sau şoldului total între ‑2,5 şi ‑4,0 şi o probabilitate absolută medie de fractură la 10 ani de 18,60% (percentila: 7,9‑32,4%) pentru fracturile osteoporotice majore şi de 7,22% (percentila: 1,4‑14,9%) pentru fracturile de şold. Femei cu alte afecţiuni sau aflate în tratamente care pot avea efect asupra osului au fost excluse din studiu. Femeile au primit suplimente zilnice de calciu (cel puţin 1000 mg) şi vitamina D (cel puţin 400 UI).

*Efectul asupra fracturilor vertebrale*

Denosumab a redus semnificativ riscul de noi fracturi vertebrale la 1, 2 şi 3 ani (p < 0,0001) (vezi Tabelul 2).

**Tabelul 2. Efectul denosumab asupra riscului de noi fracturi vertebrale**

|  | Procent de femei cu fractură (%) | | Reducerea riscului absolut (%)  (IÎ 95%) | Reducerea riscului relativ (%)  (IÎ 95%) |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Placebo  nr = 3906 | Denosumab  nr = 3902 |
| 0‑1 an | 2,2 | 0,9 | 1,4 (0,8; 1,9) | 61 (42; 74)\*\* |
| 0‑2 ani | 5,0 | 1,4 | 3,5 (2,7; 4,3) | 71 (61; 79)\*\* |
| 0‑3 ani | 7,2 | 2,3 | 4,8 (3,9; 5,8) | 68 (59; 74)\* |

\*p < 0,0001, \*\*p < 0,0001 – analiză exploratorie

*Efecte asupra fracturii de şold*

Denosumab a demonstrat o reducere relativă de 40% (reducere a riscului absolut 0,5%) a riscului de fractură de şold timp de 3 ani (p < 0,05). Incidenţa fracturii de şold a fost de 1,2% în lotul cu placebo, comparativ cu 0,7% în lotul cu denosumab la 3 ani.

Într-o analiză post‑hoc la femeile cu vârsta > 75 de ani, s-a observat o reducere cu 62% a riscului relativ în cazul denosumab (reducere a riscului absolut cu 1,4%, p < 0,01).

*Efectul asupra tuturor fracturilor clinice*

Denosumab a redus semnificativ fracturile pentru toate categoriile/tipurile de fracturi (vezi Tabelul 3).

**Tabelul 3. Efectul denosumab asupra riscului de fracturi clinice pe durata a 3 ani**

|  | Procent de femei cu fractură (%)+ | | Reducere a riscului absolut (%)  (IÎ 95%) | Reducere a riscului relativ (%)  (IÎ 95%) |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Placebo  nr = 3906 | Denosumab  nr = 3902 |
| Orice fractură clinică1 | 10,2 | 7,2 | 2,9 (1,6; 4,2) | 30 (19; 41)\*\*\* |
| Fractură vertebrală clinică | 2,6 | 0,8 | 1,8 (1,2; 2,4) | 69 (53; 80)\*\*\* |
| Fractură non-vertebrală2 | 8,0 | 6,5 | 1,5 (0,3; 2,7) | 20 (5, 33)\*\* |
| Fractură non-vertebrală majoră3 | 6,4 | 5,2 | 1,2 (0,1; 2,2) | 20 (3; 34)\* |
| Fractură osteoporotică majoră4 | 8,0 | 5,3 | 2,7 (1,6; 3,9) | 35 (22; 45)\*\*\* |

\*p ≤ 0,05, \*\*p = 0,0106 *(criteriul de evaluare secundar inclus în ajustarea multiplicităţii)*, \*\*\*p ≤ 0,0001

+ Ratele de evenimente bazate pe estimările Kaplan‑Meier la 3 ani.

1 Include fracturi vertebrale clinice şi fracturi non‑vertebrale.

2 Exclude fracturile vertebrale, craniene, faciale, mandibulare, metacarpiene şi ale degetelor de la mâini şi de la picioare.

3 Include pelvisul, femurul distal, tibia proximală, coastele, humerusul proximal (adică humerusul excluzând cotul), antebraţul şi şoldul.

4 Include fracturile vertebrale clinice, de şold, antebraţ şi de humerus, conform definiţiei OMS.

La femeile cu DMO la nivelul colului femural la momentul iniţial ≤ ‑2,5, denosumab a redus riscul fracturii non‑vertebrale (reducere cu 35% a riscului relativ, reducere cu 4,1% a riscului absolut, p < 0,001, analiză exploratorie).

Reducerea incidenţei fracturilor vertebrale noi, fracturilor de şold şi fracturilor non‑vertebrale de către denosumab pe durata a 3 ani a fost constantă indiferent de riscul iniţial de fractură la 10 ani.

*Efectul asupra densităţii minerale osoase*

Denosumab a crescut semnificativ DMO la nivelul tuturor localizărilor clinice măsurate, versus tratamentul cu placebo la 1, 2 şi 3 ani. Denosumab a crescut DMO cu 9,2% la nivelul coloanei lombare, 6,0% la nivelul şoldului total, 4,8% la nivelul colului femural, 7,9% la nivelul trohanterului femural, 3,5% la nivelul treimii distale a radiusului şi 4,1% la nivelul întregului corp pe durata a 3 ani (toate p < 0,0001).

În studiile clinice care au investigat efectele întreruperii administrării denosumab, DMO a revenit aproximativ la nivelele preterapeutice şi s-a menţinut peste placebo la 18 luni după ultima doză. Aceste date indică faptul că este necesară continuarea tratamentului cu denosumab pentru menţinerea efectului medicamentului. Reînceperea tratamentului cu denosumab a dus la creşteri ale DMO similare cu cele din cazul primei administrări a denosumab.

*Studiul de extensie deschis referitor la tratamentul osteoporozei în postmenopauză*

Un număr de 4550 de femei (2343 tratate cu denosumab si 2207 cu placebo) care au pierdut nu mai mult de 1 doză din medicamentul pentru investigaţie clinică administrat în studiul pivot menţionat mai sus, şi care au finalizat vizita de studiu din luna 36, au fost de acord să fie înrolate într-un studiu multinaţional, multicentric, de extensie, deschis, cu un singur braţ, care a evaluat siguranţa şi eficacitatea denosumab pe termen lung, desfăşurat pe o perioada de 7 ani. Tuturor femeilor din studiul de extensie trebuia să li se administreze denosumab 60 mg la fiecare 6 luni şi calciu zilnic (cel puţin 1 g) şi vitamina D (cel puţin 400 UI). Un număr de 2626 subiecţi (58% din femeile incluse în studiul de extensie i.e. 34% dintre femeile incluse în studiul pivot) au finalizat studiul de extensie.

La pacienţii trataţi cu denosumab timp de până la 10 ani, DMO a crescut de la valorile iniţiale din studiul pivot, cu 21,7% la nivelul coloanei vertebrale lombare, 9,2% la nivelul şoldului, 9,0% la nivelul colului femural, 13,0% la nivelul trohanterului şi 2,8% la nivelul treimii distale a radiusului. La sfârșitul studiului, valoarea medie a scorului T‑BMD la nivelul coloanei vertebrale lombare la pacienții tratați timp de 10 ani a fost de 1,3.

Incidenţa fracturilor a fost evaluată ca obiectiv principal de siguranţă dar eficacitatea în prevenirea fracturilor nu poate fi estimată datorită numărului mare de întreruperi ale tratamentului și a designului de tip deschis al studiului. Incidența cumulativă a noilor fracturi vertebrale și non‑vertebrale a fost de aproximativ 6,8% și, respectiv, 13,1% la pacienții care au rămas în tratament cu denosumab timp de 10 ani (n = 1278). Pacienții care nu au finalizat studiul, din orice motiv, au avut rate mai mari de fracturi sub tratament.

În cursul perioadei de extensie a studiului s-au înregistrat 13 cazuri atribuite de osteonecroză maxilară (ONM) şi 2 cazuri atribuite de fracturi femurale atipice.

Eficacitatea clinică şi siguranţa la bărbaţi cu osteoporoză

Eficacitatea şi siguranţa medicamentului denosumab administrat o dată la fiecare 6 luni timp de un an au fost studiate la 242 bărbaţi cu vârsta între 31 şi 84 ani. Pacienţii cu RFGe < 30 ml/min şi 1,73 m2 au fost excluşi din studiu. Tuturor bărbaţilor li s-au administrat suplimente zilnice de calciu (cel puţin 1000 mg) şi vitamina D (cel puţin 800 UI).

Variabila principală de eficacitate a fost procentul de modificare al DMO la nivelul coloanei lombare iar eficacitatea privind fracturile nu a fost evaluată. Denosumab a crescut semnificativ DMO la nivelul tuturor locurilor unde a fost măsurată, comparativ cu placebo la 12 luni: 4,8% la nivelul coloanei lombare, 2,0% la nivelul şoldului total, 2,2% la nivelul colului femural, 2,3% la nivelul trohanterului femural şi 0,9% la nivelul treimii distale a radiusului (toate p < 0,05). Denosumab a crescut DMO la nivelul coloanei lombare de la valoarea iniţială la 94,7% din bărbaţi la 1 an. La 6 luni s-au observat creşteri semnificative ale DMO la nivelul coloanei lombare, şoldului total, colului femural şi trohanterului femural (p < 0,0001).

Histologie osoasă la femeile în postmenopauză şi bărbaţi cu osteoporoză

Histologia osoasă s-a evaluat după 1‑3 ani de tratament cu denosumab la 62 de femei în postmenopauză cu osteoporoză sau cu masă osoasă scăzută cărora fie nu li s-a mai administrat tratament pentru osteoporoză, fie au trecut de la tratament anterior cu alendronat. În sub‑studiul de biopsie osoasă din luna 24 (n = 41) şi/sau luna 84 (n = 22) a studiului de extensie la femeile cu osteoporoză în postmenopauză au participat 59 de femei. Histologia osoasă a fost evaluată de asemenea la 17 bărbaţi cu osteoporoză după 1 an de tratament cu denosumab. Rezultatele biopsiilor osoase au evidenţiat os cu arhitectură şi calitate normale, fără dovezi de defecte de mineralizare, de os reticular sau de fibroză a măduvei osoase. Rezultatele histomorfometrice din studiul de extensie la femeile cu osteoporoză în postmenopauză au demonstrat că efectele anti-reabsorbţie ale denosumab, măsurate prin frecvenţa de activare şi ratele de formare ale osului, s-au menţinut în timp.

Eficacitatea clinică şi siguranţa la pacienţii cu pierdere osoasă asociată cu terapia de deprivare androgenică

Eficacitatea şi siguranţa denosumab au fost investigate o dată la fiecare 6 luni timp de 3 ani la bărbaţi cu cancer de prostată non‑metastatic confirmat histologic cărora li se administrează ADT (1468 bărbaţi cu vârsta între 48 şi 97 de ani) care au prezentat risc crescut de fracturi (cum ar fi bărbaţi > 70 ani, sau < 70 ani cu scor T al DMO de la nivelul coloanei lombare, şoldului total sau colului femural < ‑1,0 sau antecedente de fractură osteoporotică). Toţi bărbaţii au primit suplimente zilnice de calciu (cel puţin 1000 mg) şi vitamina D (cel puţin 400 UI).

Denosumab a determinat creşterea DMO la nivelul tuturor localizărilor clinice măsurate, comparativ cu tratamentul cu placebo la 3 ani: 7,9% la nivelul coloanei lombare, 5,7% la nivelul şoldului total, 4,9% la nivelul colului femural, 6,9% la nivelul trohanterului femural, 6,9% la nivelul treimii distale a radiusului şi 4,7% la nivelul întregului corp (toate p < 0,0001). Într-o analiză exploratorie planificată prospectiv, s-au observat creşteri semnificative ale DMO la nivelul coloanei lombare, şoldului total, colului femural şi trohanterului femural la 1 lună după doza iniţială.

Denosumab a demonstrat o reducere semnificativă a riscului relativ de noi fracturi vertebrale: 85% (reducere cu 1,6% a riscului absolut) la 1 an, 69% (reducere cu 2,2% a riscului absolut) la 2 ani şi 62% (reducere cu 2,4% a riscului absolut) la 3 ani (toate p < 0,01).

Eficacitatea clinică şi siguranţa la pacienţii cu pierdere osoasă asociată cu terapia adjuvantă cu inhibitor de aromatază

Eficacitatea și siguranța denosumab administrată o dată la fiecare 6 luni timp de 2 ani, au fost investigate la femei cu cancer de sân non‑metastatic (252 de femei cu vârsta între 35 și 84 de ani) și scoruri T al DMO la momentul inițial între -1,0 și -2,5 la nivelul coloanei lombare, șoldului total sau colului femural. Toate femeile au primit suplimente zilnice de calciu (cel puţin 1000 mg) şi vitamina D (cel puţin 400 UI).

Principala variabilă de eficacitate a fost modificarea procentuală a DMO la nivelul coloanei lombare; eficacitatea asupra fracturii nu a fost evaluată. Denosumab a crescut semnificativ DMO la nivelul tuturor localizărilor clinice măsurate, faţă de tratamentul cu placebo la 2 ani: 7,6% la coloana lombară, 4,7% la şoldul total, 3,6% la colul femural, 5,9% la trohanterul femural, 6,1% la nivelul treimii distale a radiusului şi 4,2% la nivelul întregului corp (toate p < 0,0001).

Tratamentul pierderii de masă osoasă asociată cu terapia sistemică cu glucocorticoizi

Eficacitatea și siguranţa denosumab au fost investigate la 795 pacienţi (70% femei şi 30% bărbaţi) cu vârsta între 20 şi 94 de ani trataţi cu ≥ 7,5 mg prednison oral zilnic (sau echivalent).

Au fost studiate două subpopulaţii: care au continuat tratamentul cu glucocorticoizi (≥ 7,5 mg prednison zilnic sau echivalentul acestuia pe o durată ≥ 3 luni înainte de înscrierea în studiu; n = 505) şi cei la care s-a iniţiat tratamentul cu glucocorticoizi (≥ 7,5 mg prednison zilnic sau echivalentul acestuia pe o durată < 3 luni înainte de înscrierea în studiu; n = 290). Pacienţii au fost randomizaţi (1:1) pentru a li se administra denosumab 60 mg subcutanat o dată la fiecare 6 luni sau risendronat oral 5 mg o dată pe zi (control activ) timp de 2 ani. Pacienţii au primit suplimente zilnice de calciu (cel puţin 1000 mg) şi vitamina D (cel puţin 800 UI).

*Efectul asupra Densităţii Minerale Osoase (DMO)*

La subpopulaţia care a continuat tratamentul cu glucocorticoizi, denosumab a demonstrat o creştere mai mare a DMO la nivelul coloanei lombare comparativ cu risendronat la 1 an (denosumab 3,6%, risedronat 2,0%; p < 0,001) şi 2 ani (denosumab 4,5%, risedronat 2,2%; p < 0,001). La subpopulaţia la care s-a iniţiat tratamentul cu glucocorticoizi, denosumab a demonstrat o creştere mai mare a DMO la nivelul coloanei lombare comparativ cu risendronat la 1 an (denosumab 3,1%, risedronat 0,8%; p < 0,001) şi 2 ani (denosumab 4,6%, risedronat 1,5%; p < 0,001).

În plus, denosumab a demonstrat o creştere procentuală medie semnificativ mai mare a DMO de la valoarea iniţială comparativ cu risendronat la nivelul şoldului total, la nivelul colului femural şi la nivelul trohanterului șoldului.

Studiul nu a fost conceput pentru a avea puterea să arate o diferenţă în ceea ce priveşte fracturile. La 1 an, incidenţa fracturii vertebrale noi, confirmată radiologic, la pacienţi a fost de 2,7% (denosumab) față de 3,2% (risedronat). Incidența fracturii non vertebrale la pacienți a fost de 4,3% (denosumab) față de 2,5% (risedronat). La 2 ani, numerele corespunzătoare erau 4,1% faţă de 5,8% pentru fracturile vertebrale noi, confirmate radiologic, şi 5,3% faţă de 3,8% pentru fracturile non vertebrale. Majoritatea fracturilor au apărut la subpopulaţia cu C‑GC.

Copii şi adolescenţi

A fost desfăşurat un studiu de fază 3 cu un singur braţ, care a evaluat eficacitatea, siguranţa şi farmacocinetica, la copii şi adolescenţi cu osteogenesis imperfecta cu vârsta între 2 şi 17 ani, 52,3% de sex masculin, 88,2% caucazieni. La un număr total de 153 de subiecţi s-a administrat iniţial subcutanat (s.c.) denosumab 1 mg/kg până la o doză maximă de 60 mg, la interval de 6 luni, timp de 36 de luni. La un număr de şaizeci de subiecţi s-a trecut la administrarea dozelor la interval de 3 luni.

În cazul administrării dozelor la interval de 3 luni, în luna 12, modificarea faţă de momentul intrării în studiu a mediei celor mai mici pătrate (LS) (eroare standard, SE) în ceea ce priveşte scorul Z al DMO la nivelul coloanei lombare a fost de 1,01 (0,12)

Cele mai frecvente evenimente adverse raportate în perioada de administrare a dozelor la interval de 6 luni au fost: artralgie (45,8%), dureri la nivelul extremităţilor (37,9%), dureri lombare (32,7%) şi hipercalciurie (32,0%). Hipercalcemia a fost raportată în perioadele de administrare a dozelor la interval de 6 luni (19%), respectiv 3 luni (36,7%). În perioada de administrare a dozelor la interval de 3 luni au fost raportate evenimente adverse grave de hipercalcemie (13,3%).

În cadrul unui studiu de extensie (N = 75), în perioada de administrare a dozelor la interval de 3 luni s-au observat evenimente adverse grave de hipercalcemie (18,5%).

Studiile au fost încheiate anticipat din cauza apariţiei unor evenimente care pun în pericol viaţa şi a spitalizărilor pentru hipercalcemie (vezi pct. 4.2).

Agenţia Europeană a Medicamentului a suspendat obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu denosumab la toate subgrupurile de copii şi adolescenţi în tratamentul pierderii osoase asociate cu terapia de ablaţie a hormonilor sexuali şi la subgrupele de copii şi adolescenţi cu vârsta mai mică de 2 ani aflaţi în tratament pentru osteoporoză. Vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie

După administrarea subcutantată a unei doze de 1,0 mg/kg, care este aproximativ echivalentă cu doza aprobată de 60 mg, expunerea exprimată ca ASC a fost de 78%, comparativ cu administrarea intravenoasă a aceleiaşi doze. După administrarea unei doze subcutanate de 60 mg, concentraţiile plasmatice maxime de denosumab (Cmax) de 6 μg/ml (interval cuprins între 1 şi 17 μg/ml) s-au atins în 10 zile (interval cuprins între 2 şi 28 zile).

Metabolizare

Denosumab are în compoziţie doar aminoacizi şi carbohidraţi, ca imunoglobulină nativă, şi este puţin probabil să fie eliminat prin mecanisme de metabolizare hepatică. Este de aşteptat ca metabolizarea şi eliminarea sa să respecte căile de clearance al imunoglobulinelor, ducând la degradarea în peptide mici şi aminoacizi individuali.

Eliminare

După atingerea Cmax, concentraţiile plasmatice au scăzut cu un timp de înjumătăţire de 26 de zile (interval cuprins între 6 şi 52 de zile) pe o perioadă de 3 luni (interval cuprins între 1,5 şi 4,5 luni). La 53% dintre pacienţi nu au fost detectate cantităţi măsurabile de denosumab la 6 luni post administrare a dozei.

După administrarea subcutanată de doze repetate de 60 mg o dată la fiecare 6 luni, nu s-a observat acumulare sau modificare a farmacocineticii denosumabului. Proprietăţile farmacocinetice ale denosumabului nu au fost influenţate de formarea de anticorpi de legare pentru denosumab şi au fost similare la bărbaţi şi femei. Vârsta (28‑87 de ani), rasa şi statusul bolii (masă osoasă scăzută sau osteoporoză; neoplasm de prostată sau neoplasm mamar) nu par să afecteze semnificativ farmacocinetica denosumabului.

S-a observat o tendinţă de asociere între o greutate corporală mai mare şi o expunere mai mică, pe baza ASC şi Cmax. Cu toate acestea, tendinţa nu este considerată ca având importanţă clinică, deoarece efectele farmacodinamice bazate pe markerii de turnover osos şi creşterile DMO au fost concordante pentru diferite greutăţi corporale.

Linearitate/non‑linearitate

În studiile de stabilire a dozei, denosumab a prezentat o farmacocinetică non‑liniară, dependentă de doză, cu un clearance mai scăzut la doze sau concentraţii mai mari, dar cu creşteri aproximativ proporţionale cu doza în cazul expunerii la doze mai mari de 60 mg sau mai mari.

Insuficienţa renală

Într-un studiu la 55 de pacienţi cu funcţie renală de diverse grade, inclusiv pacienţi dializaţi, gradul de insuficienţă renală nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii denosumabului.

Insuficienţa hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice la pacienţii cu insuficienţă hepatică. În general, anticorpii monoclonali nu se elimină prin mecanisme metabolice hepatice. Farmacocinetica denosumabului nu este de aşteptat să fie afectată de către insuficienţa hepatică.

Copii şi adolescenţi

Denosumab nu trebuie utilizat de către copii şi adolescenţi (vezi pct. 4.2 şi 5.1).

În cadrul unui studiu de fază 3 desfăşurat la copii şi adolescenţi cu osteogenesis imperfecta (N = 153), concentraţiile plasmatice maxime de denosumab au fost observate în ziua 10 pentru toate grupele de vârstă. În cazul administrării dozelor la interval de 3 luni, respectiv 6 luni, copiii și adolescenții cu vârsta între 11 şi 17 ani au prezentat valori superioare ale concentraţiilor plasmatice medii minime de denosumab, în timp ce copiii cu vârste între 2 şi 6 ani au prezentat cele mai scăzute valori ale concentraţiilor plasmatice medii minime.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

În studiile de toxicitate cu doză unică şi cu doze repetate efectuate la maimuţe cynomolgus, dozele de denosumab au dus la expuneri sistemice de 100 până la 150 de ori mai mari decât doza recomandată la om şi nu au avut impact asupra fiziologiei cardiovasculare, fertilităţii masculine sau feminine şi nu au produs toxicitate la nivelul organelor ţintă specifice.

Nu au fost evaluate testele standard pentru investigarea potenţialului de genotoxicitate a denosumabului, deoarece aceste teste nu au relevanţă pentru această moleculă. Cu toate acestea, din cauza caracterului său, este puţin probabil ca denosumabul să aibă potenţial genotoxic.

Potenţialul carcinogen al denosumabului nu a fost evaluat în studii efectuate la animale, pe termen lung.

În studiile preclinice efectuate la şoareci inactivaţi, cărora le lipseşte RANK sau RANKL, s-a observat afectarea formării ganglionilor limfatici la făt. De asemenea, la şoarecii inactivaţi cărora le lipseşte RANK sau RANKL s-a observat absenţa lactaţiei ca urmare a inhibării maturării glandelor mamare (dezvoltarea glandelor lobulo‑alveolare în timpul sarcinii).

Într-un studiu efectuat la maimuţe cynomolgus cărora li s-a administrat denosumab în perioada echivalentă primului trimestru de sarcină, la expuneri sistemice (ASC) de 99 ori mai mari decât doza recomandată la om (60 mg la fiecare 6 luni) nu au existat dovezi de afectare a mamei sau fetusului. În acest studiu, ganglionii limfatici ai fetusului nu au fost examinaţi.

Într-un alt studiu efectuat la maimuţe cynomolgus cărora li s-a administrat denosumab pe durata gestaţiei cu expuneri sistemice (ASC) de 119 ori mai mari decât doza recomandată la om (60 mg la fiecare 6 luni), s-a observat o creştere a numărului de fetuşi născuţi morţi şi a mortalităţii postnatale; dezvoltare osoasă anormală care determină reducerea rezistenţei osoase, hematopoieză redusă şi aliniere dentară defectuoasă; absenţă a ganglionilor limfatici periferici şi dezvoltare neonatală deficitară. Nu a fost stabilit un nivel la care să nu se observe reacţii adverse în ceea ce priveşte efectele asupra funcţiei de reproducere. La 6 luni după naştere, s-a observat recuperarea modificărilor osoase şi nu a existat nici un efect asupra erupţiei dentare. Cu toate acestea, efectele asupra ganglionilor limfatici şi alinierii dentare defectuoase au persistat, iar mineralizarea de la minimă la moderată la nivelul mai multor ţesuturi a fost observată la un animal (relaţia cu tratamentul este incertă). Nu au existat dovezi de efecte nocive la mamă înainte de instalarea travaliului; reacţiile adverse la mamă au apărut inconstant în timpul travaliului. Dezvoltarea glandei mamare la mamă a fost normală.

În studiile preclinice referitoare la calitatea osului la maimuţe în cazul tratamentului cu denosumab pe termen lung, scăderi ale turnover‑ului osos s-au asociat cu ameliorări ale rezistenţei osoase şi cu histologie osoasă normală. Concentraţiile de calciu au scăzut tranzitoriu, iar concentraţiile de hormon paratiroidian au crescut tranzitoriu la maimuţele ovarectomizate tratate cu denosumab.

La şoarecii masculi, modificaţi genetic să exprime huRANKL (şoareci activaţi), care au fost supuşi unei fracturi transcorticale, denosumabul a amânat eliminarea cartilajului şi remodelarea calusului fracturii comparativ cu substanţa de control, dar rezistenţa biomecanică nu a fost influenţată negativ.

Şoarecii inactivaţi (vezi pct. 4.6) cărora le lipseşte RANK sau RANKL au prezentat scăderea greutăţii corporale, reducerea creşterii osoase şi absenţa erupţiei dentare. La şobolani nou-născuţi, inhibarea RANKL (ţinta terapiei cu denosumab) cu doze mari dintr-un compus de osteoprotegerină legată de Fc (OPG‑Fc) s-a asociat cu inhibarea creşterii osoase şi erupţiei dentare. În acest model, aceste modificări au fost parţial reversibile, atunci când administrarea inhibitorilor RANKL a fost întreruptă. Primatele adolescente la care s-a administrat denosumab în doze de 27 şi 150 de ori (doza de 10 şi 50 mg/kg) mai mari faţă de expunerea clinică, au prezentat cartilaje de creştere anormale. Prin urmare, tratamentul cu denosumab poate afecta creşterea osoasă la copiii cu cartilaje de creştere deschise şi poate inhiba erupţia dentară.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Acid acetic\*

Acetat trihidrat de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)\*

Sorbitol (E420)

Polisorbat 20 (E432)

Apă pentru preparate injectabile

\* Se formează tampon acetat amestecând acid acetic cu acetat trihidrat de sodiu

**6.2 Incompatibilităţi**

În absenţa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

**6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

Odată scos din frigider, Stoboclo poate fi păstrat la temperatura camerei (până la  25 °C) timp de până la 30 zile în cutia originală. Acesta trebuie utilizat în cursul acestei perioade de 1 lună.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Un ml de soluţie într-o seringă preumplută de unică utilizare din sticlă borosilicat de tip I cu dop din cauciuc (brombutil) și ac din oţel inoxidabil de mărimea 27, cu protecţie a acului.

Mărime de ambalaj cu o seringă preumplută, cu protecţie a acului.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

* Înainte de administrare, soluţia trebuie inspectată vizual. Soluţia nu trebuie administrată dacă conţine particule vizibile, sau dacă este opalescentă sau prezintă modificări de culoare.
* A nu se agita.
* Pentru a evita disconfortul la locul injectării, lăsaţi seringa preumplută să ajungă la temperatura camerei (până la 25 °C) înainte de injectare şi administraţi injecţia lent.
* Administraţi tot conţinutul seringii preumplute.
* Instrucțiuni cuprinzătoare pentru prepararea și administrarea Stoboclo sunt incluse în ambalaj.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1905/001

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 14 februarie 2025

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA II**

A. FABRICANȚII SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANȚII SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricanților substanţei biologic active

CELLTRION, Inc.

20, Academy-ro 51 beon-gil,

Yeonsu-gu, Incheon, 22014

Republica Coreea

Numele şi adresa fabricanţilor responsabili pentru eliberarea seriei

Nuvisan France S.A.R.L

2400 Route des Colles,

Biot, 06410

Franța

Midas Pharma GmbH

Rheinstrasse 49, West,

Ingelheim Am Rhein,

Rhineland-Palatinate, 55218

Germania

Kymos S.L.

Ronda de Can Fatjó, 7B

Parc Tecnològic del Vallès,

Cerdanyola del Vallès,

Barcelona, 08290

Spania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).
* **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să asigure că este implementat un card de reamintire pentru pacient privind osteonecroza de maxilar.

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU PROTECŢIE A ACULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Stoboclo 60 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

denosumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

1 ml soluţie în seringă preumplută conţine denosumab 60 mg (60 mg/ml).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienți: acid acetic, acetat trihidrat de sodiu, sorbitol (E420), polisorbat 20 (E432), apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă

1 seringă preumplută cu protecţie a acului.

60 mg/1 ml

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.

**Important:** citiţi prospectul înainte de utilizarea seringii preumplute.

A nu se agita.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1905/001 1 seringă preumplută

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Stoboclo 60 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU PROTECȚIE A ACULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Stoboclo 60 mg injecţie

denosumab

s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

60 mg/1 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**CARD DE ATENŢIONARE (inclus în cutie)**

Stoboclo 60 mg injecţie

denosumab

s.c.

Următoarea injecţie la interval de 6 luni:

Utilizaţi Stoboclo atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Stoboclo 60 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută**

denosumab

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse posibile care nu sunt menţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
* Medicul dumneavoastră vă va înmâna un card de reamintire pentru pacient care conţine informaţii de siguranţă importante despre care trebuie să aveţi cunoştinţă înainte de a începe tratamentul şi în cursul tratamentului cu Stoboclo.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Stoboclo şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Stoboclo
3. Cum să utilizaţi Stoboclo
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Stoboclo
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Stoboclo şi pentru ce se utilizează**

**Ce este Stoboclo şi cum acţionează**

Stoboclo conţine denosumab, o proteină (anticorp monoclonal) care interferă cu acţiunea altei proteine, pentru a trata pierderea osoasă şi osteoporoza. Tratamentul cu Stoboclo face oasele mai rezistente micşorând probabilitatea ca acestea să se fractureze.

Osul este un ţesut viu şi care se reînnoieşte tot timpul. Estrogenul ajută la păstrarea sănătăţii osului. După menopauză, concentraţia de estrogen scade, lucru care poate face ca oasele să devină subţiri şi fragile. Acest lucru poate duce în cele din urmă la o afecţiune denumită osteoporoză. Osteoporoza poate să apară și la bărbaţi ca urmare a numeroase cauze incluzând îmbătrânirea și/sau valorile scăzute ale hormonului masculin, testosteronul. Aceasta poate apărea, de asemenea, la pacienţii cărora li se administrează glucocorticoizi. Mulţi pacienţi cu osteoporoză nu au simptome, dar cu toate acestea ei au risc de fracturi osoase, mai ales la nivelul coloanei vertebrale, şoldurilor şi încheieturilor mâinilor.

Intervenţiile chirurgicale sau medicamentele care întrerup producerea de estrogen sau de testosteron, care sunt utilizate pentru tratamentul pacienţilor cu cancer de sân sau cu cancer de prostată, pot duce şi ele la pierdere osoasă. Oasele devin mai fragile şi se fracturează mai uşor.

**Pentru ce se utilizează Stoboclo**

Stoboclo se utilizează pentru tratamentul:

* osteoporozei la femei după menopauză (postmenopauză) şi la bărbaţi cu risc crescut de fractură (ruperea oaselor), reducând riscul de fracturi vertebrale, altele decât cele vertebrale şi de şold.
* pierderii osoase care rezultă ca urmare a scăderii concentraţiei hormonale (a testosteronului) provocată de intervenţia chirurgicală sau de tratamentul cu medicamente la pacienţii cu cancer de prostată.
* pierderii osoase care rezultă ca urmare a tratamentului pe termen lung cu glucocorticoizi la pacienţii cu risc crescut de fractură.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Stoboclo**

**Nu utilizaţi Stoboclo**

* dacă aveţi concentraţii scăzute de calciu în sânge (hipocalcemie).
* dacă sunteţi alergic la denosumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (prezentate la punctul 6).

**Atenţionări şi precauţii**

Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza Stoboclo.

În timpul tratamentului cu Stoboclo poate să vă apară o infecţie la nivelul pielii cu simptome precum o zonă umflată și roşie pe piele, cel mai frecvent în partea inferioară a piciorului, care se simte caldă şi sensibilă (celulită) şi, eventual, cu simptome de febră. Vă rugăm să spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă vă apar oricare din aceste simptome.

De asemenea, trebuie să luaţi suplimente de calciu şi vitamina D în timp ce sunteţi în tratament cu Stoboclo. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre acest lucru.

În timpul tratamentului cu Stoboclo se poate să aveţi valori scăzute de calciu în sânge. Vă rugăm să spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă vă apar oricare din următoarele simptome: spasme, contracţii musculare anormale sau crampe la nivelul muşchilor şi/sau amorţeli sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini, picioare şi în jurul gurii şi/sau convulsii, confuzie sau pierderea conştienţei.

Au fost raportate cazuri rare de valori foarte scăzute ale calciului în sânge care au dus la spitalizare şi chiar la reacţii care pun viaţa în pericol. Prin urmare, valorile calciului din sânge vor fi verificate (prin intermediul unei analize de sânge) înainte de fiecare doză şi la pacienţii cu predispoziţie la hipocalcemie, în decurs de două săptămâni de la doza iniţială.

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi sau aţi avut vreodată probleme renale severe, insuficienţă renală sau aţi avut nevoie de dializă sau utilizaţi medicamente numite corticosteroizi (cum ar fi prednisolon sau dexametazonă), care pot determina creşterea riscului de scădere a concentraţiei de calciu în sânge în cazul în care nu utilizaţi suplimente de calciu.

Probleme la nivelul gurii, dinţilor sau maxilarului

La pacienţii trataţi cu denosumab administrată pentru osteoporoză s-a raportat rar (poate afecta până la 1 persoană din 1000) o reacţie adversă denumită osteonecroza de maxilar (ONM) (leziune osoasă la nivelul maxilarului). Riscul de ONM crește la pacienții tratați mult timp (poate afecta până la 1 persoană din 200 tratate timp de 10 ani). ONM poate să apară şi după întreruperea tratamentului. Este important să încercaţi să preveniţi apariţia ONM care poate fi o afecţiune dureroasă care poate fi dificil de tratat. Pentru a reduce riscul de apariţie a ONM, respectaţi următoarele precauţii:

Înainte de a începe tratamentul spuneţi medicului dumneavoastră sau asistentei medicale (profesionistului din domeniul sănătăţii) dacă:

* aveţi orice problemă la nivelul cavităţii bucale sau dinţilor cum ar fi sănătate dentară precară, afecţiuni ale gingiilor sau o extracţie dentară planificată.
* nu beneficiaţi de îngrijire dentară regulată sau dacă nu aţi efectuat de mult un control stomatologic.
* sunteţi fumător (deoarece aceasta poate creşte riscul de apariţie a problemelor dentare).
* aţi fost tratat anterior cu bifosfonaţi (utilizaţi pentru a trata sau preveni afecţiunile osoase).
* utilizaţi medicamente denumite corticosteroizi (cum ar fi prednisolon sau dexametazonă).
* aveţi cancer.

Medicul dumneavoastră vă poate cere să efectuaţi un control stomatologic înainte de începerea tratamentului cu Stoboclo.

Trebuie să menţineţi o bună igienă orală şi să efectuaţi controale stomatologice de rutină în timpul tratamentului. Dacă purtaţi proteză dentară trebuie să vă asiguraţi că aceasta se fixează în mod corespunzător. Dacă urmaţi un tratament dentar sau dacă veţi efectua o intervenţie chirurgicală stomatologică (de exemplu extracţii dentare), spuneţi medicului dumneavoastră despre tratamentul dentar şi dentistului că urmaţi tratament cu Stoboclo.

Contactaţi imediat medicul şi stomatologul dumneavoastră dacă aveţi orice probleme la nivelul gurii sau dinţilor cum ar fi pierderea dinţilor, durere sau apariţia de umflături sau leziuni care nu se vindecă sau secreţii, deoarece acestea ar putea fi semne ale ONM.

Fracturi neobișnuite la nivelul osului coapsei (femurului)

La unii oameni au apărut fracturi neobișnuite la nivelul femurului în timp ce au fost tratați cu denosumab. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți dureri nou apărute sau neobișnuite la nivelul șoldului, la nivel inghinal sau la nivelul coapsei.

**Copii şi adolescenţi**

Stoboclo nu trebuie administrat la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani.

**Stoboclo împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente. În special, este important să îi spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi tratat cu un alt medicament care conţine denosumab.

Nu trebuie să luaţi Stoboclo împreună cu alte medicamente care conţin denosumab.

**Sarcina şi alăptarea**

Stoboclo nu a fost testat la femeile gravide. Este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi gravidă, dacă credeţi că este posibil să fiţi gravidă sau dacă plănuiţi să rămâneţi gravidă. Nu se recomandă utilizarea Stoboclo dacă sunteţi gravidă. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepţie eficace în timpul tratamentului cu Stoboclo şi timp de cel puţin 5 luni după oprirea tratamentului cu Stoboclo.

Dacă rămâneţi gravidă pe durata tratamentului cu Stoboclo sau în perioada de cel puţin 5 luni după oprirea tratamentului cu Stoboclo, vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră.

Nu se ştie dacă denosumab se elimină în laptele matern. Este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau plănuiţi să faceţi acest lucru. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideţi dacă trebuie să nu mai alăptaţi sau dacă să întrerupeţi administrarea Stoboclo, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul Stoboclo pentru mamă.

Dacă alăptaţi pe durata tratamentului cu Stoboclo, vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră.

Adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Stoboclo nu are influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

**Stoboclo conţine sorbitol (E420)**

Acest medicament conţine 47 mg sorbitol în fiecare ml de soluţie.

**Stoboclo conţine sodiu**

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per 60 mg, adică practic „nu conţine sodiu”.

**Stoboclo conține polisorbat 20 (E432)**

Acest medicament conţine 0,1 mg de polisorbat 20 per fiecare seringă, echivalent cu 0,1 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

**3. Cum să utilizaţi Stoboclo**

Doza recomandată este de o seringă preumplută de 60 mg, administrată o dată la fiecare 6 luni, sub forma unei injecţii administrate sub piele (subcutanat). Cele mai bune locuri pentru injectare sunt în partea de sus a coapselor şi a abdomenului. Persoana care are grijă de dumneavoastră poate utiliza, de asemenea, zona exterioară a braţului. Vă rugăm să consultaţi medicul cu privire la data unei eventuale noi injecţii. Fiecare ambalaj de Stoboclo conţine un card de reamintire inclus în cutie şi utilizat pentru a vă nota data următoarei injecţii.

De asemenea, trebuie să luaţi suplimente de calciu şi vitamina D în timp ce sunteţi în tratament cu Stoboclo. Medicul dumneavoastră va discuta despre acest lucru cu dumneavoastră.

Medicul poate decide că este cel mai bine pentru dumneavoastră sau pentru persoana care vă îngrijeşte să faceţi injecţie cu Stoboclo. Medicul dumneavoastră sau personalul medical vă vor arăta dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijeşte cum se utilizează Stoboclo. Pentru instrucţiuni legate de modul de administrare a injecţiei de Stoboclo, vă rugăm să citiţi secţiunea de la finalul acestui prospect.

A nu se agita.

**Dacă uitaţi să utilizaţi Stoboclo**

Dacă uitaţi să administraţi o doză de Stoboclo, injecţia trebuie administrată cât mai curând posibil. După aceea, injecţiile trebuie programate la fiecare 6 luni de la data ultimei injecţii.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Stoboclo**

Pentru a beneficia la maxim de tratamentul dumneavoastră pentru reducerea riscului de fracturi, este important să utilizaţi Stoboclo atât timp cât v-a prescris medicul dumneavoastră. Nu opriţi tratamentul fără a vă contacta cu medicul dumneavoastră.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Mai puţin frecvent, la pacienţii cărora li se administrează Stoboclo pot să apară infecţii ale pielii (predominant celulită). **Vă rugăm să spuneţi imediat medicului** dumneavoastră dacă apar oricare dintre aceste simptome în timp ce sunteţi în tratament cu Stoboclo: zonă umflată, roşie pe piele, cel mai frecvent în partea inferioară a piciorului, care se simte caldă şi sensibilă, şi, eventual, cu simptome de febră.

Rar, la pacienţii cărora li se administrează Stoboclo poate să apară durere la nivelul gurii şi/sau maxilarului, umflături sau absenţa vindecării unor răni la nivelul gurii sau maxilarului, supuraţii, senzaţie de amorţeală sau o senzaţie de greutate la nivelul maxilarului sau pierderea unui dinte. Acestea ar putea fi semne ale afectării osului maxilarului (osteonecroză). **Spuneţi imediat medicului dumneavoastră sau stomatologului** dacă aveţi astfel de simptome în timpul tratamentului cu Stoboclo sau după întreruperea acestuia.

Rar, pacienţii cărora li se administrează Stoboclo pot să aibă valori scăzute ale calciului în sânge (hipocalcemie); valorile foarte scăzute ale calciului în sânge pot duce la spitalizare şi chiar la situaţii care pun viaţa în pericol. Simptomele includ spasme, contracţii musculare anormale sau crampe la nivelul muşchilor şi/sau amorţeală sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini, picioare sau în jurul gurii şi/sau convulsii, confuzie sau pierderea conştienţei. Dacă vi se întâmplă oricare dintre aceste situaţii **spuneţi imediat medicului dumneavoastră**. Valori scăzute ale calciului din sânge pot conduce de asemenea la o modificare a ritmului cardiac numită prelungirea intervalului QT care se vede pe electrocardiogramă (ECG).

În cazul pacienților cărora li se administrează Stoboclo, pot apărea rar fracturi anormale ale osului de la nivelul coapsei. **Adresați-vă medicului dumneavoastră** dacă aveți o durere nouă sau neobișnuită la nivelul șoldului, inghinal sau la nivelul coapsei, deoarece aceasta poate indica o posibilă fractură a osului coapsei.

Rar, la pacienții cărora li se administrează Stoboclo pot să apară reacții alergice. Simptomele includ umflarea feței, a buzelor, a limbii, a gâtului sau a altor părți ale corpului; erupții trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie pe piele, respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație. **Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră** dacă dezvoltați oricare dintre aceste simptome în timpul tratamentului cu Stoboclo.

**Reacţii adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

* dureri osoase, articulare şi/sau musculare care uneori sunt severe,
* dureri ale braţelor şi picioarelor (dureri ale extremităţilor).

**Reacţii adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

* dureri la urinare, urinare frecventă, sânge în urină, incapacitate de a reţine urinarea,
* infecţii ale căilor respiratorii superioare,
* durere, furnicături sau amorţeli care iradiază în jos pe picior (sciatică),
* constipaţie,
* disconfort abdominal,
* erupţie trecătoare pe piele,
* afecţiune la nivelul pielii asociată cu mâncărime, roşeaţă şi/sau uscăciune (eczemă),
* căderea părului (alopecie).

**Reacţii adverse mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

* febră, vărsături şi durere sau disconfort abdominal (diverticulită),
* infecţii ale urechii,
* pot apărea erupţii pe piele sau leziuni la nivelul gurii (erupţii lichenoide induse de medicament).

**Reacţii adverse foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

* reacţie alergică ce poate deteriora vasele de sânge, în special la nivelul pielii (de exemplu, puncte violete sau roşii‑maronii, urticarie sau leziuni pe piele) (vasculită de hipersensibilitate).

**Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută** (frecvenţa nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile):

* spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi durere la nivelul urechii, scurgere din ureche şi/sau o infecţie la nivelul urechii. Acestea ar putea fi semne ale unei leziuni a osului din ureche.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Stoboclo**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă şi cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Seringa preumplută poate fi lăsată în afara frigiderului pentru a ajunge la temperatura camerei (până la 25 °C) înainte de injectare. Acest lucru va face ca injecţia să fie mai confortabilă. Odată ce seringa dumneavoastră a fost lăsată la temperatura camerei (până la 25 °C), trebuie utilizată în următoarea 1 lună.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Stoboclo**

* Substanţa activă este denosumab. Fiecare 1 ml soluţie din seringa preumplută conţine denosumab 60 mg (60 mg/ml).
* Celelalte componente sunt acid acetic, acetat trihidrat de sodiu, sorbitol (E420), polisorbat 20 (E432) şi apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Stoboclo şi conţinutul ambalajului**

Stoboclo este o soluţie injectabilă limpede, incoloră până la galben pal, în seringă preumplută gata de utilizare.

Fiecare ambalaj conţine o seringă preumplută cu protecţie.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**Fabricanţii**

Nuvisan France S.A.R.L

2400 Route des Colles,

Biot, 06410

Franța

**Fabricanţii**

Midas Pharma GmbH

Rheinstrasse 49, West,

Ingelheim Am Rhein,

Rhineland-Palatinate, 55218

Germania

**Fabricanţii**

Kymos S.L.

Ronda de Can Fatjó, 7B

Parc Tecnològic del Vallès,

Cerdanyola del Vallès,

Barcelona, 08290

Spania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 1528 7418  [BEinfo@celltrionhc.com](mailto:BEinfo@celltrionhc.com) | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: + 36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 1528 7418  [BEinfo@celltrionhc.com](mailto:BEinfo@celltrionhc.com) |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **Danmark**  Celltrion Healthcare Denmark ApS  Tlf.: +45 3535 2989  [contact\_dk@celltrionhc.com](mailto:contact_dk@celltrionhc.com) | **Malta**  Mint Health Ltd  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel: +49 303 464 941 50  [infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com) | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: +31 20 888 7300  [NLinfo@celltrionhc.com](mailto:NLinfo@celltrionhc.com) |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493  [contact\_fi@celltrionhc.com](mailto:contact_fi@celltrionhc.com) | **Norge**  Celltrion Healthcare Norway AS  [contact\_no@celltrionhc.com](mailto:contact_no@celltrionhc.com) |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **España**  CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L.  Tel: +34 910498478  [contact\_es@celltrion.com](mailto:contact_es@celltrion.com) | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA  Tel: +351 21 936 8542  [contact\_pt@celltrion.com](mailto:contact_pt@celltrion.com) |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026  [enquiry\_ie@celltrionhc.com](mailto:enquiry_ie@celltrionhc.com) | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493  [contact\_fi@celltrionhc.com](mailto:contact_fi@celltrionhc.com) | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.R.L.  Tel: +39 0247927040  [celltrionhealthcare\_italy@legalmail.it](mailto:celltrionhealthcare_italy@legalmail.it) | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Puh/Tel: +358 29 170 7755  [contact\_fi@celltrionhc.com](mailto:contact_fi@celltrionhc.com) |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  [contact\_se@celltrionhc.com](mailto:contact_se@celltrionhc.com) |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu/>

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Instrucțiuni de utlizare:**

Citiți și urmați instrucțiunile de utilizare care însoțesc seringa preumplută Stoboclo înainte de a începe să o utilizați și de fiecare dată când efectuați o reumplere. Pot exista informații noi. Stoboclo poate fi administrat de profesioniști din domeniul sănătății (HCP), îngrijitori sau poate fi autoadministrat de către pacienți dacă aceștia au primit instruire. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări cu privire la auto-administrarea unei injecții.

|  |
| --- |
| **Informații importante** |
| * Stoboclo se administrează sub formă de injecție în țesutul chiar sub piele (injecție subcutanată). * **Nu** deschideți cutia sigilată până când nu sunteți gata să utilizați seringa preumplută. * **Nu** îndepărtați capacul acului de pe seringa preumplută până chiar înainte de a face injecția. * **Nu** încercați să activați seringa preumplută înainte de injectare. * **Nu** încercați să îndepărtați protecția de siguranță transparentă de pe seringa preumplută. * **Nu** utilizați seringa preumplută dacă a fost scăpată pe o suprafață dură. Utilizați o seringă nouă preumplută. * **Nu** agitați seringa preumplută. Scuturarea puternică poate deteriora medicamentul. * Seringa preumplută nu poate fi reutilizată. Aruncați seringa preumplută utilizată imediat după utilizare într-un recipient de eliminare a obiectelor ascuțite (vezi **Pasul 15. Eliminarea Stoboclo**). |

|  |
| --- |
| **Depozitarea Stoboclo** |
| * **Nu lăsați seringa preumplută la vederea și la îndemâna copiilor. Conține piese mici.** * Depozitați seringa preumplută la frigider între 2 °C și 8 ºC. **A nu** se congela. * Odată scos din frigider, Stoboclo nu trebuie expus la temperaturi mai mari de 25 °C. Stoboclo trebuie depozitat în cutia originală și utilizat în termen de 30 de zile. Dacă nu este utilizat în perioada de 1 lună, Stoboclo trebuie aruncat.   Depozitați seringa preumplută sigilată în cutie pentru a o proteja de lumină. |

|  |
| --- |
| **Piesele componente ale seringii preumplute (a se vedea Figura A)** |
| A diagram of a syringe  Description automatically generated  **După utilizare**  **Înainte de utilizare**  **Capac**  **Protecție**  **Fereastră  de vizualizare**  **Suport pentru degete**  **Tija pistonului**  **Ac**  **Ac**  **Medicament**  **Figura A** |

| **Pregătirea pentru injecție** | |
| --- | --- |
| 텍스트, 스크린샷, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명 | **1. Adunați materialele pentru injecție.**  1a. Pregătiți o suprafață curată și plană, cum ar fi o masă sau un blat, într-o zonă bine luminată.  1b. Scoateți din frigider cutia care conține seringa preumplută.  c. Asigurați-vă că aveți următoarele consumabile (a se vedea **Figura B)**:   * Cutie conținând seringă preumplută   **Nu sunt incluse în cutie:**   * Tampon cu alcool * Tampon de vată sau tifon * Bandaj adeziv * Container pentru eliminarea obiectelor ascuțite   Container pentru eliminarea obiectelor ascuțite  Tampon de vată sau tifon  Cutie conținând seringa preumplută  Tampon cu alcool  Bandaj adeziv |
| **Figura B** |
| **EXP: LL AAAA**  **EXP: LL AAAA** | **2. Verificați data de expirare de pe cutie (a se vedea Figura C).**   * **Nu** utilizați dacă data de expirare a trecut. Dacă data de expirare a trecut, returnați întreaga cutie la farmacie. * Data de expirare tipărită se referă la ultima zi a lunii respective. |
| **Figura C** |
| 스케치, 그림, 클립아트, 만화 영화이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명 | **3. Scoateți seringa preumplută din cutie.**  3a. Deschideți cutia. Prinzând corpul seringii, ridicați seringa preumplută din cutie (a se vedea **Figura D)**.   * **Nu** țineți de capul tijei pistonului, tija pistonului, protecție, aripi sau capacul acului. * **Nu** trageți de tija pistonului, în orice moment. |
| **Figura D** |
| **EXP: LL AAAA** | **4. Inspectați seringa preumplută.**  4a. Uitați-vă la seringa preumplută și asigurați-vă că aveți medicamentul corect (Stoboclo).  4b. Uitați-vă la seringa preumplută și asigurați-vă că nu este crăpată sau deteriorată.  4c. Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute (a se vedea **Figura E**)**.**   * **Nu** utilizați dacă capacul acului lipsește sau nu este bine fixat * **Nu** utilizați dacă a trecut data de expirare. * **Nu** agitați seringa preumplută. |
| **Figura E** |
| 스케치, 그림, 일러스트레이션, 검이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명 | **5. Inspectați medicamentul.**  5a. Uitați-vă la medicament și verificați dacă lichidul este limpede, incolor până la galben pal și nu conține particule sau flocoane vizibile (a se vedea **Figura F**)**.**   * **Nu** utilizați seringa preumplută dacă lichidul este decolorat, tulbure sau are particule sau flocoane vizibile. * Este posibil să vedeți bule de aer în lichid. Acest lucru este normal. |
| **Figura F** |
| **30 minute** | **6. Așteptați 30 de minute**  6a. Lăsați seringa preumplută să stea în afara cutiei timp de 30 de minute la temperatura camerei (20 °C - 25 °C) pentru a-i permite să se încălzească (a se vedea **Figura G**)**.**   * **Nu** încălziți seringa preumplută folosind surse de căldură, cum ar fi apă fierbinte sau un cuptor cu microunde. * Dacă seringa nu ajunge la temperatura camerei, injecția ar putea fi inconfortabilă. |
| **Figura F** |
| **NUMAI îngrijitor sau profesionist din domeniul sănătății** | **7. Alegeți un loc de injectare adecvat (a se vedea Figura H**).  7a. Puteți injecta în:   * partea superioară a coapselor. * abdomen, cu excepția unei zone de 5 cm în jurul buricului (ombilicului). * zona exterioară a părții superioare a brațelor (numai dacă sunteți îngrijitor sau HCP). * **Nu** injectați în alunițe, cicatrici, vânătăi sau zone în care pielea este sensibilă, roșie, tare sau dacă există fisuri în piele. * **Nu** injectați prin haine.   7b. Alegeți un loc de injectare diferit pentru fiecare injecție nouă, la cel puțin 2,5 cm distanță de zona utilizată pentru ultima injecție.  **Autoinjectare sau îngrijitor** |
| **Figura H** |
| 스케치, 그림, 라인 아트, 아동 미술이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명 | **8. Spălați-vă pe mâini.**  8a. Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun și uscați-le bine (a se vedea **Figura I**)**.** |
| **Figura I** |
| 라인 아트, 스케치, 클립아트, 컬러링북이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명 | **9. Curățați locul de injectare.**  9a. Curățați locul de injectare cu un tampon cu alcool folosind o mișcare circulară (a se vedea **Figura J**)**.**  9b. Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare.   * **Nu** suflați sau nu atingeți din nou zona de injectare înainte de a face injecția. |
| **Figura J** |

| **Administrarea injecției** | | |
| --- | --- | --- |
| 스케치, 그림, 라인 아트, 클립아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명 | **10.** **Scoateți capacul.**  10a. Țineți corpul seringii preumplute cu o mână între degetul mare și arătător. Cu cealaltă mână, scoateți cu atenție capacul acului ținându-l drept (a se vedea **Figura K**)**.**   * **Nu** țineți tija pistonului în timp ce scoateți capacul. * Este posibil să observați o picătură de lichid la vârful acului. Acest lucru este normal.   10.b Aruncați imediat capacul într-un recipient pentru deșeuri ascuțite (a se vedea **Pasul 15** și **Figura K**)**.**   * **Nu** utilizați seringa preumplută dacă aceasta cade fără capacul acului în poziție. Dacă se întâmplă acest lucru, utilizați o seringă preumplută nouă. * Scoateți capacul acului numai atunci când sunteți gata de injectare. * **Nu** puneți din nou capacul pe seringa preumplută. * **Nu** atingeți acul. Acest lucru poate duce la o leziune prin înțepătură de ac. |
| **Figura K** |
| **45°**  **45°**  **SAU** | **11. Introduceți seringa preumplută în locul de injectare.**  11a. Țineți corpul seringii preumplute într-o mână, între degetul mare și arătător.  11b. Folosiți cealaltă mână pentru a strânge ușor pielea curățată între degetul mare și degetul arătător. **Nu** o strângeți puternic.  Notă: Este important să țineți pielea ciupită atunci când introduceți acul pentru a vă asigura că injectați sub piele (în zona grasă), dar nu mai adânc (în mușchi).  11c. Cu o mișcare rapidă și „ca o săgeată”, introduceți acul complet în pliul de piele sub un unghi de 45 de grade (a se vedea **Figura L**)**.**   * **Nu trageți înapoi tija pistonului în niciun moment.** |
| **Figura L** |
| 스케치, 그림, 클립아트, 라인 아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명 | **12. Administrați injecția.**  12a. După ce acul este introdus, eliberați pielea ciupită.  12b. Împingeți încet tija pistonului până la **capăt** până când se injectează întreaga doză de medicament, iar seringa este goală (a se vedea **Figura M**).   * **Nu** modificați poziția seringii preumplute după ce injecția a început. * Dacă tija pistonului nu este apăsată complet, protecția de siguranță nu se va extinde pentru a acoperi acul atunci când acesta este scos. |
| **Figura M** |
| 스케치, 만화 영화, 그림, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명 | **13. Îndepărtați seringa preumplută de la locul de injectare.**  13a. După ce seringa preumplută este goală, în timp ce acul este scos, îndepărtați încet acul prin ridicarea degetului mare de pe tija pistonului până când acul este complet acoperit de protecția de siguranță (a se vedea **Figura N**)**.**   * Dacă acul nu este acoperit, procedați la eliminarea cu grijă a seringii (a se vedea **Pasul 15. Eliminarea Stoboclo**)**.** * **Nu** puneți la loc capacul acului pe seringile preumplute folosite. * **Nu** reutilizați seringa preumplută. * **Nu** frecați locul injecției. |
| **Figura N** |

| **După injectare** | |
| --- | --- |
|  | **14. Îngrijirea locului de injectare.**  14a. Dacă apare o sângerare, tratați locul injectării prin apăsare ușoară, nu prin frecare, cu un tampon de vată sau un tifon la locul injectării și aplicați un bandaj adeziv dacă este necesar. |
| 스케치, 그림, 클립아트, 라인 아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명 | **15. Eliminarea seringii preumplute.**  15a. După utilizare, puneți imediat seringa preumplută într-un recipient pentru deșeuri ascuțite (a se vedea **Figura O**).  15b. **Nu** aruncați (eliminați) seringa preumplută la gunoiul menajer.   * Nu lăsați seringa și recipientul de eliminare a obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor. * Dacă nu dispuneți de un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, puteți utiliza un recipient de uz casnic care se poate închide și este rezistent la perforare. * Pentru siguranța și sănătatea dumneavoastră și a celorlalți, acele și seringile folosite nu trebuie reutilizate niciodată. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. * **Nu** aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului. |
| **Figura O** |