

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 suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZADENVI 60 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține denosumab 60 mg în 1 ml de soluție (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.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Acest medicament conține 46 mg de sorbitol (E420) și 0,1 mg de polisorbitat 20 (E432) per fiecare ml de soluție.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Lichid incolor până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză și la bărbații cu risc crescut de fracturi. La femeile în postmenopauză, denosumab reduce semnificativ riscul de fracturi vertebrale, non-vertebrale și de sold.

Tratamentul pierderii de masă osoasă asociată cu ablația hormonală la bărbații cu cancer de prostată cu risc crescut de fracturi (vezi pct. 5.1). La bărbații cu cancer de prostată la care se realizează ablație hormonală, ZADENVI reduce semnificativ riscul de fracturi vertebrale.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Pacienții trebuie să primească suplimente adecvate de calciu și vitamina D (vezi pct. 4.4). Pacienților tratați cu ZADENVI trebuie să li se furnizeze prospectul și cardul de reamintire al pacientului.

Durata totală optimă a tratamentului antiresorbtiv pentru osteoporoză (incluzând atât denosumabul cât și bisfosfonații) 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 pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

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

Nu sunt disponibile date la pacienții cu terapie sistemică pe termen lung cu glucocorticoizi și insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară, RFG < 30 ml/min).

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea denosumab nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

ZADENVI nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani din cauza îngrijorărilor de siguranță privind apariția hipercalcemiei grave și posibil inhibarea creșterii osoase și lipsa erupției dinților (vezi pct. 4.4. și 5.3). Datele disponibile în prezent pentru copii și adolescenți cu vârsta între 2 și 17 ani sunt descrise la pct. 5.1 și pct. 5.2.

Mod de administrare

Pentru administrare subcutanată.

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

Instrucțiunile referitoare la utilizare, manipulare și eliminarea reziduurilor sunt prezentate la pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipocalcemie (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

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

Suplimentare cu calciu și vitamina D

Pentru toți pacienții este important aportul corespunzător de calciu și vitamină D.

Precauții pentru utilizare

Hipocalcemie

Este important să se identifice pacienții cu risc pentru hipocalcemie. Hipocalcemia trebuie corectată printr-un aport corespunzător de calciu și vitamina D înainte de începerea tratamentului. Se recomandă

monitorizarea clinică a concentrației de calciu înainte de fiecare doză, și la pacienți cu predispoziție la hipocalcemie, în decurs de două săptămâni, după doza inițială. Dacă un pacient prezintă simptome suspecte de hipocalcemie (vezi pct. 4.8 pentru simptome) în timpul tratamentului, trebuie măsurată calcemia. Pacienții trebuie încurajați să raporteze simptomele care indică hipocalcemia.

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

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

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) sau care efectuează ședințe de dializă prezintă un risc mai mare de a dezvolta hipocalcemie. Riscurile dezvoltării hipocalcemiei și ale creșterilor hormonului paratiroidian care însoțesc hipocalcemia cresc cu creșterea gradului de insuficiență renală. Au fost raportate cazuri severe și letale. Aportul adecvat de calciu și vitamina D și monitorizarea regulată a concentrației de calciu este importantă în mod special la acești pacienți, vezi mai sus.

Infecții cutanate

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

Osteonecroză maxilară (ONM)

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

Inițierea tratamentului/unei cure noi de tratament trebuie întârziată la pacienții cu leziuni deschise ale țesuturilor moi din cavitatea bucală care nu se vindecă. Înaintea tratamentului cu denosumab la pacienții cu factori de risc concomitenți este recomandată examinarea dentară cu măsuri de prevenție și evaluarea individuală a raportului beneficiu-risc.

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

- potența medicamentului care inhibă resorbția osoasă (risc mai mare pentru medicamente cu potență mare), calea de administrare (risc mai mare pentru administrarea parenterală) și doza cumulată a terapiei de resorbție osoasă.
- neoplazii, comorbidități (de exemplu anemie, coagulopatii, infecții), fumatul.
- tratamente concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori de angiogeneză, radioterapie la nivelul capului și gâtului.
- igienă orală precară, boală periodontală, proteză mobilă ajustată incorect, afecțiuni dentare preexistente, proceduri dentare invazive (cum ar fi extracțiile dentare).

Toți pacienții trebuie încurajați să mențină o igienă orală bună, să efectueze verificări stomatologice de rutină și să raporteze imediat orice simptome apărute la nivelul cavității 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 și trebuie evitate în apropierea administrării denosumab.

Planul de tratament al pacienților care dezvoltă ONM trebuie stabilit în strânsă colaborare cu medicul curant și medicul stomatolog sau specialistul în chirurgie orală cu experiență în ONM. Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului până la rezolvarea afecțiunii și până când factorii de risc sunt atenuați atunci când este posibil.

Osteonecroză a canalului auditiv extern

La pacienții tratați cu denosumab s-a raportat osteonecroza canalului auditiv extern. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factori de risc local cum sunt infecția sau traumatismul. Posibilitatea apariției osteonecrozei canalului auditiv extern trebuie luată în considerare la pacienții tratați cu denosumab care prezintă simptome auriculare, care includ infecții cronice ale urechii.

Fracturi femurale atipice

Fracturi femurale atipice au fost raportate la pacienții tratați cu denosumab (vezi pct. 4.8). Fracturile femurale atipice pot apărea în traumatismele minore sau în absența traumatismelor în regiunile subtrohanterice și diafizare ale femurului. Aceste evenimente sunt caracterizate de semne radiologice specifice. Fracturile femurale atipice au fost raportate de asemenea și la pacienții cu anumite afecțiuni asociate (de exemplu deficit de vitamina D, artrită reumatoidă, hipofosfataza) și la utilizarea anumitor medicamente (de exemplu bisfosfonați, glucocorticoizi, inhibitori ai pompei de protoni). Aceste evenimente au apărut de asemenea în absența tratamentului antiresorptiv. Fracturi similare raportate în asocierea cu bisfosfonații sunt adesea bilaterale; în consecință, femurul contralateral trebuie examinat la pacienții tratați cu denosumab care au suferit o fractură de os femural. La pacienții 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, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere nou apărută sau neobișnuită la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal. Pacienții care prezintă astfel de simptome trebuie evaluați pentru o fractură femurală incompletă.

Tratament antiresorptiv pe termen lung

Tratamentul antiresorptiv pe termen lung (incluzând atât denosumabul cât și bisfosfonații) 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).

Întreruperea tratamentului

După întreruperea tratamentului cu denosumab, este de așteptat o scădere a densității minerale osoase (DMO) (vezi pct. 5.1), ceea ce duce la un risc crescut de fracturi. Prin urmare, se recomandă monitorizarea DMO și trebuie luat în considerare un tratament alternativ, conform ghidurilor clinice.

Tratament concomitent cu alte medicamente care conțin denosumab

Pacienții tratați cu ZADENVI nu trebuie tratați concomitent cu alte medicamente care conțin denosumab (pentru prevenirea reacțiilor adverse asociate sistemului osos la adulți cu metastaze osoase secundare tumorilor solide).

Hipercalcemia la copii și adolescenți

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

Excipienți

Acest medicament conține 0,1 mg de polisorbitat 20 (E432) per fiecare seringă. Polisorbitații pot determina reacții alergice. Se va ține cont de acest aspect la pacienții cu alergii cunoscute.

Acest medicament conține 46 mg sorbitol (E420) per fiecare ml de soluție. Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând fructoză (sau sorbitol) trebuie luat în considerare.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Într-un studiu de interacțiune medicamentoasă, denosumab nu a influențat 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 și terapie hormonală de substituție (pe bază de estrogen), oricum, potențialul pentru o interacțiune farmacodinamică este considerat a fi mic.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea denosumab la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

ZADENVI nu este recomandat la femeile gravide și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive. Femeile trebuie sfătuite să nu rămână gravide în timpul tratamentului și cel puțin 5 luni după tratamentul cu ZADENVI. Orice efecte ale medicamentului denosumab pot fi mai mari în cursul trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină, deoarece anticorpul monoclonal traversează placenta în mod liniar pe măsură ce sarcina evoluează, cea mai mare cantitate fiind transferată în cursul celui de al treilea trimestru.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă denosumab se excretă în laptele uman. La șoarecii modificați prin inginerie genetică la care RANKL a fost inactivată prin eliminarea genei (un „șoarece inactivat”) studiile sugerează că absența RANKL (*receptor activator for nuclear factor K ligand*, ligand pentru receptorul activator al factorului nuclear K, implicat în proliferarea celulară a osteoclastelor) (ținta denosumab, vezi pct. 5.1) în timpul sarcinii poate interfera cu maturarea glandei mamare ceea ce duce la afectarea lactației post-partum (vezi pct. 5.3). Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu ZADENVI având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu denosumab pentru femeie.

Fertilitatea

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

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ZADENVI nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse observate cu denosumab (observate la mai mult de unu din zece pacienți) sunt durerea musculo-scheletică și durerea la nivelul extremităților. La pacienții cărora li se administrează denosumab au fost observate cazuri mai puțin frecvente de celulită, cazuri rare de hipocalcemie, hipersensibilitate, osteonecroză maxilară și fracturi femurale atipice (vezi pct. 4.4 și 4.8 - descrierea anumitor reacții adverse).

Tabel rezumativ cu reacțiile adverse

Datele din Tabelul 1 de mai jos descriu reacțiile adverse raportate în studiile clinice de fază II și III la pacienții cu osteoporoză și pacienții cu neoplasm de prostată și mamar cu ablație hormonală; și/sau în urma raportării spontane.

S-a utilizat următoarea convenție pentru clasificarea reacțiilor adverse (vezi Tabelul 1): foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență și clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacțiile adverse raportate la pacienții cu osteoporoză și la pacienții cu cancer de sân sau de prostată care efectuează tratament de ablație hormonală

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente	Infecții ale căilor urinare
	Frecvente	Infecții ale căilor respiratorii superioare
	Mai puțin frecvente	Diverticulită ¹
	Mai puțin frecvente	Celulită ¹
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Infecții ale urechii
	Rare	Hipersensibilitate la medicament ¹
	Rare	Reacție anafilactică ¹
Tulburări metabolice și de nutriție	Rare	Hipocalcemie ¹
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Sciatică
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Constipație
	Frecvente	Disconfort abdominal
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Frecvente	Eczemă
	Frecvente	Alopecie
	Mai puțin frecvente	Erupții lichenoide induse de medicament ¹
	Foarte rare	Vasculită de hipersensibilitate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Durere la nivelul extremităților
	Foarte frecvente	Durere musculo-scheletică ¹
	Rare	Osteonecroză maxilară ¹
	Rare	Fracturi femurale atipice ¹
	Cu frecvență necunoscută	Osteonecroză a canalului auditiv extern ²

¹ Vezi pct. Descrierea anumitor reacții adverse.

² Vezi pct. 4.4.

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

Descrierea anumitor reacții adverse

Hipocalcemie

În două studii clinice placebo controlate de fază III la femeile în postmenopauză cu osteoporoză, aproximativ 0,05% (2 din 4 050) dintre paciente au prezentat scăderi ale concentrației serice de calciu (mai puțin de 1,88 mmol/l) după administrarea de denosumab. Scăderea concentrației serice de calciu (mai puțin de 1,88 mmol/l) nu a fost raportată în niciunul din cele două studii clinice controlate cu placebo de fază III la pacienții cărora li se administrează tratament de ablație hormonală, nici în studiu clinic controlat cu placebo de fază III la bărbați cu osteoporoză.

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

Infecții cutanate

În studiile clinice placebo controlate de fază III, incidența globală a infecțiilor cutanate a fost similară în lotul cu placebo și în lotul cu denosumab la femei în postmenopauză cu osteoporoză (placebo [1,2%, 50 din 4 041] față de denosumab [1,5%, 59 din 4 050]); la bărbații cu osteoporoză (placebo [0,8%, 1 din 120] față de denosumab [0%, 0 din 120]), la pacienții cu cancer de prostată sau de sân cărora li se administrează tratament de ablație hormonală (placebo [1,7%, 14 din 845] față de denosumab [1,4%, 12 din 860]). Infecțiile cutanate care duc la spitalizare au fost raportate la 0,1% (3 din 4 041) dintre femeile în postmenopauză cu osteoporoză care primesc placebo, comparativ cu 0,4% (16 din 4 050) dintre femeile cărora li se administrează denosumab. Aceste cazuri au fost reprezentate predominant de celulită. Infecțiile cutanate raportate ca reacții adverse grave au fost similare în lotul cu placebo (0,6%, 5 din 845) și în lotul cu denosumab (0,6%, 5 din 860) în cadrul studiilor cu pacienți cu cancer de sân și de prostată.

Osteonecroza maxilarului

În studiile clinice pentru osteoporoză și la pacienții cu cancer de sân sau de prostată cărora li se administrează tratament de ablație hormonală, care au inclus un număr total de 23 148 pacienți, ONM a fost raportată rar, la 16 pacienți (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 apariție a ONM a crescut odată cu durata expunerii la denosumab.

Riscul de apariție 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 inițiat recent tratamentul cu denosumab. Incidența ONM a fost de 0,32% (interval de încredere [II] 95%: 0,26, 0,39) în rândul pacienților cărora li se administrează denosumab pe o durată de până la 3 ani, respectiv 0,51% (ÎI 95%: 0,39, 0,65) în rândul pacienților 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 pacienții tratați cu denosumab (vezi pct. 4.4).

Diverticulită

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

Reacții de hipersensibilitate legate de administrarea medicamentului

În cadrul experienței de după punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate cazuri rare de hipersensibilitate legate de administrarea medicamentului, care includ erupție cutanată tranzitorie, urticarie, edem facial, eritem și reacții anafilactice la pacienții tratați cu denosumab.

Durere musculo-scheletică

În perioada de după punere pe piață, la pacienții 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 și în cel în care s-a administrat denosumab și în cel în care s-a administrat placebo. Durerea musculo-scheletică care conduce la întreruperea tratamentului din studiu a fost mai puțin frecventă.

Erupții lichenoid induse de medicament

În perioada de după punere pe piață, au fost raportate de către pacienți erupții lichenoid induse de medicament (de exemplu reacții asemănătoare cu lichenul plan).

Alte categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Denosumab nu trebuie administrat la copii și adolescenți (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.

Insuficiență renală

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență privind supradozajul 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 1 080 mg pe durata a 6 luni) și nu s-au observat reacții adverse suplimentare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul bolilor osoase – alte medicamente care influențează structura și mineralizarea oaselor, codul ATC: M05BX04

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

Mecanism de acțiune

Denosumab este un anticorp monoclonal uman (IgG2) care are ca țintă și se leagă cu mare afinitate și specificitate de RANKL, prevenind activarea receptorului său, RANK, pe suprafața precursorilor osteoclastelor și osteoclastelor. Prevenirea interacțiunii RANKL/RANK inhibă formarea, funcția și supraviețuirea osteoclastelor, reducând astfel resorbția osoasă atât la nivelul osului cortical cât și a celui trabecular.

Efecte farmacodinamice

Tratamentul cu denosumab reduce rapid rata turnover-ului osos, markerul serologic pentru resorbția osoasă reprezentat de C-telopeptidele C 1 terminale (CTX) atingând valoarea minimă (reducere cu 85%) în 3 zile, cu reduceri menținute pe perioada dintre administrări. La finalul fiecărei perioade dintre administrări, scăderea CTX a fost parțial atenuată de la reducerea maximală de $\geq 87\%$ la aproximativ $\geq 45\%$ (interval 45-80%), reflectând caracterul reversibil al efectelor denosumab asupra remodelării osoase după scăderea concentrației serice. Aceste efecte au fost susținute în cazul continuării tratamentului.

Markerii turnoverului osos au atins, în general, concentrații preterapeutice în următoarele 9 luni după ultima doză. În cazul reînceperii tratamentului, reduceri ale CTX de către denosumab au fost similare cu cele observate la pacienții cu inițierea tratamentului primar cu denosumab.

Imunogenitate

În timpul tratamentului cu denosumab se pot dezvolta anticorpi antidenosumab. Nu a fost observată nicio corelație aparentă între dezvoltarea anticorpilor și farmacocinetică, răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

Eficacitatea clinică și siguranța la femeile în postmenopauză cu osteoporoză

Eficacitatea și siguranța denosumab, administrat o dată la 6 luni au fost investigate într-un studiu placebo controlat, cu durată de 3 ani, la femei în postmenopauză (7 808 de femei cu vârsta între 60 și 91 de ani, din care 23,6% aveau fracturi vertebrale prevalente) ce aveau la momentul inițial scoruri T ale densității minerale osoase (DMO) la nivelul coloanei lombare sau șoldului total între -2,5 și -4,0 și o probabilitate absolută medie de fractură la 10 ani de 18,60% (percentila: 7,9-32,4%) pentru fracturile osteoporotice majore și de 7,22% (percentila: 1,4-14,9%) pentru fracturile de șold. Femei cu alte afecțiuni sau aflate în tratamente care pot avea efect asupra osului au fost excluse din studiu. Femeile au primit suplimente zilnice de calciu (cel puțin 1 000 mg) și vitamina D (cel puțin 400 UI).

Efectul asupra fracturilor vertebrale

Denosumab a redus semnificativ riscul de noi fracturi vertebrale la 1, 2 și 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 (%) (Î 95%)	Reducerea riscului relativ (%) (Î 95%)
	Placebo n = 3 906	Denosumab n = 3 902		
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 șold

Denosumab a demonstrat o reducere relativă de 40% (reducere a riscului absolut 0,5%) a riscului de fractură de șold timp de 3 ani ($p < 0,05$). Incidența fracturii de șold 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 (%) (În 95%)	Reducere a riscului relativ (%) (În 95%)
	Placebo n = 3 906	Denosumab n = 3 902		
Orice fractură clinică ¹	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-vertebrală ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Fractură non-vertebrală majoră ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*
Fractură osteoporotică majoră ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22; 45)***

* $p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ (criteriul de evaluare secundar inclus în ajustarea multiplicității), *** $p \leq 0,0001$

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

¹ Include fracturi vertebrale clinice și fracturi non-vertebrale.

² Excluce fracturile vertebrale, craniene, faciale, mandibulare, metacarpene și ale degetelor de la mâini și de la picioare.

³ Include pelvisul, femurul distal, tibia proximală, coastele, humerusul proximal (adică humerusul excluzând cotul), antebrațul și șoldul.

⁴ Include fracturile vertebrale clinice, de șold, antebraț și de humerus, conform definiției OMS.

La femeile cu DMO la nivelul colului femural la momentul inițial $\leq -2,5$, 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 incidenței fracturilor vertebrale noi, fracturilor de șold și fracturilor non-vertebrale de către denosumab pe durata a 3 ani a fost constantă indiferent de riscul inițial de fractură la 10 ani.

Efectul asupra densității minerale osoase

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

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

Studiul de extensie deschis referitor la tratamentul osteoporozei în postmenopauză

Un număr de 4 550 de femei (2 343 tratate cu denosumab și 2 207 cu placebo) care au pierdut nu mai mult de 1 doză din medicamentul pentru investigație clinică administrat în studiul pivot menționat mai sus, și care au finalizat vizita de studiu din luna 36, au fost de acord să fie înrolate într-un studiu multinațional, multicentric, de extensie, deschis, cu un singur braț, care a evaluat siguranța și eficacitatea denosumab pe termen lung, desfășurat pe o perioadă de 7 ani. Tuturor femeilor din studiul de extensie trebuia să li se administreze denosumab 60 mg la fiecare 6 luni și calciu zilnic (cel puțin 1 g) și vitamina D (cel puțin 400 UI). Un număr de 2 626 subiecți (58% din femeile incluse în studiul de extensie adică 34% dintre femeile incluse în studiul pivot) au finalizat studiul de extensie.

La pacienții tratați cu denosumab timp de până la 10 ani, DMO a crescut de la valorile inițiale din studiul pivot, cu 21,7% la nivelul coloanei vertebrale lombare, 9,2% la nivelul șoldului, 9,0% la nivelul colului femural, 13,0% la nivelul trohanterului și 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.

Incidența fracturilor a fost evaluată ca obiectiv principal de siguranță 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 = 1 278). 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) și 2 cazuri atribuite de fracturi femurale atipice.

Eficacitatea clinică și siguranța la bărbați cu osteoporoză

Eficacitatea și siguranța denosumab administrat o dată la fiecare 6 luni timp de un an au fost studiate la 242 bărbați cu vârsta între 31 și 84 ani. Pacienții cu RFG < 30 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$ au fost excluși din studiu. Tuturor bărbaților li s-au administrat suplimente zilnice de calciu (cel puțin 1 000 mg) și vitamina D (cel puțin 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 șoldului total, 2,2% la nivelul colului femural, 2,3% la nivelul trohanterului femural și 0,9% la nivelul treimii distale a radiusului (toate $p < 0,05$). Denosumab a crescut DMO la nivelul coloanei lombare de la valoarea inițială la 94,7% din bărbați la 1 an. La 6 luni s-au observat creșteri semnificative ale DMO la nivelul coloanei lombare, șoldului total, colului femural și trohanterului femural ($p < 0,0001$).

Histologie osoasă la femeile în postmenopauză și bărbați 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 substudiul de biopsie osoasă din luna 24 (n = 41) și/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 bărbați cu osteoporoză după 1 an de tratament cu denosumab. Rezultatele biopsiilor osoase au evidențiat os cu arhitectură și 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 antireabsorbție ale denosumab, măsurate prin frecvența de activare și ratele de formare ale osului, s-au menținut în timp.

Eficacitatea clinică și siguranța la pacienții cu pierdere osoasă asociată cu terapia de deprivare androgenică

Eficacitatea și siguranța denosumab au fost investigate o dată la fiecare 6 luni timp de 3 ani la bărbați cu cancer de prostată non-metastatic confirmat histologic cărora li se administrează ADT (1 468 bărbați cu vârsta între 48 și 97 de ani) care au prezentat risc crescut de fracturi (cum ar fi bărbați > 70 ani, sau < 70 ani cu scor T al DMO de la nivelul coloanei lombare, șoldului total sau colului femural $< -1,0$ sau antecedente de fractură osteoporotică). Toți bărbații au primit suplimente zilnice de calciu (cel puțin 1 000 mg) și vitamina D (cel puțin 400 UI).

Denosumab a determinat creșterea 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 șoldului total,

4,9% la nivelul colului femural, 6,9% la nivelul trohanterului femural, 6,9% la nivelul treimii distale a radiusului și 4,7% la nivelul întregului corp (toate $p < 0,0001$). Într-o analiză exploratorie planificată prospectiv, s-au observat creșteri semnificative ale DMO la nivelul coloanei lombare, șoldului total, colului femural și trohanterului femural la 1 lună după doza inițială.

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 și 62% (reducere cu 2,4% a riscului absolut) la 3 ani (toate $p < 0,01$).

Eficacitatea clinică și siguranța la pacienții cu pierdere osoasă asociată cu terapia adjuvantă cu inhibitor de aromatază

Eficacitatea și siguranța denosumab administrat 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 puțin 1 000 mg) și vitamina D (cel puțin 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, față de tratamentul cu placebo la 2 ani: 7,6% la coloana lombară, 4,7% la șoldul total, 3,6% la colul femural, 5,9% la trohanterul femural, 6,1% la nivelul treimii distale a radiusului și 4,2% la nivelul întregului corp (toate $p < 0,0001$).

Tratamentul pierderii de masă osoasă asociată cu terapia sistemică cu glucocorticoizi

Eficacitatea și siguranța denosumab au fost investigate la 795 pacienți (70% femei și 30% bărbați) cu vârsta între 20 și 94 de ani tratați cu $\geq 7,5$ mg prednison oral zilnic (sau echivalent).

Au fost studiate două subpopulații: care au continuat tratamentul cu glucocorticoizi ($\geq 7,5$ mg prednison zilnic sau echivalentul acestuia pe o durată ≥ 3 luni înainte de înscrierea în studiu; $n = 505$) și cei la care s-a inițiat tratamentul cu glucocorticoizi ($\geq 7,5$ mg prednison zilnic sau echivalentul acestuia pe o durată < 3 luni înainte de înscrierea în studiu; $n = 290$). Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra denosumab 60 mg subcutanat o dată la fiecare 6 luni sau risedronat oral 5 mg o dată pe zi (control activ) timp de 2 ani. Pacienții au primit suplimente zilnice de calciu (cel puțin 1 000 mg) și vitamina D (cel puțin 800 UI).

Efectul asupra densității minerale osoase (DMO)

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

În plus, denosumab a demonstrat o creștere procentuală medie semnificativ mai mare a DMO de la valoarea inițială comparativ cu risedronat la nivelul șoldului total, la nivelul colului femural și la nivelul trohanterului șoldului.

Studiul nu a fost conceput pentru a avea puterea să arate o diferență în ceea ce privește fracturile. La 1 an, incidența fracturii vertebrale noi, confirmată radiologic, la pacienți 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% față de 5,8% pentru fracturile vertebrale noi, confirmate radiologic, și 5,3% față de 3,8% pentru fracturile non vertebrale. Majoritatea fracturilor au apărut la subpopulația cu C-GC.

Copii și adolescenți

A fost desfășurat un studiu de fază III cu un singur braț, care a evaluat eficacitatea, siguranța și farmacocinetica, la copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta cu vârsta între 2 și 17 ani, 52,3% de sex masculin, 88,2% caucazieni. La un număr total de 153 de subiecți s-a administrat inițial 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 șaiszeci de subiecți s-a trecut la administrarea dozelor la interval de 3 luni.

În cazul administrării dozelor la interval de 3 luni, în luna 12, modificarea față de momentul intrării în studiu a mediei celor mai mici pătrate (LS) (eroare standard, SE) în ceea ce privește 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 extremităților (37,9%), dureri lombare (32,7%) și hipercalcemie (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 apariției unor evenimente care pun în pericol viața și a spitalizărilor pentru hipercalcemie (vezi pct. 4.2).

Într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, realizat la 24 pacienți copii și adolescenți cu osteoporoză indusă de glucocorticoizi, cu vârsta între 5 și 17 ani, prin care s-a evaluat modificarea scorului Z-DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare față de valorile inițiale, siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite; prin urmare, denosumab nu trebuie utilizat pentru această indicație.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu denosumab la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul pierderii osoase asociate cu terapia de ablație a hormonilor sexuali și la subgrupele de copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 2 ani aflați în tratament pentru osteoporoză. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea subcutanată 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 aceleiași doze. După administrarea unei doze subcutanate de 60 mg, concentrațiile plasmatice maxime de denosumab (C_{max}) de 6 μg/ml (interval cuprins între 1 și 17 μg/ml) s-au atins în 10 zile (interval cuprins între 2 și 28 zile).

Metabolizare

Denosumab are în compoziție doar aminoacizi și carbohidrați, ca imunoglobulină nativă, și este puțin probabil să fie eliminat prin mecanisme de metabolizare hepatică. Este de așteptat ca metabolizarea și eliminarea sa să respecte căile de clearance pentru imunoglobuline, ducând la degradarea în peptide mici și aminoacizi individuali.

Eliminare

După atingerea C_{max} , concentrațiile plasmatice au scăzut cu un timp de înjumătățire de 26 de zile (interval cuprins între 6 și 52 de zile) pe o perioadă de 3 luni (interval cuprins între 1,5 și 4,5 luni). La 53% dintre pacienți nu au fost detectate cantități 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. Proprietățile farmacocinetice ale denosumabului nu au fost influențate de formarea de anticorpi de legare pentru denosumab și au fost similare la bărbați și femei. Vârsta (28-87 de ani), rasa și statusul bolii (masă osoasă scăzută sau osteoporoză; neoplasm de prostată sau neoplasm mamar) nu par să afecteze semnificativ farmacocinetica denosumabului.

S-a observat o tendință de asociere între o greutate corporală mai mare și o expunere mai mică, pe baza ASC și C_{max} . Cu toate acestea, tendința nu este considerată ca având importanță clinică, deoarece efectele farmacodinamice bazate pe markerii de turnover osos și creșterile DMO au fost concordante pentru diferite greutăți corporale.

Liniaritate/Non-liniaritate

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

Insuficiența renală

Într-un studiu la 55 de pacienți cu funcție renală de diverse grade, care include pacienți dializați, gradul de insuficiență renală nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii denosumabului.

Insuficiența hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice la pacienții cu insuficiență hepatică. În general, anticorpii monoclonali nu se elimină prin mecanisme metabolice hepatice. Farmacocinetica denosumabului nu este de așteptat să fie afectată de către insuficiența hepatică.

Copii și adolescenți

ZADENVI nu trebuie utilizat la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 5.1).

În cadrul unui studiu de fază III desfășurat la copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta (N = 153), concentrațiile 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 și 17 ani au prezentat valori superioare ale concentrațiilor plasmatice medii minime de denosumab, în timp ce copiii cu vârste între 2 și 6 ani au prezentat cele mai scăzute valori ale concentrațiilor plasmatice medii minime.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

În studiile preclinice efectuate la șoareci inactivați, cărora le lipsește RANK sau RANKL, s-a observat afectarea formării ganglionilor limfatici la făt. De asemenea, la șoarecii inactivați cărora le lipsește RANK sau RANKL s-a observat absența lactației ca urmare a inhibării maturării glandelor mamare (dezvoltarea glandelor lobulo-alveolare în timpul sarcinii).

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

Într-un alt studiu efectuat la maimuțe cynomolgus cărora li s-a administrat denosumab pe durata gestației cu expuneri sistemice (ASC) de 119 ori mai mari decât doza recomandată la om (60 mg la fiecare 6 luni), s-a observat o creștere a numărului de fete născuți morți și a mortalității postnatale; dezvoltare osoasă anormală care determină reducerea rezistenței osoase, hematopoieză redusă și aliniere dentară defectuoasă; absența a ganglionilor limfatici periferici și dezvoltare neonatală deficitară. Nu a fost stabilit un nivel la care să nu se observe reacții adverse în ceea ce privește efectele asupra funcției de reproducere. La 6 luni după naștere, s-a observat recuperarea modificărilor osoase și nu a existat nici un efect asupra erupției dentare. Cu toate acestea, efectele asupra ganglionilor limfatici și alinierii dentare defectuoase au persistat, iar mineralizarea de la minimă la moderată la nivelul mai multor țesuturi a fost observată la un animal (relația cu tratamentul este incertă). Nu au existat dovezi de efecte nocive la mamă înainte de instalarea travaliului; reacțiile 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 maimuțe în cazul tratamentului cu denosumab pe termen lung, scăderi ale turnover-ului osos s-au asociat cu ameliorări ale rezistenței osoase și cu histologie osoasă normală. Concentrațiile de calciu au scăzut tranzitoriu, iar concentrațiile de hormon paratiroidian au crescut tranzitoriu la maimuțele ovariectomizate tratate cu denosumab.

La șoarecii masculi, modificați genetic să exprime huRANKL (șoareci activați), care au fost supuși unei fracturi transcorticale, denosumabul a amânat eliminarea cartilajului și remodelarea calusului fracturii comparativ cu substanța de control, dar rezistența biomecanică nu a fost influențată negativ.

Șoarecii inactivați (vezi pct. 4.6) cărora le lipsește RANK sau RANKL au prezentat scăderea greutateii corporale, reducerea creșterii osoase și absența erupției dentare. La șobolani nou-născuți, inhibarea RANKL (ținta terapiei cu denosumab) cu doze mari dintr-un compus de osteoprotegerină legată de Fc (OPG-Fc) s-a asociat cu inhibarea creșterii osoase și erupției dentare. În acest model, aceste modificări au fost parțial reversibile, atunci când administrarea inhibitorilor RANKL a fost întreruptă. Primarele adolescente la care s-a administrat denosumab în doze de 27 și 150 de ori (doza de 10 și 50 mg/kg) mai mari față de expunerea clinică, au prezentat cartilaje de creștere anormale. Prin urmare, tratamentul cu denosumab poate afecta creșterea osoasă la copiii cu cartilaje de creștere deschise și poate inhiba erupția dentară.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic glacial*

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)*

Sorbitol (E420)

Polisorbat20 (E432)

Apă pentru preparate injectabile

* Se formează tampon acetat amestecând acid acetic cu hidroxid de sodiu

Soluție cu un pH cuprins între 5,0 și 5,5.

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După ce a fost scos din frigider, ZADENVI poate fi păstrat la temperatura camerei (sub 25°C) timp de până la 30 de zile în ambalajul original. Acesta trebuie utilizat în cursul acestei perioade de 30 de zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1 ml de soluție într-o seringă preumplută pentru o singură utilizare din sticlă tip I cu ac din oțel inoxidabil de mărimea 29, cu dop de piston din cauciuc bromobutilic, acoperit cu film fluoropolimeric, și cu protecție pentru ac.

Mărime de ambalaj cu o seringă preumplută, disponibilă într-o cutie de carton (seringa preumplută cu protecție pentru ac).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

- Înainte de administrare, soluția trebuie inspectată vizual. Soluția nu trebuie administrată dacă conține particule, sau dacă este opalescentă sau prezintă modificări de culoare.
- A nu se agita.
- Pentru a evita disconfortul la locul injectării, lăsați seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei (până la 25°C) înainte de injectare și administrați injecția lent.
- Administrați tot conținutul seringii preumplute.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1937/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 Iunie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR)
BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII)
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Spania

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Spania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (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 acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență 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 ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ZADENVI 60 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
denosumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține denosumab 60 mg în 1 ml de soluție (60 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic glacial, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420), polisorbitat 20, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

O seringă preumplută cu protecție a acului.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1937/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ZADENVI

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU PROTECȚIE A ACULUI

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

**ZADENVI 60 mg, injecție
denosumab
S.C.**

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Sigla Zentiva

TEXTUL CARDULUI DE REAMINTIRE (inclus în cutie)
--

Card de reamintire

ZADENVI 60 mg, injecție
denosumab

S.C.

Următoarea injecție la interval de 6 luni:

Utilizați ZADENVI atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră

Sigla Zentiva

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

ZADENVI 60 mg soluție 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.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse posibile care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Medicul dumneavoastră vă va înmâna un card de reamintire pentru pacient care conține informații de siguranță importante despre care trebuie să aveți cunoștință înainte de a începe tratamentul și în cursul tratamentului cu ZADENVI.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este ZADENVI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ZADENVI
3. Cum să utilizați ZADENVI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ZADENVI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ZADENVI și pentru ce se utilizează

Ce este ZADENVI și cum acționează

ZADENVI conține denosumab, o proteină (anticorp monoclonal) care interferează cu acțiunea altei proteine, pentru a trata pierderea osoasă și osteoporoza. Tratamentul cu denosumab face oasele mai rezistente și mai puțin expuse la rupere.

Osul este un țesut viu și este reînnoit tot timpul. Estrogenul menține sănătatea osului. După menopauză, nivelul de estrogen scade, ceea ce poate face ca oasele să devină subțiri și fragile. Acest lucru poate duce în cele din urmă la o afecțiune denumită osteoporoza. Osteoporoza poate să apară și la bărbați ca urmare a numeroase cauze incluzând îmbătrânirea și/sau valorile scăzute ale hormonului masculin, testosteronul. Aceasta poate apărea, de asemenea, la pacienții cărora li se administrează glucocorticoizi. Mulți pacienți cu osteoporoza nu au simptome, dar cu toate acestea ei au risc de fracturi osoase, mai ales la nivelul coloanei vertebrale, șoldurilor și încheieturilor mâinilor.

Intervenția chirurgicală sau medicamentele care opresc producția de estrogen sau testosteron utilizate în tratamentul pacienților cu cancer de sân sau cancer de prostată, de asemenea pot determina pierdere osoasă. Oasele devin mai fragile și se fracturează mai ușor.

Pentru ce se utilizează ZADENVI

ZADENVI se utilizează pentru a trata:

- osteoporoza la femei după menopauză (postmenopauză) și la bărbați cu risc crescut de fractură (ruperea oaselor), reducând riscul de fracturi vertebrale, altele decât cele vertebrale și de șold.
- pierderea osoasă care rezultă din scăderea nivelului de hormon (testosteron) după intervenția chirurgicală sau tratament cu medicamente la pacienții cu cancer de prostată.
- pierderea osoasă care rezultă din tratamentul pe termen lung cu glucocorticoizi la pacienții cu risc crescut de fractură.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ZADENVI

Nu utilizați ZADENVI

- dacă aveți niveluri scăzute de calciu în sânge (hipocalcemie).
- dacă sunteți alergic la denosumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte de a utiliza ZADENVI, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În timpul tratamentului cu ZADENVI puteți dezvolta o infecție pe piele cu simptome precum umflare și înroșire, cel mai frecvent în partea de jos a piciorului, care se simte caldă și sensibilă (celulită) și posibil cu simptome de febră. Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vă apar oricare din aceste simptome.

De asemenea, trebuie să luați suplimente de calciu și vitamina D în timp ce sunteți în tratament cu ZADENVI. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre acest lucru.

În timpul tratamentului cu ZADENVI se poate să aveți valori scăzute de calciu în sânge. Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vă apar oricare din următoarele simptome: spasme, contracții musculare anormale sau crampe la nivelul mușchilor și/sau amorțeli sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini, picioare și în jurul gurii și/sau convulsii, confuzie sau pierderea conștienței.

Au fost raportate cazuri rare de valori foarte scăzute ale calciului în sânge care au dus la spitalizare și chiar la reacții care pun viața în pericol. Prin urmare, valorile calciului din sânge vor fi verificate (prin intermediul unei analize de sânge) înainte de fiecare doză și la pacienții cu predispoziție la hipocalcemie, în decurs de două săptămâni de la doza inițială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut vreodată probleme renale severe, insuficiență renală sau ați avut nevoie de dializă sau utilizați medicamente numite corticosteroizi (cum ar fi prednisolon sau dexametazonă), care pot determina creșterea riscului de scădere a concentrației de calciu în sânge în cazul în care nu utilizați suplimente de calciu.

Probleme la nivelul gurii, dinților sau maxilarului

La pacienții tratați cu denosumab pentru osteoporoză s-a raportat rar (poate afecta până la 1 persoană din 1 000) o reacție adversă denumită osteonecroza de maxilar (ONM) (distrugerea osului maxilar). Riscul pentru ONM crește la pacienții tratați timp îndelungat (poate afecta până la 1 persoană din 200 tratate timp de 10 ani). ONM poate să apară și după întreruperea tratamentului. Este important să încercați să preveniți apariția ONM deoarece acesta poate fi o afecțiune dureroasă dificil de tratat. Pentru a reduce riscul de apariție a ONM, luați următoarele precauții:

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

- aveți orice problemă la nivelul cavității bucale sau dinților cum ar fi sănătate dentară precară, parodontoză sau o extracție dentară planificată.

- nu primiți îngrijiri dentare de rutină sau nu ați efectuat de mult timp un control stomatologic.
- sunteți fumător (poate crește riscul problemelor dentare).
- ați fost tratat anterior cu bisfosfonați (utilizați pentru a trata sau preveni afecțiunile osoase).
- luați medicamente denumite corticosteroizi (precum prednisolon sau dexametazonă).
- aveți cancer.

Medicul dumneavoastră vă poate cere să efectuați un control stomatologic înainte de începerea tratamentului cu ZADENVI.

În timpul tratamentului, trebuie să mențineți o bună igienă orală și să efectuați controale stomatologice de rutină. Dacă purtați proteză dentară trebuie să vă asigurați că aceasta se fixează bine. Dacă urmați tratament dentar sau veți efectua o operație dentară (de exemplu, extracții dentare), informați-vă medicul despre tratamentul dentar și spuneți dentistului că urmați tratament cu ZADENVI.

Contactați imediat medicul și stomatologul dumneavoastră dacă aveți orice probleme la nivelul gurii sau dinților cum ar fi pierderea dinților, durere sau apariția de umflături sau leziuni care nu se vindecă sau secreții, deoarece acestea ar putea fi semne ale ONM.

Fracturi neobișnuite ale osului coapsei

Unele persoane au făcut fracturi neobișnuite ale osului coapsei în timpul tratamentului cu denosumab. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți o durere nou apărută sau neobișnuită de șold, inghinală sau de coapsă.

Copii și adolescenți

ZADENVI nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

ZADENVI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În special, este important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți tratat cu un alt medicament care conține denosumab.

Nu trebuie să luați ZADENVI împreună cu alte medicamente care conțin denosumab.

Sarcina și alăptarea

ZADENVI nu a fost testat la femeile gravide. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. ZADENVI nu este recomandat dacă sunteți gravidă. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului cu ZADENVI și timp de cel puțin 5 luni după oprirea tratamentului cu ZADENVI.

Dacă rămâneți gravidă pe durata tratamentului cu ZADENVI sau la mai puțin de 5 luni după oprirea tratamentului cu ZADENVI, vă rugăm informați-vă medicul. Nu se cunoaște dacă ZADENVI se excretă în laptele matern. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau planificați să alăptați. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă trebuie să opriți alăptarea sau utilizarea ZADENVI, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul ZADENVI pentru mamă.

Dacă alăptați în timpul tratamentului cu ZADENVI, vă rugăm informați-vă medicul.

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

ZADENVI nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

ZADENVI conține sorbitol

Acest medicament conține 46 mg de sorbitol (E420) per fiecare ml de soluție.

ZADENVI conține polisorbit

Acest medicament conține 0,1 mg de polisorbit 20 (E432) per fiecare seringă, echivalent cu 0,1 mg/ml. Polisorbitii pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

ZADENVI conține sodiu

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

3. Cum să utilizați ZADENVI

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de o seringă preumplută de 60 mg, administrată o dată la fiecare 6 luni, ca injecție unică sub piele (subcutanată). Cele mai bune locuri pentru injectare sunt în partea de sus a coapselor și a abdomenului. Persoana care are grijă de dumneavoastră poate utiliza, de asemenea, zona exterioară din partea de sus a brațului. Vă rugăm să întrebați medicul cu privire la data unei posibile noi injecții. Fiecare ambalaj de ZADENVI conține un card pentru pacient ca să vă aduceți aminte, și pe care îl puteți utiliza pentru a trece data următoarei injecții.

De asemenea, trebuie să luați suplimente de calciu și vitamina D în timp ce sunteți în tratament cu ZADENVI. Medicul dumneavoastră va discuta despre acest lucru cu dumneavoastră.

Medicul poate decide că este cel mai bine pentru dumneavoastră sau pentru persoana care vă îngrijește să faceți injecție cu ZADENVI. Medicul dumneavoastră sau personalul medical vă vor arăta dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește cum se utilizează ZADENVI. Pentru instrucțiuni legate de modul de administrare a injecției de ZADENVI, vă rugăm să citiți secțiunea de la finalul acestui prospect.

A nu se agita.

A se inspecta soluția înainte de administrare. Nu injectați soluția dacă prezintă particule sau este tulbure sau prezintă modificări de culoare.

Dacă uitați să utilizați ZADENVI

Dacă uitați să utilizați o doză de ZADENVI, faceți injecția cât mai curând posibil. După aceea, injecțiile trebuie programate la fiecare 6 luni de la data ultimei injecții.

Dacă încetați să utilizați ZADENVI

Pentru a beneficia la maxim de tratamentul dumneavoastră pentru scăderea riscului de fracturi, este important să utilizați ZADENVI atât timp cât v-a prescris medicul dumneavoastră. Nu opriți tratamentul fără a anunța medicul.

4. Reacții adverse posibile

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

Mai puțin frecvent, pacienții în tratament cu ZADENVI pot dezvolta infecții ale pielii (predominant celulită). **Vă rugăm să spuneți imediat medicului** dacă apar oricare dintre aceste simptome în timp ce sunteți în tratament cu ZADENVI: zonă de piele umflată și înroșită, cel mai frecvent în partea de jos a piciorului, care se simte caldă și sensibilă, și posibil cu simptome de febră.

Rar, la pacienții cărora li se administrează ZADENVI poate să apară durere în gură și/sau la nivelul maxilarului, umflături sau răni care nu s-au vindecat în gură sau la nivelul maxilarului, supurație, amorțeală sau greutate în maxilar, sau pierderea unui dinte. Acestea pot fi semne de distrugere a osului maxilar (osteonecroză). **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau stomatologului** dacă aveți aceste simptome în timpul tratamentului cu ZADENVI sau după oprirea tratamentului.

Rar, pacienții în tratament cu ZADENVI pot avea niveluri scăzute de calciu în sânge (hipocalcemie); nivelurile de calciu în sânge scăzute sever pot necesita spitalizare și pot pune viața în pericol. Simptomele includ spasme, contracții musculare anormale sau crampe musculare, și/sau amorțeală sau furnicături ale degetelor de la mâini și picioare, sau în jurul gurii, și/sau convulsii, stare de confuzie sau pierderea conștienței. Dacă aveți oricare dintre acestea, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**. Calciul scăzut în sânge poate conduce de asemenea la o modificare a ritmului inimii numită interval QT prelungit, observat pe electrocardiogramă (ECG).

La pacienții în tratament cu ZADENVI pot apărea rar fracturi anormale ale osului coapsei. **Adresați-vă medicului dumneavoastră** dacă aveți o durere nouă sau neobișnuită în șold, inghinală sau în coapsă, deoarece aceasta poate indica o posibilă fractură a osului coapsei.

Rar pot apărea reacții alergice la pacienții în tratament cu ZADENVI. Simptomele includ umflarea feței, buzelor, limbii, gâtului sau altor părți ale corpului; erupție trecătoare pe piele, mâncărimă sau urticarie, respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație. **Vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră** dacă vă apar oricare dintre aceste simptome în timpul tratamentului cu ZADENVI.

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

- durere în os, articulație și/sau mușchi, care este uneori severă,
- durere de braț sau picior (durere în extremități).

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

- durere la urinare, urinare frecventă, sânge în urină, incapacitate de a reține urina,
- infecții de căi respiratorii superioare,
- durere, furnicături sau amorțeală care coboară pe picior în jos (sciatică),
- constipație,
- disconfort abdominal,
- erupție trecătoare pe piele,
- afecțiuni pe piele asociată cu mâncărimă, înroșire și/sau uscăciune (eczemă),
- căderea părului (alopecie).

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- febră, vărsături și durere sau disconfort abdominal (diverticulită),
- infecții de ureche,
- pot apărea erupții pe piele sau leziuni la nivelul gurii (erupții lichenoide induse de medicament).

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane):

- reacție alergică ce poate deteriora vasele de sânge mai ales din piele (de exemplu, puncte purpurii sau maronii-roșcate, urticarie sau leziuni pe piele) (vasculită de hipersensibilitate).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile):

- spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți durere de ureche, scurgere din ureche și/sau infecție la ureche. Acestea pot fi semne de distrugere a osului din ureche.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ZADENVI

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și 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 seringă 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 injecția să fie mai confortabilă. Odată ce seringă dumneavoastră a fost lăsată la temperatura camerei (până la 25°C), trebuie utilizată în următoarele 30 de zile.

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.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ZADENVI

- Substanța activă este denosumab. Fiecare 1 ml soluție din seringă preumplută conține denosumab 60 mg (60 mg/ml).
- Celelalte componente sunt acid acetic glacial, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420), polisorbat 20 (E432) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată ZADENVI și conținutul ambalajului

ZADENVI este un lichid injectabil incolor până la galben deschis, în seringă preumplută gata de utilizare.

Fiecare ambalaj conține o seringă preumplută cu protecție pentru ac.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

Fabricantul

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf.: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.

Instrucțiuni de utilizare

Citiți aceste instrucțiuni înainte de a începe să utilizați seringile preumplute ZADENVI cu protecție pentru ac și de fiecare dată când primiți un nou ambalaj. Pot exista informații noi. De asemenea, discutați cu medicul dumneavoastră despre boala sau tratamentul dumneavoastră.

Păstrați aceste instrucțiuni de utilizare pentru a le putea citi din nou dacă este necesar.

INFORMAȚII IMPORTANTE

Informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a vă injecta ZADENVI:

- Este important să nu încercați să vă autoadministrați injecția decât dacă ați primit de la medicul dumneavoastră sau de la profesionistul din domeniul sănătății instruire cu privire la modul corect de a injecta ZADENVI.
- ZADENVI este administrat numai pentru injecție subcutanată (injectare direct sub piele).
- **Nu** deschideți cutia până când nu sunteți gata să utilizați acest medicament.
- **Nu** scoateți capacul acului din seringă preumplută până când nu sunteți gata să utilizați injecția.
- **Nu** utilizați seringă preumplută dacă a fost scăpată pe o suprafață tare. Utilizați o seringă preumplută nouă și informați medicul sau profesionistul din domeniul sănătății.
- **Nu** încercați să activați seringă preumplută înainte de injectare.
- **Nu** încercați să îndepărtați protecția acului din seringă preumplută.

Întrebați medicul sau profesionistul din domeniul sănătății dacă dumneavoastră sau îngrijitorul dumneavoastră aveți nelămuriri privind modul corect de a injecta ZADENVI.

Figura 1 prezintă cum arată seringă preumplută cu protecție pentru ac înainte (a) și după (b) utilizare.

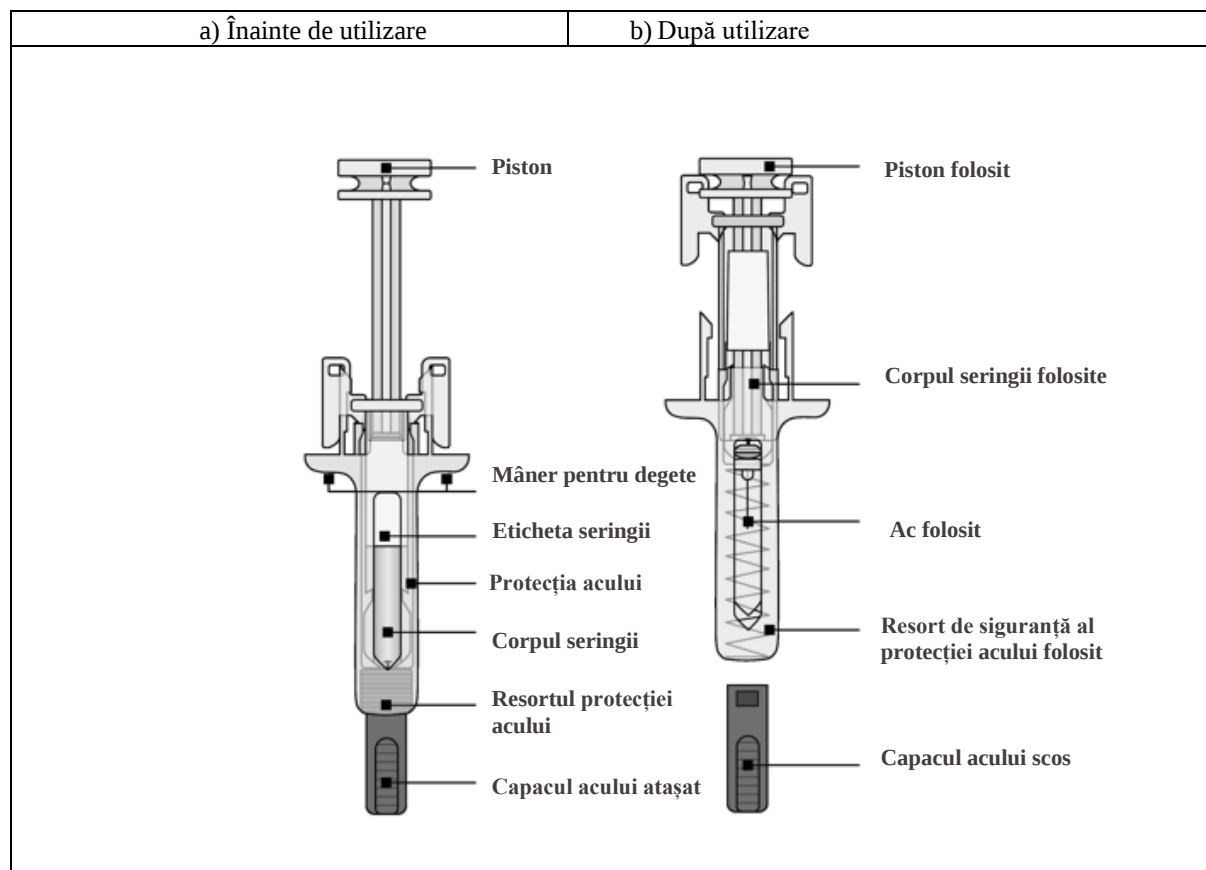


Figura 1

1. Pregătiți-vă să injectați ZADENVI

Strângeți materialele

- Pe o suprafață de lucru curată și bine luminată, strângeți consumabilele necesare pentru injectare:
 - o Cutia ZADENVI cu seringă preumplută
 - o Tampoane cu alcool
 - o Tifon sau vată
 - o Plasture
 - o Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite

Aclimatizați la temperatura camerei

- Pentru o injectare mai confortabilă, lăsați cutia cu seringă preumplută înăuntru, la temperatura camerei, timp de aproximativ 30 de minute înainte de a injecta (**Figura A**).
 - o **Nu** încercați să încălziți seringă preumplută folosind o sursă de căldură, cum ar fi apa fierbinte sau cuptorul cu microunde.
 - o **Nu** lăsați seringă preumplută expusă la lumina directă a soarelui.
 - o **Nu** agitați seringă preumplută.
 - o **Nu lăsați seringă preumplută la vederea și îndemâna copiilor.**

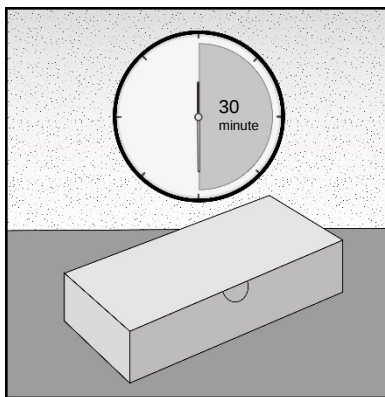


Figura A

Spălați-vă mâinile

- Spălați-vă bine mâinile cu apă și săpun (**Figura B**).

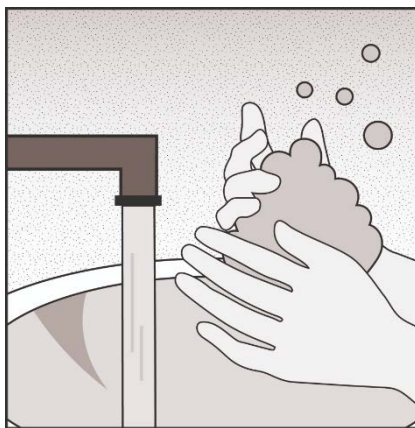


Figura B

Scoateți seringă preumplută din cutie

- Deschide cutia.
- Apucați seringă preumplută de corp (**Figura C**).
- Ridicați seringă menținând-o dreaptă, pentru a o scoate din cutie.
- Puneți seringă pe o suprafață de lucru curată și plană.

Din motive de siguranță:

- **Nu** apucați de piston.
- **Nu** apucați de capacul acului.

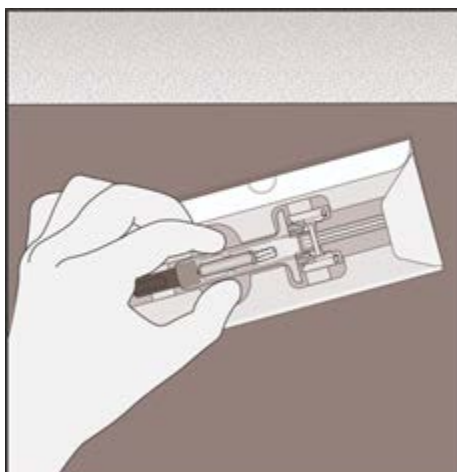


Figura C

Verificați medicamentul și seringă preumplută

- Verificați dacă numele medicamentului „ZADENVI” este înscris pe etichetă (**Figura D**).
- Verificați data de expirare înscrisă pe etichetă (**Figura D**).
- Verificați ca medicamentul să fie o soluție limpede, incoloră până la galben deschis (**Figura D**).
- Verificați dacă seringă preumplută este deteriorată în vreun fel.

Nu utilizați seringă preumplută dacă:

- Medicamentul este tulbure sau prezintă particule.
- Orice parte pare crăpată sau ruptă.
- Capacul acului lipsește sau nu este bine atașat.
- Data de expirare înscrisă pe etichetă a depășit ultima zi a lunii menționate.

În toate cazurile incluse mai sus, apelați-l pe medicul dumneavoastră sau profesionistul din domeniul sănătății.

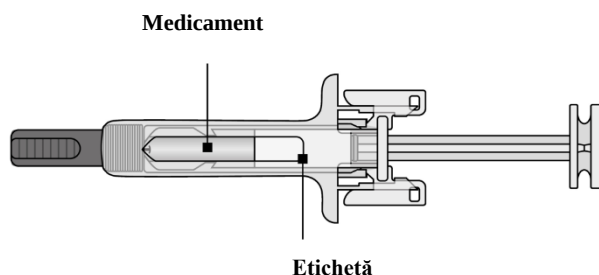


Figura D

2. Pregătirea

Pregătiți locul de injectare

- Alegeți locul de injectare (**Figura E**):
Puteți utiliza:
 - Partea de sus a coapsei.
 - Abdomenul, cu excepția unei zone de 5 cm din jurul buricului.
 - Zona exterioară a brațului (doar dacă altcineva vă face injectia).

- **Nu** injectați în zonele în care pielea este sensibilă, învinețită, înroșită sau întărită. Evitați injectarea în zonele cu cicatrici sau vergeturi.

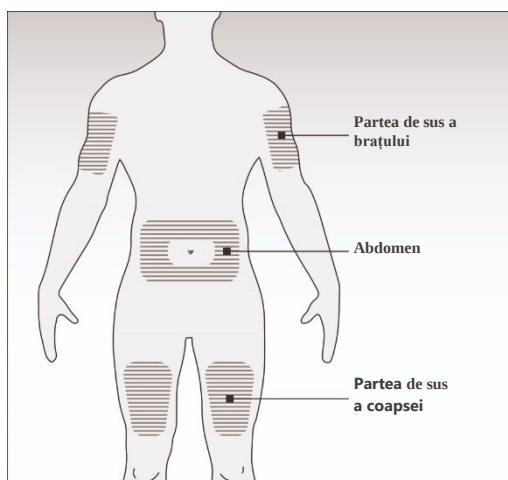


Figura E

Curățați locul de injectare

- Curățați locul de injectare cu un tampon cu alcool (**Figura F**).
- Lăsați pielea să se usuce.
- **Nu** atingeți locul de injectare înainte de injectare.

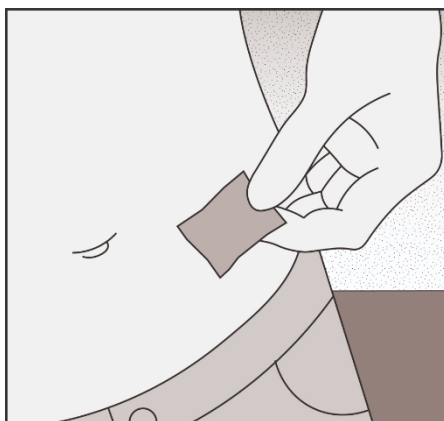


Figura F

Scoateți capacul acului

- Trageți cu grijă capacul acului pe verticală și departe de corp (**Figura G**).
- Aruncați capacul acului.
- **Nu** încercați să puneți capacul acului la loc.

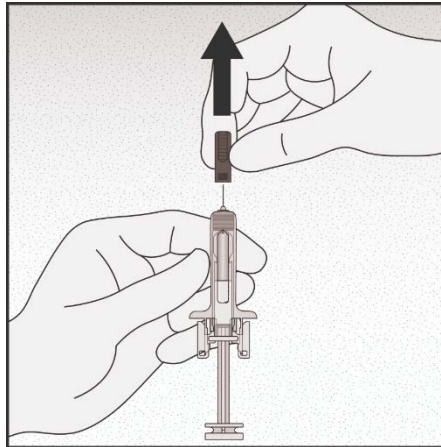


Figura G

3. Injectați ZADENVI

Introduceți acul

- Apucați locul de injectare pentru a crea o suprafață fermă (**Figura H**).
- **Nu** atingeți zona curățată a pielii.

Notă: Este important să țineți de pliul de piele atunci când injectați.

- Introduceți acul la un unghi de 45 până la 90 de grade în pliul de piele (**Figura I**).

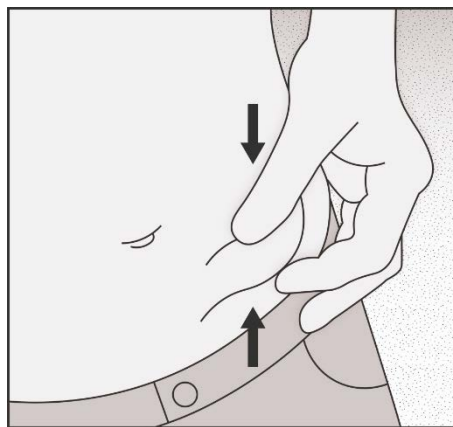


Figura H

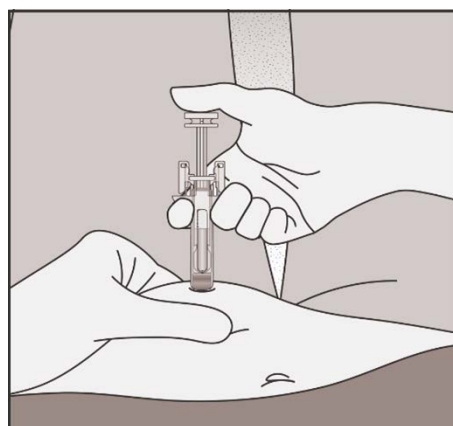


Figura I

Injectați ZADENVI

- Împingeți lent pistonul până la capăt, până când tot lichidul este injectat și seringă este goală (**Figura J**).

Notă: Pistonul trebuie împins până la capăt pentru a vă asigura că a fost injectată doza completă și că dispozitivul de protecție a acului se va activa.

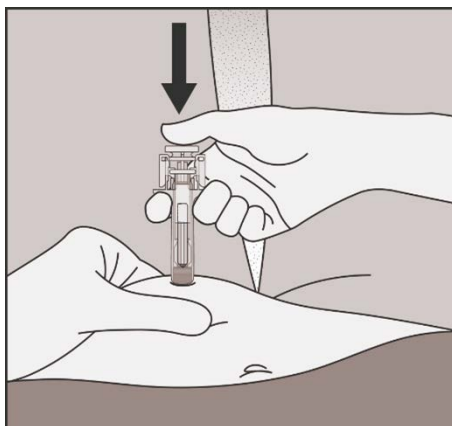


Figura J

Eliberați degetul mare

- Luați degetul mare de pe piston pentru a permite protecției acului să acopere acul (**Figura K**).
- Apoi ridicați seringă de pe piele (**Figura L**).
- Eliberați pliul de piele.

Anunțați medicul sau profesionistul din domeniul sănătății dacă:

- Nu ați injectat întreaga doză sau
- Protecția acului nu se activează după injectare.

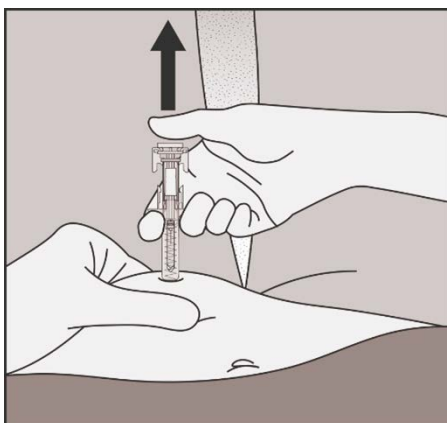


Figura K

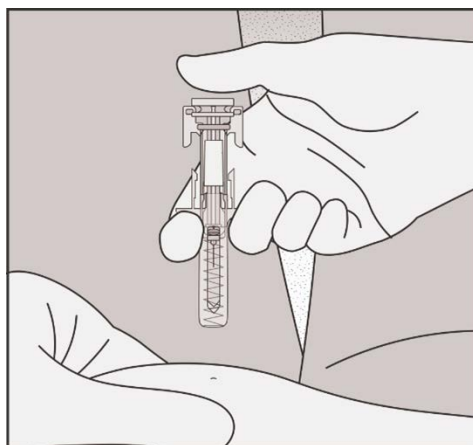


Figura L

4. Eliminarea ZADENVI

Eliminarea seringii

- Eliminați seringă preumplută folosită și alte consumabile într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite (**Figura M**).

Notă: Medicamentele trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale. Întrebați-l pe medicul dumneavoastră sau profesionistul din domeniul sănătății despre cum să eliminați medicamentele care nu mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

- **Nu** puneți capacul acului înapoi pe seringile preumplute folosite.
- **Nu** reutilizați seringă preumplută chiar dacă nu a fost injectat tot medicamentul.
- **Nu** reciclați seringile preumplute și nu le aruncați în gunoiul menajer.
- **Nu lăsați seringă și recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.**

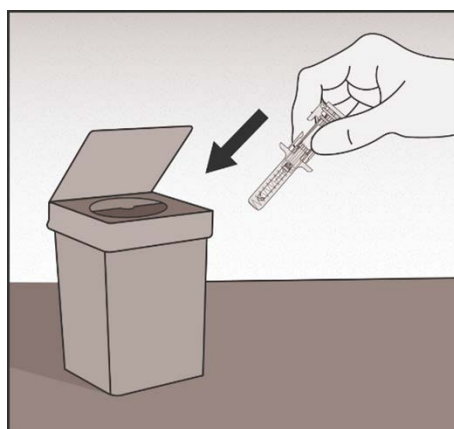


Figura M

Examinarea locului de injectare

- Dacă observați sânge, apăsați un tampon de vată sau tifon pe locul de injectare.
- **Nu** frecați locul de injectare. Aplicați un plasture dacă este necesar.

Înregistrarea datei următoarei injecții

- Înregistrați data următoarei injecții pe cardul de reamintire al pacientului inclus în ambalaj (**Figura N**).

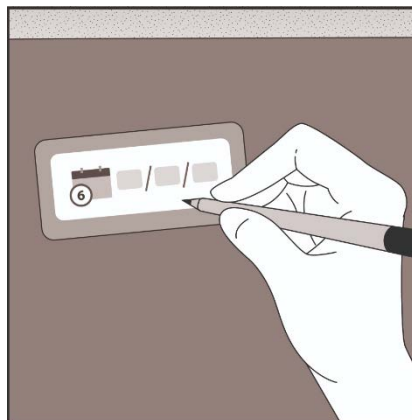


Figura N

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru denosumab (indicat pentru tratamentul osteoporozei și al pierderii de masă osoasă asociată cu ablația hormonală în cancerul de prostată), concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind reducerea densității minerale osoase în urma întreruperii tratamentului cu denosumab din studiul/studiile clinice și descrise și în literatura de specialitate publicată recent, Raportul PRAC a concluzionat că informațiile despre produs pentru medicamentele care conțin denosumab (indicat pentru tratamentul osteoporozei și al pierderii de masă osoasă asociată cu ablația hormonală în cancerul de prostată) trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru denosumab (indicat pentru tratamentul osteoporozei și a pierderii de masă osoasă asociată cu ablația hormonală în cancerul de prostată), CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin denosumab (indicat pentru tratamentul osteoporozei și a pierderii de masă osoasă asociată cu ablația hormonală în cancerul de prostată) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.