

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Vysribli 60 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 60 mg denosumaba v 1 ml raztopine (60 mg/ml).

Denosumab je humano monoklonsko protitelo IgG2, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celični liniji sesalcev (celice jajčnika kitajskega hrčka).

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 46 mg sorbitola in 0,1 mg polisorbata 20 v enem ml raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje osteoporoze pri ženskah po menopavzi in pri moških z večjim tveganjem za zlome. Pri ženskah po menopavzi denosumab znatno zmanjša tveganje zlomov vretenc, nevretenčnih zlomov in zlomov kolka.

Zdravljenje izgubljanja kostne mase, povezanega z ablacijo hormonov pri moških z rakom na prostati, ki imajo večje tveganje zlomov (glejte poglavje 5.1). Pri moških z rakom na prostati, ki prejemajo zdravljenje z ablacijo hormonov, denosumab znatno zmanjša tveganje zlomov vretenc.

Zdravljenje izgubljanja kostne mase, povezanega z dolgotrajnim sistemskim glukokortikoidnim zdravljenjem pri odraslih bolnikih, ki imajo večje tveganje zlomov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 60 mg denosumaba enkrat na 6 mesecev v enkratni subkutani injekciji v stegno, trebuh ali zgornji del roke.

Bolniki morajo dobivati zadostne dodatke kalcija in vitamina D (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Vysribli, morajo dobiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

Optimalno trajanje antiresorpcijskega zdravljenja osteoporoze (vključno z denosumabom in difosfonati) še ni bilo potrjeno. Priporočljivo je, da se potreba po nadaljevalnem zdravljenju občasno ponovno oceni na podlagi koristi in možnih tveganj denosumaba pri individualnem bolniku, posebno po 5 ali več letih uporabe (glejte poglavje 4.4).

Starejši (stari \geq 65 let)

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (za priporočila o spremljanju kalcija glejte poglavje 4.4).

Za bolnike, ki prejemajo dolgotrajno sistemsko glukokortikoidno zdravljenje in imajo hudo okvaro ledvic (stopnja glomerulne filtracije, GFR < 30 ml/min), podatki niso na voljo.

Okvara jeter

Varnost in učinkovitost denosumaba pri bolnikih z okvaro jeter nista raziskani (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravila Vysribli se ne sme uporabljati pri otrocih, starih < 18 let, zaradi pomislekov glede varnosti zaradi resne hiperkalcemije in morebitnega zavrtja rasti kosti in neizraščanja zob (glejte poglavji 4.4 in 5.3). Trenutno razpoložljivi podatki za otroke, stare od 2 do 17 let, so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2.

Način uporabe

Za subkutano uporabo.

Zdravilo mora aplicirati oseba, ki se je za injiciranje ustrezno usposobila.

Za navodila glede uporabe, rokovanja z zdravilom in odstranjevanja glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Hipokalcemija (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljene zdravila.

Dodajanje kalcija in vitamina D

Za vse bolnike je pomembno, da uživajo dovolj kalcija in vitamina D.

Previdnostni ukrepi

Hipokalcemija

Pomembno je, da se prepozna bolnike s tveganjem za hipokalcemijo. Hipokalcemijo je treba odpraviti z zadostnim uživanjem kalcija in vitamina D še pred začetkom zdravljenja. Priporočljivo je klinično spremljanje koncentracije kalcija pred vsakim odmerkom, pri bolnikih, ki so nagnjeni k hipokalcemiji, pa tudi v dveh tednih po prvem odmerku. Če se med zdravljenjem kateremu koli bolniku pojavijo simptomi, ki so sumljivi za hipokalcemijo (glejte poglavje 4.8 za simptome), je treba izmeriti koncentracijo kalcija. Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika obvestijo o simptomih, ki

kažejo na hipokalcemijo.

V obdobju trženja zdravila so poročali o hudi simptomatski hipokalcemiji (ki je povzročila hospitalizacijo, življenjsko ogrožajoče dogodke in smrtne primere). Večina primerov se je pojavila v prvih nekaj tednih po začetku zdravljenja, nekateri pa tudi pozneje.

Dodaten dejavnik tveganja za hipokalcemijo je sočasno glukokortikoidno zdravljenje.

Okvara ledvic

Bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali bolniki na dializi imajo večje tveganje za nastanek hipokalcemije. Tveganje za pojav hipokalcemije in za spremljajoča zvišanja občitničnega hormona se povečuje s povečano stopnjo okvare ledvic. Poročali so o hudih in smrtnih primerih. Pri takšnih bolnikih je še posebej pomembni ustrezno uživanje kalcija in vitamina D ter redne kontrole kalcija, glejte zgoraj.

Okužbe kože

Pri bolnikih, ki dobivajo denosumab, se lahko pojavijo okužbe kože (predvsem celulitis), ki zahtevajo bolnišnično zdravljenje (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba naročiti, naj če se jim pojavijo znaki ali simptomi celulitisa, takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Osteonekroza čeljustnice

Pri bolnikih, ki so za zdravljenje osteoporoze dobivali denosumab, so redko poročali o osteonekrozi čeljustnice (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki imajo odprte lezije mehkih tkiv v ustih, je treba začetek zdravljenja/nov ciklus zdravljenja odložiti. Za bolnike s sočasnimi dejavniki tveganja je pred zdravljenjem z denosumabom priporočljiv zobozdravstveni pregled, vključno s preventivno zobozdravstveno oskrbo ter individualno oceno koristi in tveganja.

Pri ocenjevanju bolnikovega tveganja za nastanek osteonekroze čeljustnice je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- moč zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (tveganje je večje z zelo močnimi spojinami), pot uporabe (tveganje je večje v primeru parenteralne uporabe) in kumulativni odmerek zdravila, uporabljene za zdravljenje resorpcije kosti,
- rak, sočasne bolezni (npr. anemija, koagulopatije, okužba), kajenje,
- sočasna zdravljenja: kortikosteroidi, kemoterapija, zaviralci angiogeneze, radioterapija glave in vratu,
- slabo ustno higieno, periodontalno bolezen, slabo prilegajoče se zobne proteze, že obstoječo zobno bolezen, invazivne zobozdravstvene posege (npr. ekstrakcija zob).

Vsem bolnikom je treba naročiti, da morajo vzdrževati dobro ustno higieno, redno opravljati zobozdravniške preglede in med zdravljenjem z denosumabom nemudoma obvestiti zdravnika, če se pojavi kakršen koli simptom v ustih, na primer majanje zob, bolečina ali oteklina, rana, ki se ne celi, ali izcedek. Med zdravljenjem je izvajanje invazivnih zobozdravniških posegov dovoljeno le po skrbnem razmisleku in se jim je v bližini termina za odmerjanje denosumaba treba izogniti.

Načrt vodenja bolnikov, ki se jim pojavi osteonekroza čeljustnice, je treba oblikovati na podlagi tesnega sodelovanja med lečečim zdravnikom in zobozdravnikom ali ustnim kirurgom, ki ima izkušnje z osteonekrozo čeljustnice. Če je mogoče je treba razmisliti o začasnem prenehanju zdravljenja, dokler se to stanje ne razreši in se sovpleteni dejavniki tveganja ublažijo.

Osteonekroza zunanega slušnega kanala

Pri zdravljenju z denosumabom so poročali o osteonekrozi zunanega slušnega kanala. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba ali poškodba. Na možnost osteonekroze zunanega slušnega kanala je potrebno pomisliti pri bolnikih, ki prejemajo denosumab in pri katerih se pojavijo simptomi bolezni ušes, vključno s kroničnimi vnetji ušes.

Atipični zlomi stegenice

Pri bolnikih, ki so prejeli denosumab, so poročali o atipičnih zlomih stegenice (glejte poglavje 4.8). Atipični zlomi stegenice se lahko pojavijo že ob majhni poškodbi ali celo brez poškodbe, in sicer v subtrohanterem in diafiznem predelu stegenice. Za te dogodke so značilni specifični radiološki izvidi. O atipičnih zlomih stegenice so poročali tudi pri bolnikih z določenimi sočasnimi bolezenskimi stanji (npr. s pomanjkanjem vitamina D, revmatoidnim artritism, hipofosfatazijo) in med uporabo določenih zdravil (npr. bisfosfonatov, glukokortikoidov, zaviralcev protonske črpalke). Ti dogodki so se pojavili tudi brez antiresorpcijskega zdravljenja. Podobni zlomi, opisani v zvezi z bisfosfonati, so pogosto obojestranski, zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z denosumabom in so imeli zlom srednjega dela stegenice, opraviti tudi pregled druge stegenice. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba ob vrednotenju bolnika glede na individualno oceno koristi in tveganja razmisliti o prenehanju uporabe denosumaba. Bolnikom je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem z denosumabom zdravniku poročati o novi ali nenavadni bolečini v stegnu, kolku ali dimljah. Bolnike s takšnimi simptomi je treba preiskati glede nepopolnega zloma stegenice.

Dolgoročno antiresorpcijsko zdravljenje

Dolgoročno antiresorpcijsko zdravljenje (vključno z denosumabom in bisfosfonati) lahko prispeva v povečanemu tveganju za neželene izide, kot na primer osteonekroza čeljustnice in atipični zlomi stegenice kot posledica signifikantnega zmanjševanja remodeliranja kosti (glejte poglavje 4.2).

Prekinitev zdravljenja

Po prekinitvi zdravljenja z denosumabom je pričakovano zmanjšanje mineralne kostne gostote (glejte poglavje 5.1), kar vodi do povečanega tveganja za zlome. Zato se priporoča spremljanje mineralne kostne gostote in treba je razmisliti o alternativnem zdravljenju v skladu s kliničnimi smernicami.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, ki vsebujejo denosumab

Bolnikov, zdravljenih z denosumabom, se ne sme sočasno zdraviti z drugimi zdravili, ki vsebujejo denosumab (za preprečevanje skeletnih dogodkov pri odraslih s kostnimi metastazami solidnih tumorjev).

Hiperkalcemija pri pediatričnih bolnikih

Zdravila Vysribli se ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih (starih < 18 let). Poročali so o resni hiperkalcemiji. Pri nekaterih primerih v kliničnem preskušanju je prišlo do zapletov zaradi akutne okvare ledvic.

Opozorila glede pomožnih snovi

To zdravilo v enem ml raztopine vsebuje 46 mg sorbitola. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega dajanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in prehranskega vnosa sorbitola (ali fruktoze).

To zdravilo vsebuje 0,1 mg polisorbata 20 v 1 ml napolnjene injekcijske brizge. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije .

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 60 mg, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V študiji medsebojnega delovanja denosumab ni vplival na farmakokinetiko midazolama, ki se presnavlja s citokromom P450 3A4 (CYP3A4). To kaže, da denosumab ne bi spremenil farmakokinetike zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4.

Kliničnih podatkov o sočasni uporabi denosumaba in hormonskega nadomestnega zdravljenja (estrogena) ni, vendar je možnost farmakodinamičnih medsebojnih delovanj predvidoma majhna.

Na podlagi podatkov študije, opravljene pri prehodu z alendronata na denosumab, predhodno zdravljenje z alendronatom pri ženskah po menopavzi z osteoporozo ni spremenilo farmakokinetike in

farmakodinamike denosumaba.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi denosumaba pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Vysribli ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Ženskam je treba naročiti, da med zdravljenjem z zdravilom Vysribli in vsaj še 5 mesecev po zdravljenju ne smejo zanositi. Verjetno je, da so vsi učinki zdravila Vysribli večji v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti, saj monoklonska protitelesa prehajajo skozi placento linearno z napredovanjem nosečnosti, pri čemer jih največja količina preide placento v tretjem trimesečju.

Dojenje

Ni znano, ali se denosumab izloča v materino mleko. Študije na genetsko spremenjenih miših (t.i. „knockout miši“), pri katerih je RANKL izključen z odstranitvijo gena, kažejo, da lahko odsotnost RANKL-a (ki je cilj denosumaba, glejte poglavje 5.1) med nosečnostjo moti dozorevanje mlečnih žlez in po skotitvi okvari laktacijo (glejte poglavje 5.3). Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Vysribli, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za novorojenčka/otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu denosumaba na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Denosumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najbolj pogosta neželena učinka denosumaba (pojavi se pri več kot enem bolniku od desetih) sta mišično-skeletna bolečina in bolečina v udu. Pri bolnikih, ki prejemajo denosumab, so opazili občasne primere celulitisa, redke primere hipokalcemije, preobčutljivosti, osteonekroze čeljustnice ter atipičnih zlomov stegnenice (glejte poglavji 4.4 in 4.8 – opis izbranih neželenih učinkov).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Podatki v spodnji preglednici 1 navajajo neželene učinke, poročane v kliničnih preskušanjih faze II in III pri bolnicah oz. bolnikih z osteoporozo ter bolnicah z rakom dojke ali bolnikih z rakom prostate, deležnih ablacije hormonov, in/ali poročane spontano.

Za razvrstitev neželenih učinkov (glejte preglednico 1) je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti in vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni v padajočem zaporedju resnosti pojava.

Preglednica 1: Neželeni učinki, poročani pri bolnicah in bolnikih z osteoporozo ter bolnicah z rakom na dojki ali bolnikih z rakom na prostati, ki so se zdravili z ablacijo hormonov

Organski sistem po MedDRA	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti pogosti občasni občasni občasni	okužba sečil okužba zgornjih dihal divertikulitis ¹ celulitis ¹ okužba ušesa
Bolezni imunskega sistema	redki redki	preobčutljivost na zdravilo ¹ anafilaktična reakcija ¹
Presnovne in prehranske motnje	redki	hipokalcemija ¹
Bolezni živčevja	pogosti	išias
Bolezni prebavil	pogosti pogosti	zaprtost nelagodje v trebuhu
Bolezni kože in podkožja	pogosti pogosti pogosti občasni zelo redki	izpuščaj ekcem alopecija lihenoidni izpuščaj povzročen z zdravili ¹ preobčutljivostni vaskulitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti zelo pogosti redki redki pogostnost neznana	bolečina v okončini mišično-skeletna bolečina ¹ osteonekroza čeljustnice ¹ atipični zlomi stegenice ¹ osteonekroza zunanjega slušnega kanala ²

¹ Glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov.

² Glejte poglavje 4.4.

V kumulativni analizi podatkov vseh s placebom kontroliranih študij faze II in III so poročali o gripi podobni bolezni z okvirno stopnjo incidence 1,2 % za denosumab in 0,7 % za placebo. Čeprav so to razliko ugotovili s kumulativno analizo, pa se pri stratificirani analizi ni pokazala.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipokalcemija

V dveh kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih faze III pri ženskah po menopavzi z osteoporozo so po uporabi denosumaba ugotovili zmanjšanje koncentracije kalcija (manj kot 1,88 mmol/l) pri približno 0,05 % (2 od 4050) bolnic. Zmanjšanja koncentracije kalcija v serumu (manj kot 1,88 mmol/l) pa niso ugotovili v nobenem od dveh kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanj faze III pri bolnikih, ki so se zdravili z ablacijo hormonov, ali kliničnem, s placebom kontroliranim preskušanjem faze III pri moških z osteoporozo.

V obdobju trženja zdravila so pretežno pri bolnikih s povečanim tveganjem za hipokalcemijo, ki so dobivali denosumab, poročali o redkih primerih hude simptomatske hipokalcemije, ki je povzročila hospitalizacijo, življenjsko ogrožajoče dogodke in smrtne primere. V večini primerov se je to pojavilo v prvih tednih po uvedbi zdravljenja. Klinični primeri hude simptomatske hipokalcemije so vključevali podaljšanje intervala QT, tetanijo, konvulzije in spremenjeno duševno stanje (glejte poglavje 4.4). Simptomi hipokalcemije v kliničnih študijah denosumaba so vključevali parestezije ali togost mišic, trzanje, spazmi in mišični krči.

Okužbe kože

V kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih faze III, je bila skupna incidenca okužb kože pri ženskah po menopavzi z osteoporozo primerljiva pri skupinah s placebom in denosumabom (placebo: 1,2 %, 50 od 4041; denosumab: 1,5 %, 59 od 4050); pri moških z osteoporozo (placebo: 0,8 %, 1

od 120; denosumab: 0 %, 0 od 120); pri bolnicah oz. bolnikih z rakom na dojki ali na prostati, zdravljenih z ablacijo hormonov (placebo: 1,7 %, 14 od 845; denosumab: 1,4 %, 12 od 860). Okužbe kože, ki so zahtevale sprejem v bolnišnico, so pri ženskah po menopavzi z osteoporozo zabeležili pri 0,1 % (3 od 4041) žensk, ki so prejemale placebo in pri 0,4 % (16 od 4050) žensk, ki so prejemale denosumab. V teh primerih je šlo v glavnem za celulitis. Okužbe kože, opisane kot resni neželeni učinki, so bile v skupinah bolnikov z rakom na dojki ali na prostati med uporabo placeba podobno pogoste (0,6 %, 5 od 845) kot med uporabo denosumaba (0,6 %, 5 od 860).

Osteonekroza čeljustnice

O osteonekrozi čeljustnice so poročali redko, in sicer pri 16 bolnikih v kliničnih preskušanjih pri osteoporozni in raku dojke ali prostate pri bolnikih, zdravljenih z ablacijo hormonov, ki so vključevala skupno 23.148 bolnikov (glejte poglavje 4.4). Trinajst od teh primerov osteonekroze čeljustnice se je pojavilo pri ženskah po menopavzi z osteoporozo med podaljšanjem kliničnega preskušanja faze III po zdravljenju z denosumabom do 10 let. Incidenca osteonekroze čeljustnice je bila 0,04 % po 3 letih zdravljenja, 0,06 % po 5 letih zdravljenja in 0,44 % po 10 letih zdravljenja z denosumabom. Tveganje za osteonekrozo čeljustnice se poveča s povečanjem časa izpostavljenosti denosumabu.

Tveganje za osteonekrozo čeljustnice je bilo ocenjeno tudi v retrospektivni kohortni študiji med 76 192 ženskami po menopavzi, ki so na novo začele zdravljenje z zdravilom denosumab. Incidenca osteonekroze čeljustnice je bila 0,32 % (95 % interval zaupanja [IZ]: 0,26; 0,39) med bolnicami, ki so uporabljale denosumab do 3 leta, in 0,51 % (95 % IZ: 0,39; 0,65) med bolnicami, ki so uporabljale denosumab do 5 let spremljanja

Atipični zlomi stegenice

V programu kliničnih preskušanj pri osteoporozni so pri bolnikih, zdravljenih z denosumabom, redko poročali o atipičnih zlomih stegenice (glejte poglavje 4.4).

Divertikulitis

Pri bolnikih z rakom prostate, ki so prejemali zdravljenje z odtegnitvijo androgenov (ADT – *androgen deprivation therapy*), so ugotovili razliko v pojavnosti neželenega učinka divertikulitisa (denosumab 1,2 %, placebo 0 %) v enem samem s placebom kontroliranim kliničnem preskušanju faze III. V terapevtskih skupinah žensk po menopavzi ali moških z osteoporozo in žensk, ki so se zdravile z zaviralcem aromataze zaradi nemetastatskega raka dojke, je bila incidenca divertikulitisa primerljiva.

Preobčutljivostne reakcije povzročene z zdravilom

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so dobivali denosumab, poročali o redkih primerih preobčutljivostnih reakcij povzročenih z zdravilom, vključno z izpuščajem, urtikarijo, otekanjem obraza, eritemom in anafilaktičnimi reakcijami.

Mišično-skeletna bolečina

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so dobivali denosumab, poročali o mišično-skeletni bolečini, vključno s hudimi primeri. V kliničnih preskušanjih je bila mišično-skeletna bolečina zelo pogosta tako v skupini z denosumabom kot v skupini s placebom. Mišično-skeletna bolečina, ki bi vodila v prenehanje uporabe preskušane zdravila, je bila občasna.

Lihenoidni izpuščaj povzročen z zdravilom V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih poročali o lihenoidnem izpuščaju povzročenem z zdravilom (npr. reakcijah, podobnih lichen planus).

Druge posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Zdravila Vysribli se ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih (starih < 18 let). Poročali so o resni hiperkalcemiji (glejte poglavje 5.1). Pri nekaterih primerih v kliničnem preskušanju je prišlo do zapletov zaradi akutne okvare ledvic.

Okvara ledvic

V kliničnih študijah so ugotovili, da je tveganje za pojav hipokalcemije brez dodajanja kalcija večje

pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) in bolnikih na dializi. Zadostno uživanje kalcija in vitamina D je pomembno za vse bolnike s hudo okvaro ledvic in za bolnike na dializi (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem iz kliničnih študij ni. Denosumab so v kliničnih študijah uporabljali v odmerkih do 180 mg na 4 tedne (kumulativni odmerki do 1080 mg v 6 mesecih) in ob tem niso ugotovili nobenih dodatnih neželenih učinkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje bolezni kosti – druga zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti. Oznaka ATC: M05BX04

Vysribli je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>

Mehanizem delovanja

Denosumab je humano monoklonsko protitelo (IgG2). Usmerjeno je na ligand RANK (RANKL), na katerega se veže z veliko afiniteto ter zelo specifično. Tako prepreči aktivacijo receptorja RANK na površini predhodnikov osteoklastov in samih osteoklastov. Preprečitev medsebojnega delovanja RANKL/RANK zavre nastajanje, delovanje in preživetje osteoklastov. S tem zmanjša resorpcijo kosti v kortikalnem in trabekularnem kostnem tkivu.

Farmakodinamični učinki

Zdravljenje z denosumabom je hitro zmanjšalo hitrost prenove kostnega tkiva, kar je razvidno iz koncentracije serumskega označevalca resorpcije kosti, C-telopeptida (CTX) tipa 1, ki je v 3 dneh dosegla najnižjo vrednost (85-odstotno znižanje), znižanje pa se je ohranilo v celotnem odmernem intervalu. Na koncu posameznega intervala odmerjanja je znižanje koncentracije CTX deloma izzvenelo (od največjega znižanja $\geq 87\%$ na približno $\geq 45\%$ [razpon: 45 do 80 %]), kar kaže na to, da so vplivi denosumaba na remodeliranje kosti po znižanju koncentracije v serumu reverzibilni. Ti vplivi so se med nadaljevanjem zdravljenja ohranili. Označevalci prenove kosti so na splošno dosegli raven, kakršna je bila pred zdravljenjem, v 9 mesecih po zadnjem odmerku. Po ponovni uvedbi zdravljenja z denosumabom je bilo znižanje koncentracije CTX podobno kot pri bolnikih, ki so prvič začeli z zdravljenjem z denosumabom.

Imunogenost

Med zdravljenjem z denosumabom se lahko razvijejo protitelesa proti denosumabu. Očitne korelacije med razvojem protiteles in farmakokinetiko, kliničnim odzivom ali neželenim dogodkom niso opazili.

Klinična učinkovitost in varnost pri ženskah po menopavzi z osteoporozo

Učinkovitost in varnost denosumaba so raziskovali pri ženskah po menopavzi (7808 žensk v starosti od 60 do 91 let, od katerih jih je 23,6 % imelo pogoste zlome vretenc), ki so jim denosumab dajali 3 leta enkrat na 6 mesecev. Ženske so imele izhodiščno T-vrednost mineralne kostne gostote v ledvenem delu hrbtenice ali celotnem kolku med $-2,5$ in $-4,0$ ter povprečno absolutno 10-letno verjetnost zlomov 18,60 % (decili: 7,9 – 32,4 %) za hujši osteoporotični zlom in 7,22 % (decili: 1,4 – 14,9 %) za zlom kolka. V to študijo niso vključili žensk z drugimi boleznimi ali zdravljenji, ki bi lahko vplivala na kosti. Ženske so vsak dan dobivale dodatke kalcija (vsaj 1000 mg) in vitamina D (vsaj 400 i.e.).

Vpliv na zlome vretenc

Zdravljenje z denosumabom je znatno zmanjšalo tveganje za nove zlome vretenc po 1, 2 in 3 letih ($p < 0,0001$) (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Vpliv denosumaba na tveganje novih zlomov vretenc

	Delež žensk z zlomom (%)		Absolutno zmanjšanje tveganja (%) (95 % IZ)	Relativno zmanjšanje tveganja (%) (95 % IZ)
	Placebo n = 3906	denosumab n = 3902		
0–1 leto	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42, 74)**
0–2 leti	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61, 79)**
0–3 leta	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59, 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – eksploratorna analiza

Vpliv na zlome kolka

Pri zdravljenju z denosumabom se je izkazalo 40 % relativno zmanjšanje (0,5 % absolutno zmanjšanje) tveganja zloma kolka v 3-letnem obdobju ($p < 0,05$). Po 3 letih je bila incidenca zloma kolka v skupini s placebom 1,2 % in v skupini z denosumabom 0,7 %.

V post hoc analizi pri ženskah, starih > 75 let, so pri zdravljenju z denosumabom ugotovili 62 % relativno zmanjšanje tveganja (1,4 % absolutno zmanjšanje tveganja, $p < 0,01$).

Učinek na vse klinične zlome

Zdravljenje z denosumabom je znatno zmanjšalo število zlomov po vseh vrstah/skupinah (glejte preglednico 3).

Preglednica 3: Vpliv denosumaba na tveganje kliničnih zlomov v 3-letnem obdobju

	Delež žensk z zlomom (%) ⁺		Absolutno zmanjšanje tveganja (%) (95 % IZ)	Relativno zmanjšanje tveganja (%) (95 % IZ)
	Placebo n = 3906	denosumab n = 3902		
Kateri koli klinični zlom ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19, 41)***
Klinični zlom vretenc	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53, 80)***
Nevretenčni zlom ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5, 33)**
Hujši nevretenčni zlom ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3, 34)*
Hujši osteoporotični zlom ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22, 45)***

* $p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ (sekundarna končna točka, vključena v korekcijo za multipla testiranja), *** $p \leq 0,0001$

⁺ Pogostnost dogodkov na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen po 3 letih.

¹ Vključuje klinične zlome vretenc in nevretenčne zlome.

² Izključuje zlome vretenc, lobanje, obraza, spodnje čeljusti, metakarpalne zlome in zlome prstnic na rokah in nogah.

³ Vključuje zlome medenice, distalne stegnenice, proksimalne golenice, reber, proksimalne nadlahtnice, podlakti in kolka.

⁴ Vključuje klinične zlome vretenc, kolka, podlakti in nadlahtnice, kot jih opredeljuje Svetovna zdravstvena organizacija.

Pri ženskah, ki so imele izhodiščno mineralno kostno gostoto stegneničnega vratu $\leq -2,5$, je denosumab zmanjšal tveganje nevretenčnih zlomov (35 % relativno zmanjšanje tveganja; 4,1 % absolutno zmanjšanje tveganja, $p < 0,001$, eksploratorna analiza).

Zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc, kolkov in nevretenčnih zlomov je bilo z denosumab v 3-letnem obdobju dosledno, ne glede na izhodiščno 10-letno tveganje zlomov.

Vpliv na mineralno kostno gostoto

Zdravljenje z denosumabom je v primerjavi s placebom po 1, 2 in 3 letih znatno povečalo mineralno kostno gostoto na vseh merjenih kliničnih mestih. Denosumab je v 3-letnem obdobju povečal mineralno kostno gostoto v ledvenem delu hrbtenice za 9,2 %, v celotnem kolku za 6,0 %, v stegneničnem vratu za 4,8 %, v kolčnem trohantru za 7,9 %, v distalni 1/3 koželjnice za 3,5 % in v celotnem telesu za 4,1 % (vsi $p < 0,0001$).

V kliničnih študijah, ki so raziskovale učinke prenehanja zdravljenja z denosumabom, se je vrednost mineralne kostne gostote v 18 mesecih po zadnjem odmerku vrnila na približno enako raven kot pred zdravljenjem ter ostala višja kot pri uporabi placeba. Ti podatki kažejo, da je za vzdrževanje učinka denosumaba potrebno stalno zdravljenje. Ponovna uvedba denosumaba je povzročila podobna povečanja mineralne kostne gostote kot po prvi uporabi denosumaba.

Odprta podaljšana študija pri zdravljenju pomenopavzalne osteoporoze

Skupaj 4550 žensk (2343 prejemnic denosumaba in 2207 prejemnic placeba), ki v zgoraj opisani ključni študiji niso izpuštile več kot enega odmerka raziskovanega zdravila, in so zaključile študijo v 36. mesecu, je privolilo v sodelovanje v nadaljevalni 7-letni multinacionalni, multicentrični, odprti študiji z enim krakom za oceno dolgoročne varnosti in učinkovitosti denosumaba. V nadaljevalni študiji naj bi vse ženske vsakih 6 mesecev prejele 60 mg denosumaba, kot tudi vsakodnevno kalcij (vsaj 1 g) in vitamin D (vsaj 400 i.e.). Podaljšanje študije je dokončalo skupaj 2626 bolnic (58 % žensk, vključenih v podaljšanje študije, to je 34 % žensk, ki so bile vključene v ključno študijo).

Bolnicam, ki so se zdravile z denosumabom do 10 let, se je mineralna gostota kosti v primerjavi z mineralno gostoto na začetku ključne študije povečala za 21,7 % v ledveni hrbtenici, 9,2 % v celotnem kolku, 9,0 % v vratu stegenice, 13,0 % v trohantru in 2,8 % v distalni tretjini koželjnice. Pri bolnicah, zdravljenih 10 let, je bila ob zaključku študije povprečna T-vrednost mineralne gostote kosti v ledvenem delu hrbtenice $-1,3$.

Incidenca zlomov je bila ocenjena kot končna točka varnosti, učinkovitosti v preprečevanju zlomov pa ni možno oceniti zaradi visokega števila prekinitvev in odprtega tipa študije. Pri bolnicah, ki so prejemale zdravljenje z denosumabom 10 let ($n = 1278$) je bila kumulativna incidenca novih vretenčnih zlomov približno 6,8 %, novih nevretenčnih zlomov pa približno 13,1 %. Bolnice, ki študije zaradi katerega koli razloga niso zaključile, so imele večjo pogostnost zlomov med zdravljenjem.

V nadaljevalni študiji se je pojavilo trinajst zdravljenih primerov osteonekroze čeljustnice in dva primera atipičnega zloma stegenice.

Klinična učinkovitost in varnost pri moških z osteoporozo

Učinkovitost in varnost denosumaba, uporabljenega enkrat na 6 mesecev v obdobju 1 leta, so raziskali pri 242 moških, starih od 31 do 84 let. Preiskovanci z ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije < 30 ml/min/1,73 m² so bili izključeni iz študije. Vsi moški so vsak dan dobivali dodatke kalcija (vsaj 1000 mg) in vitamina D (vsaj 800 i.e.).

Primarna spremenljivka učinkovitosti je bil odstotek spremembe mineralne kostne gostote v ledvenem delu hrbtenice, učinkovitost glede zlomov ni bila ocenjena. Denosumab je po 12 mesecih v primerjavi s placebom na vseh merjenih kliničnih mestih značilno povečal mineralno kostno gostoto: v ledvenem delu hrbtenice za 4,8 %, celotnem kolku za 2,0 %, v stegneničnem vratu za 2,2 %, v

kolčnem trohantru za 2,3 %, v distalni 1/3 koželjnice za 0,9 % (vsi $p < 0,05$). Denosumab je po 1 letu v primerjavi z izhodiščem povečal mineralno kostno gostoto v ledvenem delu hrbtenice pri 94,7 % moških. Značilno povečanje mineralne kostne gostote v ledvenem delu hrbtenice, celotnem kolku, stegneničnem vratu in kolčnem trohantru so opazili pri 6 mesecih ($p < 0,0001$).

Histologija kosti pri ženskah po menopavzi in moških z osteoporozo

Po 1 do 3 letih zdravljenja z denosumabom so ocenili histologijo kosti pri 62 ženskah po menopavzi z osteoporozo ali majhno kostno maso, ki se še niso zdravile za osteoporozo ali ki so prešle s predhodnega zdravljenja z alendronatom. V podštudiji biopsije kosti, opravljene po 24 in/ali 84 mesecih nadaljevalne študije pri ženskah po menopavzi, ki so imele osteoporozo, je sodelovalo 59 žensk ($n = 41$ po 24 mesecih, $n = 22$ po 84 mesecih). Histologijo kosti so ocenili tudi pri 17 moških z osteoporozo po 1 letu zdravljenja z denosumabom. Rezultati biopsije kosti so pokazali normalno kostno zgradbo in kakovost, brez znakov nepravilnosti v mineralizaciji, prepletene kostnine ali fibroze kostnega mozga. Histomorfometrični izsledki v podaljšanju študije pri ženskah po menopavzi, ki so imele osteoporozo, so pokazali, da so se antiresorpcijski učinki denosumaba, merjeni s pogostnostjo aktivacije in hitrostjo tvorbe kosti, ohranili skozi čas.

Klinična učinkovitost in varnost pri bolnikih z izgubljanjem kostnine, povezanim z odtegnitvijo androgenov

Učinkovitost in varnost denosumaba, uporabljenega enkrat na 6 mesecev v obdobju 3 let, so raziskovali pri moških s histološko potrjenim nemetastatskim rakom prostate, zdravljenih z ADT (1468 moških, starih od 48 do 97 let), ki so imeli večje tveganje zlomov (kar je bilo opredeljeno kot starost > 70 let ali starost < 70 let in T-vrednost mineralne kostne gostote v ledvenem delu hrbtenice, celotnem kolku ali stegneničnem vratu $< -1,0$ ali anamneza osteoporotičnega zloma). Vsi moški so vsakodnevno dobivali dodatke kalcija (vsaj 1000 mg) in vitamina D (vsaj 400 i.e.).

Zdravljenje z denosumabom je v 3 letih v primerjavi s placebom na vseh merjenih kliničnih mestih znatno povečalo mineralno kostno gostoto: v ledvenem delu hrbtenice za 7,9 %, v celotnem kolku za 5,7 %, v stegneničnem vratu za 4,9 %, v kolčnem trohantru za 6,9 %, v distalni 1/3 koželjnice za 6,9 % in v celotnem telesu za 4,7 % (vsi $p < 0,0001$). V prospektivno načrtovani eksploratorni analizi so ugotovili znatno povečanje mineralne kostne gostote v ledvenem delu hrbtenice, celotnem kolku, vratu stegenice in kolčnem trohantru 1 mesec po začetnem odmerku.

Pri zdravljenju z denosumabom se je izkazalo znatno relativno zmanjšanje novih zlomov vretenc: 85 % (1,6 % absolutno zmanjšanje tveganja) po 1 letu, 69 % (2,2 % absolutno zmanjšanje tveganja) po 2 letih in 62 % (2,4 % absolutno zmanjšanje tveganja) po 3 letih (vsi $p < 0,01$).

Klinična učinkovitost in varnost pri bolnicah z izgubljanjem kostnine, povezanim z adjuvantnim zdravljenjem z zaviralcem aromataze

Učinkovitost in varnost denosumaba danega enkrat na 6 mesecev v obdobju 2 let so raziskovali pri ženskah z nemetastatskim rakom dojke (252 žensk, starih od 35 do 84 let) in izhodiščno T-vrednostjo mineralne kostne gostote med $-1,0$ do $-2,5$ v ledvenem delu hrbtenice, celotnem kolku ali stegneničnem vratu. Vse ženske so vsakodnevno dobivale dodatke kalcija (vsaj 1000 mg) in vitamina D (vsaj 400 i.e.).

Primarna spremenljivka učinkovitosti je bil odstotek spremembe mineralne kostne gostote v ledvenem delu hrbtenice; učinkovitost glede zlomov ni bila ocenjena. Zdravljenje z denosumabom je po 2 letih v primerjavi s placebom na vseh merjenih kliničnih mestih znatno povečalo mineralno kostno gostoto: v ledvenem delu hrbtenice za 7,6 %, v celotnem kolku za 4,7 %, v stegneničnem vratu za 3,6 %, v kolčnem trohantru za 5,9 %, v distalni 1/3 koželjnice za 6,1 % in v celotnem telesu za 4,2 % (vsi $p < 0,0001$).

Zdravljenje izgubljanja kostne mase, povezanega s sistemskim glukokortikoidnim zdravljenjem

Učinkovitost in varnost denosumaba so proučevali pri 795 bolnikih (70 % žensk in 30 % moških), starih od 20 do 94 let, zdravljenih s 7,5 mg ali več peroralnega prednizona (ali ekvivalenta) dnevno.

Študija je vključevala dve subpopulaciji: bolnike, ki so zdravljenje s prednizonom ali njegovim ekvivalentom nadaljevali ($\geq 7,5$ mg prednizona ali ekvivalenta dnevno tri mesece ali več pred vključitvijo v študijo; $n = 505$), in bolnike, ki so glukokortikoidno zdravljenje začeli ($\geq 7,5$ mg prednizona ali ekvivalenta dnevno manj kot tri mesece pred vključitvijo v študijo; $n = 290$). Bolniki so bili randomizirani (1 : 1) na subkutano prejemanje 60 mg denosumaba enkrat na vsakih šest mesecev ali dveletno prejemanje 5 mg risedronata peroralno enkrat dnevno (aktivna kontrola). Bolniki so dnevno dobivali dodatke kalcija (vsaj 1000 mg) in vitamina D (vsaj 800 i.e.).

Vpliv na mineralno kostno gostoto (MKG)

V subpopulaciji, ki je glukokortikoidno zdravljenje nadaljevala, je dajanje denosumaba povzročilo večje povečanje MKG v ledvenem delu hrbtenice v primerjavi z risedronatom po 1 letu (denosumab 3,6 %, risedronat 2,0 %, $p < 0,001$) in po 2 letih (denosumab 4,5 %, risedronat 2,2 %, $p < 0,001$). V subpopulaciji, ki je glukokortikoidno zdravljenje začela, je dajanje denosumaba povzročilo večje povečanje MKG v ledvenem delu hrbtenice v primerjavi z risedronatom po 1 letu (denosumab 3,1 %, risedronat 0,8 %, $p < 0,001$) in po 2 letih (denosumab 4,6 %, risedronat 1,5 %, $p < 0,001$).

Poleg tega je denosumab pokazal značilno večje povečanje povprečnega odstotka MKG od izhodiščne vrednosti v primerjavi z risedronatom pri celotnem kolku, stegnjeničnem vratu in kolčnem trohantru.

Študija ni bila zasnovana tako, da bi pokazala razliko v zlomih. Po 1 letu je bila incidenca novih radioloških zlomov vretenc 2,7 % (denosumab) v primerjavi s 3,2 % (risedronat). Incidenca nevretenčnih zlomov je bila 4,3 % (denosumab) v primerjavi z 2,5 % (risedronat). Po 2 letih sta bili ustrezni števili 4,1 % v primerjavi s 5,8 % za nove radiološke zlome vretenc in 5,3 % v primerjavi s 3,8 % za nevretenčne zlome. Večina zlomov se je pojavila v subpopulaciji, ki je glukokortikoidno zdravljenje nadaljevala.

Pediatrična populacija

Študija faze III z enim krakom za oceno učinkovitosti, varnosti in farmakokinetike je bila izvedena pri otrocih z osteogenesis imperfecta, starih od 2 do 17 let, pri čemer jih je bilo 52,3 % moškega spola in 88,2 % belcev. Na začetku je skupaj 153 preiskovancev odmerek 1 mg/kg do največ 60 mg denosumaba prejelo subkutano (s.c.) vsakih 6 mesecev v časovnem razponu 36 mesecev. Šestdeset preiskovancev je prešlo na odmerjanje vsake 3 mesece.

Po 12 mesecih odmerjanja vsake 3 mesece je sprememba povprečja najmanjših kvadratov (LS) (standardna napaka, SE) Z-vrednosti MKG v ledvenem delu hrbtenice glede na izhodiščne vrednosti znašala 1,01 (0,12).

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri odmerjanju vsakih 6 mesecev, so bili artralgijska (45,8 %), bolečina v udih (37,9 %), bolečina v hrbtu (32,7 %) in hiperkalciurija (32,0 %). O hiperkalciemiji so poročali pri odmerjanju vsakih 6 mesecev (19 %) in odmerjanju vsake 3 mesece (36,7 %). O resnih neželenih učinkih hiperkalciemije (13,3 %) so poročali pri odmerjanju vsake 3 mesece.

V podaljšani študiji ($N = 75$) so poročali o resnih neželenih učinkih hiperkalciemije (18,5 %) pri odmerjanju vsake 3 mesece.

Študiji sta bili predčasno prekinjeni zaradi pojava življenjsko ogrožajočih dogodkov in hospitalizacij zaradi hiperkalciemije (glejte poglavje 4.2).

V eni multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji z vzporednimi skupinami, izvedeni pri 24 pediatričnih bolnikih z osteoporozo, povzročeno z glukokortikoidi, starih od 5 do 17 let, v kateri so ocenjevali spremembo Z-vrednosti MKG v ledvenem delu hrbtenice glede na izhodiščne vrednosti, varnost in učinkovitost nista bili potrjeni, zato se zdravilo denosumab ne sme uporabljati za to indikacijo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z denosumabom za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje izgubljanja kostnine, povezanega s terapevtsko ablacijo spolnih hormonov, in za podskupine pediatrične populacije, mlajše od 2 let, za zdravljenje osteoporoze (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po subkutanem dajanju odmerka 1,0 mg/kg, ki približno ustreza odobrenemu odmerku 60 mg, je bila izpostavljenost ocenjena na podlagi AUC 78 % tiste po intravenskem dajanju enakega odmerka. Pri dajanju subkutanega odmerka 60 mg je denosumab dosegel najvišjo koncentracijo v serumu (C_{max}) 6 µg/ml (razpon: 1-17 µg/ml) v 10 dneh (razpon: 2-28 dni).

Biotransformacija

Denosumab je naraven imunoglobulin in je tako sestavljen zgolj iz aminokislin in ogljikovih hidratov. Odstranjevanje z jetrnimi presnovnimi mehanizmi zato ni verjetno. Pričakovati je, da njegova presnova in odstranjevanje potekata po poteh očistka imunoglobulinov, ki vodijo v razgradnjo do majhnih peptidov in posameznih aminokislin.

Izločanje

Po doseženi C_{max} je koncentracija v serumu upadala z razpolovnim časom 26 dni (razpon: 6 – 52 dni) v obdobju 3 mesecev (razpon: 1,5 – 4,5 meseca). Šest mesecev po odmerku pri triinpetdesetih odstotkih (53 %) bolnikov niso zaznali merljive koncentracije denosumaba.

Po večkratnem subkutanem dajanju 60 mg vsakih 6 mesecev niso opazili kopičenja ali sprememb farmakokinetike denosumaba skozi čas. Nastajanje protiteles, ki se vežejo na denosumab, ni vplivalo na farmakokinetične lastnosti zdravila, ki so bile pri ženskah in moških podobne. Kaže, da starost (28 – 87 let), rasa in stanje bolezni (majhna kostna masa ali osteoporozo; rak na prostati ali dojki) pomembno ne vplivajo na farmakokinetiko denosumaba.

Opazili so povezanost med večjo telesno maso in manjšo izpostavljenostjo, ocenjeno z AUC in C_{max} . Vendar ta trend ne velja za klinično pomembnega: farmakodinamični učinki, ocenjeni z označevalci presnove kostnega tkiva in povečanja mineralne kostne gostote, so bili namreč primerljivi pri zelo različnih telesnih masah.

Linearnost/nelinearnost

Rezultati študij za določanje optimalnih odmerkov so pokazali nelinearno od odmerka odvisno farmakokinetiko denosumaba, z očistkom, ki je bil manjši pri višjih odmerkih oziroma koncentracijah zdravila, izpostavljenost zdravilu pri odmerjanju 60 mg ali več pa se je povečevala približno sorazmerno z višino odmerka.

Okvara ledvic

V študiji 55 bolnikov z različno stopnjo delovanja ledvic, vključno z bolniki na dializi na farmakokinetiko denosumaba stopnja okvare ledvic ni vplivala.

Okvara jeter

Specifičnih študij pri bolnikih z okvaro jeter ni bilo. Na splošno se monoklonska protitelesa ne odstranijo z jetrnimi presnovnimi mehanizmi. Ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na farmakokinetiko denosumaba.

Pediatrična populacija

Zdravilo Vysribli se ne sme uporabljati pri pediatrični populaciji (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

V študiji faze III pri pediatričnih bolnikih z osteogenesis imperfecta (N = 153) so največje koncentracije denosumaba v serumu opazili na 10. dan v vseh starostnih skupinah. Pri odmerjanju vsake 3 mesece in vsakih 6 mesecev so bile pri otrocih, starih od 11 do 17 let, opažene višje povprečne koncentracije denosumaba v serumu tik pred naslednjim odmerkom, medtem ko so bile pri otrocih, starih od 2 do 6 let, opažene najnižje povprečne koncentracije tik pred naslednjim odmerkom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Odmerki denosumaba, ki so povzročili od 100- do 150-krat večjo sistemsko izpostavljenost kot priporočeni odmerek za človeka, v študijah toksičnosti enkratnega in ponavljajočih se odmerkov pri opicah cynomolgus niso vplivali na kardiovaskularno fiziologijo ali na plodnost samcev in samic; prav tako niso povzročili specifičnih toksičnih učinkov na ciljnih organih.

Standardni testi za preučevanje genotoksičnega potenciala denosumaba niso bili opravljeni, ker takšni testi za to molekulo niso pomembni. Vendar glede na značilnosti denosumaba zanj ni verjetno, da bi bil genotoksičen.

Kancerogenega potenciala denosumaba v dolgoročnih študijah na živalih niso ocenili.

V predkliničnih študijah pri knockout miših brez RANK ali RANKL, so ugotovili motnjo razvoja bezgavk pri plodu. Prav tako so pri knockout miših brez RANK ali RANKL opazili odsotnost laktacije zaradi zavrtja dozorevanja mlečnih žlez (razvoj lobulo-alveolarnih žlez med brejostjo).

V študiji opic cynomolgus, ki so prejemale denosumab med obdobjem, ki ustreza prvemu trimesečju nosečnosti, tako, da je bila izpostavljenost glede na AUC 99-krat večja kot odmerek pri človeku (60 mg vsakih 6 mesecev), ni bilo znakov škodljivosti za mater ali plod. V tej študiji niso pregledali bezgavk pri plodih.

V drugi študiji opic cynomolgus, ki so med nosečnostjo prejemale denosumab v odmerku za doseg izpostavljenosti glede na AUC, ki je bila 119-krat večja kot pri odmerku za človeka (60 mg vsakih 6 mesecev), so ugotovili več mrtvorojenosti in večjo poporodno umrljivost, nenormalno rast kosti, ki je povzročila manjšo moč kosti, zmanjšano hematopoezo in neuravnano zob, odsotnost perifernih bezgavk in upočasnjeno neonatalno rast. Ravni odmerka brez ugotovljenih neželenih učinkov niso ugotovili. Med 6-mesečnim obdobjem po rojstvu so se kostne spremembe popravile in vpliva na izražanje zob ni bilo. Toda vpliv na bezgavke in neuravnano zob je ostal, pri eni živali pa so ugotovili minimalno do zmerno mineralizacijo v več tkivih (povezanost z zdravljenjem je negotova). Znakov škodljivosti za samice-matere pred porodom ni bilo; neželeni učinki za samice-matere so se v redkih primerih pojavili med porodom. Razvoj mlečnih žlez pri samicah-materah je bil normalen.

V predkliničnih študijah kakovosti kosti pri opicah, ki so dolgoročno dobivale denosumab, je bilo zmanjšanje kostne preнове povezano z večjo čvrstostjo kosti in njihovo normalno histologijo. Pri ovariektomiranih opicah, ki so dobivale denosumab, se je koncentracija kalcija prehodno zmanjšala, koncentracija paratiroidnega hormona pa prehodno zvečala.

Pri mišjih samcih z genskoinženirsko doseženim izražanjem huRANKL (t. i. knock-in miši), ki so jim povzročili transkortikalni zlom, je denosumab v primerjavi s primerjalnimi živalmi upočasnil odstranjevanje hrustanca in preoblikovanje kalusa, biomehanična čvrstost pa ni bila prizadeta.

Knockout miši (glejte poglavje 4.6) brez RANK oz. RANKL so imele manjšo telesno maso, upočasnjeno rast kosti in odsotnost izražanja zob. Pri novoscotenih podganah je bilo zavrtje RANKL (ki je cilj zdravljenja z denosumabom) z velikimi odmerki skupka osteoprotegerina, vezanega na Fc (OPG-Fc), povezano z zavrtjem rasti kosti in izražanja zob. Pri tem modelu so bile te spremembe po prenehanju odmerjanja zaviralcev RANKL delno reverzibilne. Pri adolescentnih primatih, ki so dobivali denosumab v odmerkih 27- in 150-kratne (odmerek 10 in 50 mg/kg) klinične izpostavljenosti, so ugotovili nenormalne rastne ploščice. Zdravljenje z denosumabom torej lahko prizadene rast kosti pri otrocih z odprtimi rastnimi ploščicami in lahko zavre

izraščanje zob.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

ledocet*

natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)*

sorbitol (E420)

polisorbat 20

voda za injekcije

*Acetatni pufer nastane z mešanjem očetne kisline z natrijevim hidroksidom

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Ko vzamete zdravilo Vysribli iz hladilnika, ga lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) do 30 dni v originalni ovojnini. Uporabiti ga morate v 30 dneh.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

En mililiter raztopine v napoljnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, izdelani iz stekla tipa I in opremljeni z nerjavno jekleno iglo številka 27, s ščitnikom igle.

Velikost pakiranja z eno napolnjeno injekcijsko brizgo v pretisnem omotu (napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom igle).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

- Raztopino je treba pred injiciranjem pregledati. Raztopine ne smete injicirati, če vsebuje delce, če je motna ali obarvana.
- Ne stresajte.
- Za preprečitev nelagodja na mestu dajanja je treba zagotoviti, da napolnjena injekcijska brizga pred injiciranjem doseže sobno temperaturo (do 25 °C), zdravilo pa je treba injicirati počasi.
- Injicirajte celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1993/001 – 1 predhodno napolnjena injekcija

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC(-I) BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC(-I), ODGOVOREN(-NI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC(-I) BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC(-I),
ODGOVOREN(-NI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca(-ev) biološke učinkovine

Intas Pharmaceuticals Limited
Plot No. 423 / P A
Gide Sarkhej Moraiya
382 213
Indija

Ime in naslov proizvajalca(-ev), odgovornega(-ih) za sproščanje serij

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
Ul. Lutomiarska 50, 95-200,
Pabianice, Poljska

Kymos S.L.
Parc Tecnològic del Vallès, Ronda de Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès, Barcelona, Španija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO
ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti uvedbo opozorilne kartice za bolnika v zvezi z osteonekrozo čeljustnice.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO

1. IME ZDRAVILA

Vysribli 60 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
denosumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 60 mg denosumaba (60 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Ledocet, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbat 20, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Ena napolnjena injekcijska brizga z avtomatskim ščitnikom igle.

Ena napolnjena injekcijska brizga.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za subkutano uporabo

Pomembno: Pred rokovanjem z napolnjeno injekcijsko brizgo preberite priloženo navodilo.

Ne stresajte.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1993/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vysribli

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Vysribli 60 mg injekcija
denosumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Intas

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

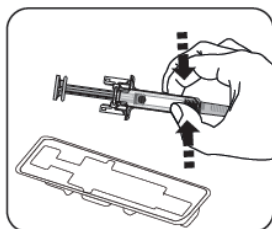
4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

s.c.

naslednji datum injiciranja



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vysribli 60 mg injekcija
denosumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

BESEDILO OZNAKE Z OPOMNIKOM (priložena v pretisnem omotu)

Vysribli 60 mg injekcija

denosumab
intas

__ / __ / __

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Vysribli 60 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi denosumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Zdravnik vam bo dal opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni pred in med zdravljenjem z zdravilom Vysribli.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vysribli in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Vysribli
3. Kako uporabljati zdravilo Vysribli
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vysribli
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vysribli in za kaj ga uporabljamo Kaj je zdravilo Vysribli in kako deluje

Zdravilo Vysribli vsebuje denosumab. Denosumab je beljakovina (monoklonsko protitelo), ki ovira delovanje neke druge beljakovine in tako zdravi izgubljanje kostne mase in osteoporozo. Zdravljenje z zdravilom Vysribli okrepi kosti in zmanjša verjetnost zlomov.

Kost je živo tkivo in se ves čas obnavlja. Estrogen pomaga ohranjati zdrave kosti. Po menopavzi se koncentracija estrogena zmanjša, kar lahko povzroči krhke kosti z manjšo kostno maso. To lahko vodi do bolezni, ki jo imenujemo osteoporozo. Osteoporozo se lahko pojavi tudi pri moških, in sicer iz številnih razlogov, med katerimi sta staranje in/ali nizka koncentracija moškega hormona testosterona. Pojavi se lahko tudi pri bolnikih, ki prejemajo glukokortikoide. Številni bolniki z osteoporozo nimajo simptomov, a jih kljub temu ogrožajo zlomi kosti, zlasti hrbtenice, kolkov in zapestij.

Izgubljanje kostne mase lahko povzroči tudi operacija ali zdravila, ki preprečijo nastajanje estrogena ali testosterona in se uporabljajo za zdravljenje raka na dojki ali raka na prostati. Kost postanejo šibkejša in se lažje zlomijo.

Kaj zdravimo z zdravilom Vysribli

Z zdravilom Vysribli zdravimo:

- osteoporozo pri ženskah po menopavzi (postmenopavzalno) in moških, ki imajo povečano tveganje zlomov (zlomljenih kosti), tako da se zmanjša tveganje za zlome hrbtenice, nehrbtenične zlome in zlome kolka,
- izgubljanje kostne mase, ki nastane zaradi manjše koncentracije hormonov (testosterona) kot posledica operacije ali zdravljenja z zdravili pri bolnikih z rakom na prostati,
- izgubljanje kostne mase, ki nastane zaradi dolgotrajnega glukokortikoidnega zdravljenja, pri

bolnikov, ki imajo povečano tveganje za zlome.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Vysribli

Ne uporabljajte zdravila Vysribli

- če imate nizko koncentracijo kalcija v krvi (hipokalcemijo).
- če ste alergični na denosumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Vysribli se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Med zdravljenjem z zdravilom Vysribli se lahko pojavi okužba kože s simptomi, kot je otekel, pordel predel kože, najpogosteje nastane na goleni, ki je vroč in občutljiv (celulitis) in ga lahko spremljajo znaki zvišane telesne temperature. Zdravniku morate takoj povedati, če se vam pojavi kateri koli od teh znakov.

Med zdravljenjem z zdravilom Vysribli morate jemati dodatke kalcija in vitamina D. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.

Med prejetjem zdravila Vysribli imate lahko nizko koncentracijo kalcija v krvi. Zdravniku morate takoj povedati, če opazite katerega koli od naslednjih znakov: spazme, trzanje ali krče v mišicah in/ali omrtvičenost ali mravljinčenje v prstih rok ali nog ali okrog ust in/ali napade krčev, zmedenost ali izgubite zavest.

V redkih primerih so poročali o hudem znižanju ravni kalcija v krvi, ki je privedlo do hospitalizacije in celo do življenjsko ogrožajočih reakcij. Pred vsakim odmerkom, pri bolnikih, ki so nagnjeni k hipokalcemiji, pa tudi v dveh tednih po prvem odmerku se zato preverja raven kalcija v krvi (s krvnim testom).

Zdravniku morate tudi povedati, če imate ali ste kdaj imeli resne težave z ledvicami, ledvično odpoved ali ste potrebovali dializo ali jemljete zdravila, imenovana glukokortikoidi (kot sta prednizolon ali deksametazon), ker se lahko poveča vaše tveganje za pojav nizke vrednosti kalcija v krvi, če ne jemljete dodatkov kalcija.

Težave z usti, zobmi ali čeljustnico

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Vysribli za osteoporozo, so redko (pojavi se pri največ 1 od 1000 bolnikov) poročali o neželenem učinku, ki ga imenujemo osteonekroza čeljustnice (odmiranje kosti v čeljusti). Tveganje za osteonekrozo čeljustnice se poveča pri bolnikih, ki se zdravijo dlje časa (pojavi se lahko pri največ 1 od 200 bolnikov, če so bili zdravljeni 10 let). Osteonekroza čeljustnice se lahko pojavi tudi po končanju zdravljenja. Pomembno si je prizadevati, da bi preprečili nastanek osteonekroze čeljustnice, ker gre za stanje, ki lahko boli in ga je težko zdraviti. Da boste zmanjšali tveganje za nastanek osteonekroze čeljustnice, upoštevajte naslednje previdnostne ukrepe:

Preden dobite zdravilo, morate zdravniku ali medicinski sestri (zdravstvenemu delavcu) povedati, če:

- imate kakšne težave v ustih ali z zobmi kot na primer slabo zdravje zob, bolezen dlesni ali predvideno izdrtje zob,
- niste deležni redne zobozdravstvene oskrbe ali dlje časa niste opravili zobozdravniškega pregleda,
- ste kadilec (to lahko poveča tveganje za zobozdravstvene težave),
- ste predhodno dobivali zdravilo iz skupine bisfosfonatov (uporabljajo se za zdravljenje ali preprečevanje kostnih bolezni),
- jemljete zdravila, ki jih imenujemo kortikosteroidi (kot sta prednizolon ali deksametazon),
- imate raka.

Zdravnik vam bo morda naročil, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vysribli opravite zobozdravniški pregled.

Med zdravljenjem morate vzdrževati dobro ustno higieno in opravljati redne zobozdravniške preglede. Če imate zobno protezo, morate preveriti, da se dobro prilega. Če pri vas trenutno poteka zdravljenje zob ali imate predviden kirurški poseg v ustni votlini (npr. izdrtje zob), obvestite zdravnika o zobnem zdravljenju, zobozdravniku pa povejte, da se zdravite z zdravilom Vysribli.

Takoj se posvetujte z zdravnikom in zobozdravnikom, če se vam pojavijo težave z usti ali zobmi, kot so majanje zob, bolečina ali oteklina, razjede, ki se ne celijo, ali izcedek, saj so to lahko znaki osteonekroze čeljustnice.

Neobičajni zlomi stegenice

Pri nekaterih bolnikih so se med zdravljenjem z zdravilom Vysribli pojavili neobičajni zlomi stegenice. Če se vam med zdravljenjem z zdravilom Vysribli pojavi nova ali neobičajna bolečina v kolku, dimljah ali stegnu, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Zdravila Vysribli se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Vysribli

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Posebej pomembno je, da zdravniku poveste, če se zdravite z drugim zdravilom, ki vsebuje denosumab.

Zdravila Vysribli ne smete jemati skupaj z drugim zdravilom, ki vsebuje denosumab.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Vysribli ni preizkušeno pri nosečnicah. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev. Če ste noseči, uporaba zdravila Vysribli ni priporočljiva. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Vysribli in vsaj še 5 mesecev po koncu zdravljenja s tem zdravilom uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom Vysribli ali manj kot 5 mesecev po koncu zdravljenja z zdravilom Vysribli, o tem obvestite zdravnika.

Ni znano, ali se zdravilo Vysribli izloča v materino mleko. Pomembno je, da zdravniku poveste, če dojite ali če nameravate dojiti. Na podlagi upoštevanja koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Vysribli za vas vam bo zdravnik pomagal pri odločitvi, ali prenehati z dojenjem ali prenehati z jemanjem zdravila Vysribli.

Če med zdravljenjem z zdravilom Vysribli dojite, o tem obvestite zdravnika. Preden vzamete katero koli zdravilo se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Vysribli nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Vysribli vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 46 mg sorbitola v enem ml raztopine.

Zdravilo Vysribli vsebuje polisorbata 20

To zdravilo vsebuje 0,1 mg polisorbata 20 v 1 ml napolnjene injekcijske brizgi. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Obvestite svojega zdravnika, če imate kakršno koli alergijo.

Zdravilo Vysribli vsebuje natrij

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 60 mg, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Vysribli

Priporočeni odmerek je ena napolnjena injekcijska brizga s 60 mg denosumaba, ki se vsakih 6 mesecev daje kot enkratna injekcija pod kožo (subkutano). Najprimernejši mesti za injiciranje sta zgornji del stegen in trebuh. Oseba, ki za vas skrbi, lahko uporabi tudi zunanjo stran vašega nadlakta. Glede datuma morebitnega naslednjega injiciranja se posvetujte z zdravnikom. Vsako pakiranje zdravila Vysribli vsebuje etiketo, ki jo je mogoče odstraniti s pretisnega ovoja in jo uporabiti za evidenco o datumu naslednjega injiciranja.

Med zdravljenjem z zdravilom Vysribli morate jemati dodatke kalcija in vitamin D. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.

Zdravnik lahko presodi, da je najbolje, če si zdravilo Vysribli injicirate sami oz. vam ga injicira oseba, ki za vas skrbi. Zdravnik ali drugo zdravstveno osebje bodo vam (ali osebi, ki za vas skrbi) pokazali, kako uporabljati zdravilo Vysribli. Za navodila o injiciranju zdravila Vysribli preberite poglavje na koncu tega navodila za uporabo.

Ne stresajte.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Vysribli

Če ste izpustili odmerek zdravila Vysribli, morate injekcijo dobiti čim prej. Nato morate injekcije dobivati na 6 mesecev od datuma zadnje injekcije.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Vysribli

Da vam bo zdravljenje čim bolj koristilo pri zmanjševanju tveganja za zlome, morate zdravilo Vysribli uporabljati toliko časa, kot vam predpiše zdravnik. Ne prenehajte z zdravljenjem, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Občasno se lahko pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Vysribli, pojavijo okužbe kože (predvsem celulitis). **Zdravniku morate nemudoma povedati**, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Vysribli pojavi kateri od naslednjih simptomov: otekel, pordel predel kože, najpogosteje nastane na goleni, ki je vroč in občutljiv in ga lahko spremljajo znaki povišane telesne temperature.

Redko se lahko bolnikom, ki prejemajo zdravilo Vysribli, pojavijo bolečine v ustih in/ali čeljusti, oteklost ali razjede v ustih ali na čeljusti, ki se ne celijo, izcedek, omrtvičenost ali občutek teže v čeljusti, ali majanje zob. To so lahko znaki poškodbe kosti v čeljusti (osteonekroze). Če se vam takšni znaki pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Vysribli ali po končanju zdravljenja to takoj povejte zdravniku in zobozdravniku.

Redko imajo lahko bolniki, ki prejemajo zdravilo Vysribli, nizko koncentracijo kalcija v krvi (hipokalcemija); zelo nizka raven kalcija v krvi lahko privede do hospitalizacije in je lahko celo

smrtno nevarna. Znaki vključujejo spazme, trzljaje ali krče v mišicah in/ali omlinost ali mravljinčenje v prstih rok ali nog ali okoli ust in/ali epileptične napade, zmedenost ali izguba zavesti. Če kaj od naštetega velja za vas, to **takoj povejte zdravniku**. Nizka koncentracija kalcija v krvi lahko povzroči tudi motnjo srčnega ritma, imenovano podaljšanje intervala QT, ki je vidna na elektrokardiogramu (EKG).

Redko se lahko pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Vysribli, pojavijo neobičajni zlomi stegenice. **Posvetujte se z zdravnikom**, če se vam med zdravljenjem pojavi nova ali neobičajna bolečina v kolku, dimljah ali stegnu. To je lahko zgođen znak možnega zloma stegenice.

Redko se lahko pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Vysribli, pojavijo alergijske reakcije. Simptomi vključujejo otekanje obraza, ustnic, jezika, grla ali drugih delov telesa, izpuščaj, srbenje ali koprivnico na koži, piskajoče dihanje ali oteženo dihanje. **Zdravniku povejte**, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Vysribli pojavi kateri koli od teh simptomov.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolečina v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki je včasih huda,
- bolečina v rokah ali nogah (bolečina v udih).

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- boleče uriniranje, pogosto uriniranje, kri v urinu, nezmožnost zadrževanja urina,
- okužba zgornjih dihal,
- bolečina, mravljinčenje ali omlinost, ki se širi navzdol po nogi (išias),
- zaprtost,
- nelagodje v trebuhu,
- izpuščaj,
- kožno obolenje s srbenjem, pordelostjo in/ali suhostjo (ekcem),
- izguba las in dlak (alopecija).

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zvišana telesna temperatura, bruhanje in bolečine ali nelagodje v trebuhu (divertikulitis),
- okužba ušesa,
- izpuščaj, ki se lahko pojavi na koži, ali razjede v ustih (lihenoidni izpuščaj povzročen z zdravilom).

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- alergijske reakcije, ki lahko poškodujejo krvne žile, večinoma v koži (npr. vijolične ali rjavkastordeče lise, koprivnica ali rane na koži (preobčutljivostni vaskulitis).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- V primeru pojava bolečine v ušesu, izcedka iz ušesa in/ali okužbe ušesa se posvetujte z zdravnikom. To so lahko znaki poškodbe kosti v ušesu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vysribli

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred injiciranjem lahko napolnjeno injekcijsko brizgo pustite zunaj hladilnika, da doseže sobno temperaturo (do 25 °C). Tako bo injiciranje manj neprijetno. Ko brizga enkrat doseže sobno temperaturo (do 25 °C), jo morate uporabiti v 30 dneh.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vysribli

- Učinkovina je denosumab. Ena 1 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 60 mg denosumaba (60 mg/ml).
- Druge sestavine zdravila so ledocet, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbitat 20 in voda za injekcije (glej 2. poglavje, Vysribli vsebuje sorbitol, Vysribli vsebuje polisorbitat 20 in Vysribli vsebuje natrij).

Izgled zdravila Vysribli in vsebina pakiranja

Zdravilo Vysribli je bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina za injiciranje, ki je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi, pripravljene za uporabo.

Eno pakiranje vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo s ščitnikom igle.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španija

Proizvajalec

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
Ul. Lutomiarska 50, 95-200,
Pabianice, Poljska

Kymos S.L.

Parc Tecnològic del Vallès, Ronda de Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès, Barcelona, Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

AT/BE/BG/CY/CZ/DK/EE/EL/FI/FR/HR/HU/IE/IS/IT/LT/LV/LU/MT/NL/NO/PL/PT/RO/SE/SI/SK

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

Tel: +34 93 301 7351

DE

Altamedics GmbH

Phone: +49 221 277 299 100

ES

Meiji Pharma Spain, S.A.

Tel: +34 91 887 09 80

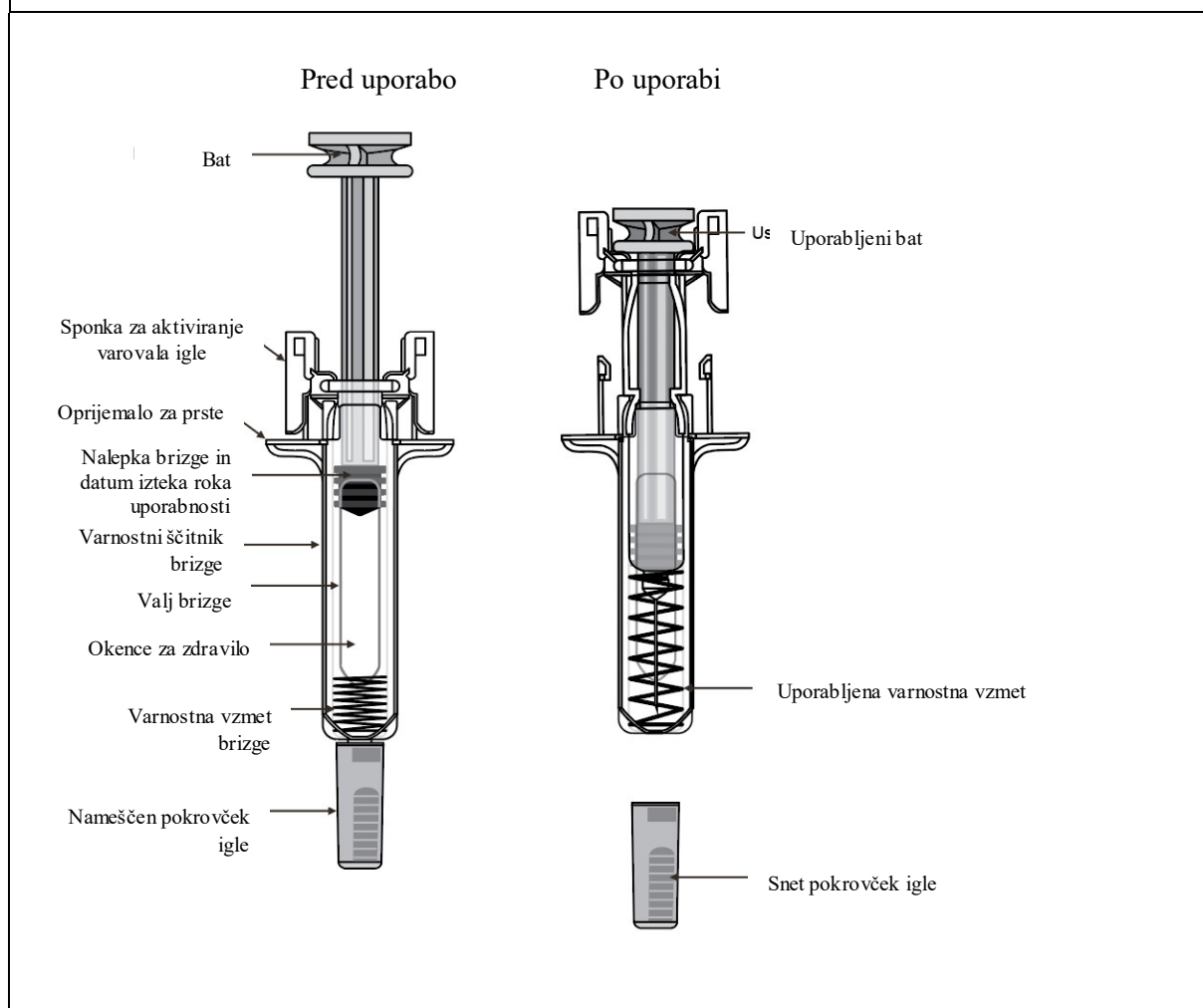
Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/YYYY}><{mesec YYYY}>.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<https://www.ema.europa.eu/>

Navodilo za uporabo



Pomembno

Pred uporabo napolnjene injekcije Vysribli s samodejnim ščitnikom igle preberite pomembne informacije:

- Pomembno je, da si ne poskušate sami vbrizgati injekcije, razen če vas je o tem podučil zdravnik ali zdravstveni delavec,
- Zdravilo Vysribli se daje v obliki injekcije v tkivo tik pod kožo (podkožna injekcija).
- X** Z napolnjene brizge **ne odstranite** sivega pokrovčka/zaščitne igle, dokler niste pripravljene na injiciranje.
- X** Napolnjene brizge **ne uporabljajte**, če je padla na trdo površino. Uporabite novo napolnjeno brizgo in pokličite svojega zdravnika ali zdravstvenega delavca.
- X** **Ne poskušajte** aktivirati napolnjene brizge pred injiciranjem.
- X** Pred uporabo se **ne dotikajte** sponk za aktiviranje varovala igle. Če se jih dotaknete, se lahko zaščita igle brizge aktivira pre zgodaj.
- X** **Ne poskušajte** odstraniti prozornega varnostnega ščitnika z napolnjene brizge.

Če imate kakršnakoli vprašanja, se obrnite na svojega zdravnika ali zdravstvenega delavca.

1. korak: Priprava

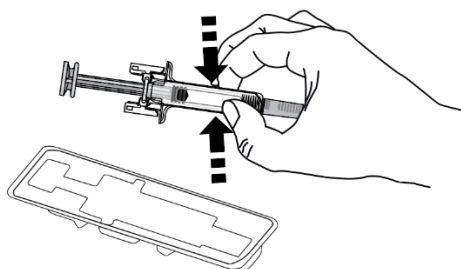
A Iz hladilnika vzemite škatlo z napolnjeno injekcijsko brizgo. Iz ovojnine odstranite pladenj z napolnjeno brizgo in pripravite opremo, potrebno za injiciranje: alkoholne zložence, kosem vate ali zložene gaze, obliž in vsebnik za ostre odpadke (ni priložen).

Da injiciranje ne bo neprijetno, pustite napolnjeno injekcijsko brizgo približno 30 minut pred injiciranjem na sobni temperaturi. Temeljito si umijte roke z vodo in milom.

Novo napolnjeno injekcijsko brizgo in ostalo opremo položite na čisto, dobro osvetljeno delovno površino.

- X** **Ne poskušajte** ogrevati brizge z viri toplote, kot sta vroča voda ali mikrovalovna pečica.
- X** Napolnjene injekcijske brizge **ne puščajte** izpostavljene neposredni sončni svetlobi.
- X** Napolnjene injekcijske brizge **ne stresajte**.
- **Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte nedosegljivo otrokom.**

B Odprite pladenj, tako da z njega odlepите pokrivno folijo. Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz pladnja tako, da jo primete za njen varnostni ščitnik.

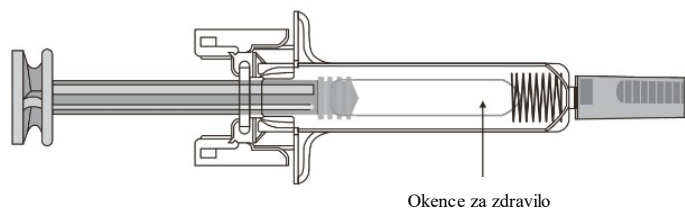


Primate tukaj

Zaradi varnosti:

- X** **Ne primite** brizge za bat.
- X** **Ne primite** brizge za siv pokrovček igle.

C Preglejte zdravilo in napolnjeno injekcijsko brizgo.



- X** Napolnjene injekcijske brizge **ne uporabite**, če:
- je zdravilo motno ali so v njem delci. Raztopina mora biti bistra do blede rumena,
 - se kateri koli del zdi počen ali zlomljen,
 - siv pokrovček igle manjka ali ni trdno nameščen,
 - je že pretekel zadnji dan meseca, navedenega v datumu izteka roka uporabnosti, ki je natisnjen na nalepki.
- V vsakem od teh primerov se posvetujte z zdravnikom ali zdravstvenim delavcem.

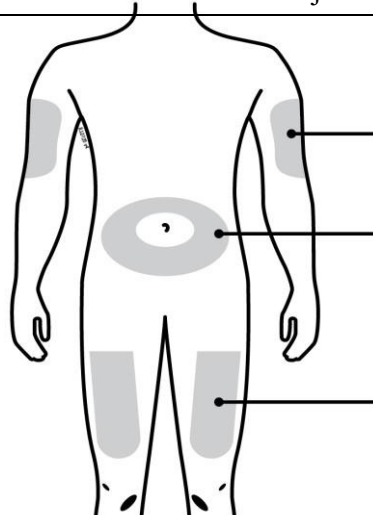
2. korak: Pripravite se

A Temeljito si umijte roke. Pripravite in očistite mesto za injiciranje.

nadlaket

trebuh

zgornji del stegna



Zdravilo lahko injicirate v:

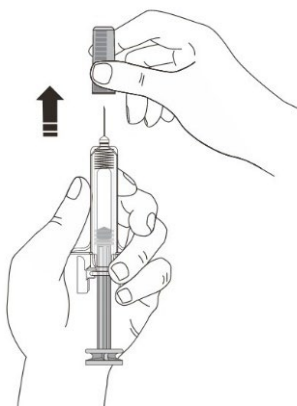
- zgornji del stegna,
- trebuh, razen v predelu 5 cm okrog popka,
- zunanji del nadlakti (le v primeru, če vam injekcijo da kdo drug).

Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem. Pustite, da se koža posuši.

X Mesta injiciranja se pred injiciranjem **ne dotikajte**.

! **Ne injicirajte** v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali trda. Izognite se injiciranju v predele, kjer so brazgotine ali strije.

B Previdno potegnite siv pokrovček igle naravnost z nje in proč od vašega telesa.



Ne zvijajte ali upogibajte pokrovčka igle.

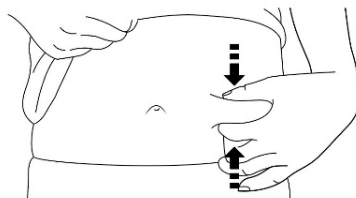
Napolnjene brizge **ne držite** za bat.

Pokrovček igle/zaščito odvrzite v vsebnik za ostre odpadke.

Ne dotikajte se igle in ne dovolite, da bi se le ta dotaknila katere koli površine.

Igle **ne uporabljajte** ponovno.

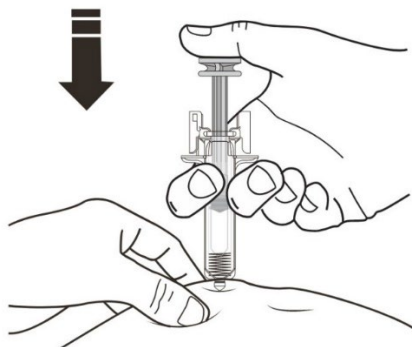
C Stisnite mesto injiciranja, da boste ustvarili čvrsto površino.



Pomembno je, da držite kožo med injiciranjem stisnjeno.

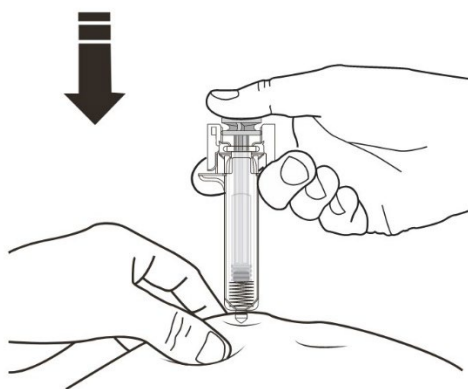
3. korak: Injiciranje

A Držite kožno gubo. ZABODITE iglo v kožo.



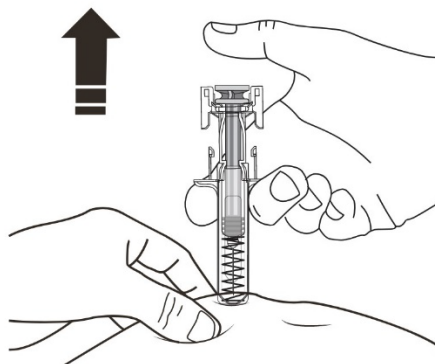
X Ne dotikajte se očiščenega predela kože.

B POTISKAJTE bat počasi in s stalnim pritiskom povsem do konca, dokler ne začutite ali zaslišite „tlesk“.



Pomembno je, da potisnete vse do „tleska“, saj le tako injicirate celotni odmerek.

C DVIGNITE palec. Potem brizgo ODMAKNITE s kože.

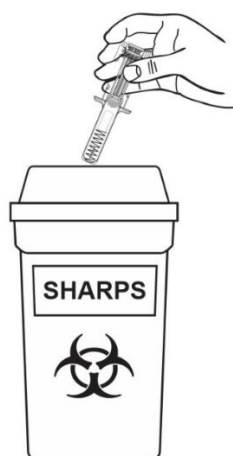


Ko boste bat sprostili, bo varnostni ščitnik injekcijske brizge varno pokril injekcijsko iglo.

X Sivega pokrovčka igle **ne nameščajte** nazaj na uporabljeno injekcijsko brizgo.

4. korak: **Zaključek**

A | Zavrzite uporabljeno injekcijsko brizgo in drugo opremo v vsebnik za ostre odpadke.



Zdravilo morate zavreči v skladu z lokalnimi predpisi. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Brizgo in vsebnik za ostre odpadke shranjujte nedosegljivo otrokom!

- Napolnjene injekcijske brizge **ne smete** uporabiti znova.
- Napoljenih injekcijskih brizg **ne smete** reciklirati ali jih zavreči med gospodinjske odpadke.

B | Preglejte mesto injiciranja.

Če opazite kri, na mesto injiciranja pritisnite s kosom vate ali zložencem gaze. Mesta injiciranja **ne drgnite**. Če je potrebno, namestite obliž.