

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Stoboclo 60 mg 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.

Excipienți cu efect cunoscut

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

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

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, denosumab 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 60 mg denosumab 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 denosumab 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 bifosfonații) nu a fost stabilită. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic pe baza beneficiilor și riscurilor potențiale ale denosumabului pentru fiecare pacient individual, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare (vezi pct. 4.4).

Vârstnici (vârsta ≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la 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 Rata filtrării glomerulare (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

Stoboclo 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 grave 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 o examinarea dentară cu măsuri de prevenție și o evaluare 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, inclusiv infecții cronice la nivelul urechii.

Fracturi femurale atipice

Fracturi femurale atipice s-au raportat la pacienții tratați cu denosumab (vezi pct. 4.8). Fracturile femurale atipice pot să însoțească traumatismele minore sau pot apărea fără traumatisme în regiunile subtrohanteriene și diafizare ale femurului. Aceste evenimente sunt caracterizate de semne radiologice specifice. Fracturile femurale atipice s-au raportat de asemenea și la pacienții cu anumite afecțiuni asociate (de exemplu deficiență de vitamina D, artrită reumatoidă, hipofosfatazemie) și după utilizarea anumitor medicamente (de exemplu bifosfonați, glucocorticoizi, inhibitori ai pompei de protoni). Aceste evenimente au apărut de asemenea în absența tratamentului antiresorptiv. Fracturi similare raportate în asocierea cu bifosfonații sunt adesea bilaterale; de aceea, femurul contralateral ar trebui examinat în cazul pacienților tratați cu denosumab și care au suferit o fractură la nivelul femurului. 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 dureri trebuie evaluați pentru o fractura femurală incompletă.

Tratament antiresorptiv pe termen lung

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

Tratament concomitent cu alte medicamente care conțin denosumab

Pacienții tratați cu denosumab 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

Denosumab 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.

Atenționări despre excipienți

Acest medicament conține 47 mg sorbitol în fiecare ml de soluție. Trebuie să se țină cont de efectul aditiv al produselor administrate concomitent care conțin sorbitol (sau fructoză) și de aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză).

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

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

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

Nu se recomandă utilizarea denosumab 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 în decurs de cel puțin 5 luni după tratamentul cu denosumab. Orice efecte ale medicamentului denosumab pot fi mai mari în cursul trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină, deoarece anticorpii monoclonali traversează placenta în mod liniar pe măsură ce sarcina progresează, cea mai mare cantitate fiind transferată în cursul celui de al treilea trimestru.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă denosumab se elimină în laptele uman. La șoarecii modificați genetic la care RANKL a fost inactivată prin eliminarea genei (un “șoarece inactivat”) studiile sugerează că absența RANKL (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). Decizia de a nu alăpta sau de a nu urma tratamentul cu denosumab trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru nou-născut/sugar și beneficiul tratamentului cu denosumab pentru mamă.

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

Denosumab nu are 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 Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente	Infecții ale căilor urinare Infecții ale căilor respiratorii superioare Diverticulită ¹ Celulită ¹ Infecții ale urechii
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare Rare	Hipersensibilitate la medicament ¹ Reacție anafilactică ¹
Tulburări metabolice și de nutriție	Rare	Hipocalcemie ¹
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Sciatică
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Frecvente	Constipație Disconfort abdominal
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Foarte rare	Erupție cutanată tranzitorie Eczemă Alopecie Erupții lichenoide induse de medicament ¹ Vasculită de hipersensibilitate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente Foarte frecvente Rare Rare Cu frecvență necunoscută	Durere la nivelul extremităților Durere musculo-scheletică ¹ Osteonecroză maxilară ¹ Fracturi femurale atipice ¹ 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 4050) dintre paciente au prezentat scăderi ale concentrației serice de calciu (mai puțin de 1,88 mmol/l) după administrarea 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 parestezii 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 4041] față de denosumab [1,5%, 59 din 4050]); 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 4041) dintre femeile în postmenopauză cu osteoporoză care primesc placebo, comparativ cu 0,4% (16 din 4050) dintre femeile cărora li se administrează denosumab. Aceste cazuri au fost reprezentate predominant de celulită. 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 23148 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% (II 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, inclusiv 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 lichenoide induse de medicament

În perioada de după punere pe piață, au fost raportate de către pacienți erupții lichenoide 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

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. 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 a supradozajului în studiile clinice. Denosumab a fost administrat în studii clinice utilizând doze de până la 180 mg la fiecare 4 săptămâni (doze cumulative de până la 1080 mg pe durata a 6 luni) și nu s-au observat alte reacții adverse.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

Mecanism de 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 osteoclaștilor și pe suprafața osteoclaștilor. Prevenirea interacțiunii RANKL/RANK inhibă formarea, funcția și supraviețuirea osteoclaștilor, 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, atingând valoarea minimă a concentrației serice a markerului de resorbție osoasă C-telopeptidele de tip 1 (CTX) (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 de CTX de către denosumab au fost similare cu cele observate la pacienții cu inițierea tratamentului primar cu denosumab.

Imunogenitate

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

Eficacitatea clinică 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 (7808 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 1000 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 nr = 3906	Denosumab nr = 3902		
0-1 an	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42; 74)**
0-2 ani	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61; 79)**
0-3 ani	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59; 74)*

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

Efecte asupra fracturii de 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 (%) (Î 95%)	Reducere a riscului relativ (%) (Î 95%)
	Placebo nr = 3906	Denosumab nr = 3902		
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 ≤ 0,05, **p = 0,0106 (criteriul de evaluare secundar inclus în ajustarea multiplicității), ***p ≤ 0,0001

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

¹ Include fracturi vertebrale clinice și fracturi non-vertebrale.

² Exclue fracturile vertebrale, craniene, faciale, mandibulare, metacarpiene 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 ≤ -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 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 4550 de femei (2343 tratate cu denosumab și 2207 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 2626 subiecți (58% din femeile incluse în studiul de extensie i.e. 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 = 1278). Pacienții care nu au finalizat studiul, din orice motiv, au avut rate mai mari de fracturi sub tratament.

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

Eficacitatea clinică și siguranța la bărbați cu osteoporoză

Eficacitatea și siguranța medicamentului 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_e < 30 ml/min și 1,73 m² au fost excluși din studiu. Tuturor bărbaților li s-au administrat suplimente zilnice de calciu (cel puțin 1000 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 tratamentul anterior cu alendronat. În sub-studiul 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 anti-reabsorbție 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 (1468 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 1000 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 administrată o dată la fiecare 6 luni timp de 2 ani, au fost investigate la femei cu cancer de sân non-metastatic (252 de femei cu vârstă 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 1000 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 vârstă 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 risendronat oral 5 mg o dată pe zi (control activ) timp de 2 ani. Pacienții au primit suplimente zilnice de calciu (cel puțin 1000 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 risendronat la 1 an (denosumab 3,6%, risendronat 2,0%; $p < 0,001$) și 2 ani (denosumab 4,5%, risendronat 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 risendronat la 1 an (denosumab 3,1%, risendronat 0,8%; $p < 0,001$) și 2 ani (denosumab 4,6%, risendronat 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 risendronat 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% (risendronat). Incidența fracturii non vertebrale la pacienți a fost de 4,3% (denosumab) față de 2,5% (risendronat). 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 3 cu un singur braț, care a evaluat eficacitatea, siguranța și farmacocinetica, la copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta cu vârstă 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 şaizeci de subiecţi s-a trecut la administrarea dozelor la interval de 3 luni.

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

Cele mai frecvente evenimente adverse raportate în perioada de administrare a dozelor la interval de 6 luni au fost: artralgie (45,8%), dureri la nivelul extremităţilor (37,9%), dureri lombare (32,7%) şi 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 apariţiei unor evenimente care pun în pericol viaţa şi a spitalizărilor pentru hipercalcemie (vezi pct. 4.2).

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

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

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

S-a observat o 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.

Linearitate/non-linearitate

În studiile de stabilire a dozei, denosumab a prezentat o farmacocinetică non-liniară, dependentă de doză, cu un clearance mai scăzut la doze sau 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, inclusiv 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

Denosumab nu trebuie utilizat de către copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 5.1).

În cadrul unui studiu de fază 3 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 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 fetoși născuți morți și a mortalității postnatale; dezvoltare osoasă anormală care determină reducerea rezistenței osoase, hematopoieză redusă și aliniere dentară defectuoasă; absență 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 greutatei 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. Primatele 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*

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

Sorbitol (E420)

Polisorbat 20 (E432)

Apă pentru preparate injectabile

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

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

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

6.4 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

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

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

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 vizibile, 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.
- Instrucțiuni cuprinzătoare pentru prepararea și administrarea Stoboclo sunt incluse în ambalaj.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1905/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI 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. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

CELLTRION, Inc.
20, Academy-ro 51 beon-gil,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Republica Coreea

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

Nuvisan France S.A.R.L
2400 Route des Colles,
Biot, 06410
Franța

Midas Pharma GmbH
Rheinstrasse 49, West,
Ingelheim Am Rhein,
Rhineland-Palatinate, 55218
Germania

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să 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 acesteia 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. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU PROTECȚIE A ACULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Stoboclo 60 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
denosumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută cu protecție a acului.

60 mg/1 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

Important: citiți prospectul înainte de utilizarea seringii preumplute.

A nu se agita.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1905/001 1 seringă preumplută

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Stoboclo 60 mg

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

ETICHETA PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU PROTECȚIE A ACULUI

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

Stoboclo 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

60 mg/1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

CARD DE ATENȚIONARE (inclus în cutie)
--

Stoboclo 60 mg injecție
denosumab

s.c.

Următoarea injecție la interval de 6 luni:

Utilizați Stoboclo atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Stoboclo 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 Stoboclo.

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Stoboclo și pentru ce se utilizează

Ce este Stoboclo și cum acționează

Stoboclo conține denosumab, o proteină (anticorp monoclonal) care interferează cu acțiunea altei proteine, pentru a trata pierderea osoasă și osteoporoza. Tratamentul cu Stoboclo face oasele mai rezistente micșorând probabilitatea ca acestea să se fractureze.

Osul este un țesut viu și care se reînnoiește tot timpul. Estrogenul ajută la păstrarea sănătății osului. După menopauză, concentrația de estrogen scade, lucru care poate face ca oasele să devină subțiri și fragile. Acest lucru poate duce în cele din urmă la o afecțiune denumită osteoporoză. 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 osteoporoză nu au simptome, dar cu toate acestea ei au risc de fracturi osoase, mai ales la nivelul coloanei vertebrale, șoldurilor și încheieturilor mâinilor.

Intervențiile chirurgicale sau medicamentele care întrerup producerea de estrogen sau de testosteron, care sunt utilizate pentru tratamentul pacienților cu cancer de sân sau cu cancer de prostată, pot duce și ele la pierdere osoasă. Oasele devin mai fragile și se fracturează mai ușor.

Pentru ce se utilizează Stoboclo

Stoboclo se utilizează pentru tratamentul:

- osteoporozei 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.
- pierderii osoase care rezultă ca urmare a scăderii concentrației hormonale (a testosteronului) provocată de intervenția chirurgicală sau de tratamentul cu medicamente la pacienții cu cancer de prostată.
- pierderii osoase care rezultă ca urmare a tratamentului pe termen lung cu glucocorticoizi la pacienții cu risc crescut de fractură.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Stoboclo

Nu utilizați Stoboclo

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

Atenționări și precauții

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

În timpul tratamentului cu Stoboclo poate să vă apară o infecție la nivelul pielii cu simptome precum o zonă umflată și roșie pe piele, cel mai frecvent în partea inferioară a piciorului, care se simte caldă și sensibilă (celulită) și, eventual, 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 Stoboclo. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre acest lucru.

În timpul tratamentului cu Stoboclo 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 administrată pentru osteoporoză s-a raportat rar (poate afecta până la 1 persoană din 1000) o reacție adversă denumită osteonecroza de maxilar (ONM) (leziune osoasă la nivelul maxilarului). Riscul de ONM crește la pacienții tratați mult timp (poate afecta până la 1 persoană din 200 tratate timp de 10 ani). ONM poate să apară și după întreruperea tratamentului. Este important să încercați să preveniți apariția ONM care poate fi o afecțiune dureroasă care poate fi dificil de tratat. Pentru a reduce riscul de apariție a ONM, respectați 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, afecțiuni ale gingiilor sau o extracție dentară planificată.
- nu beneficiați de îngrijire dentară regulată sau dacă nu ați efectuat de mult un control stomatologic.
- sunteți fumător (deoarece aceasta poate crește riscul de apariție a problemelor dentare).
- ați fost tratat anterior cu bifosfonați (utilizați pentru a trata sau preveni afecțiunile osoase).
- utilizați medicamente denumite corticosteroizi (cum ar fi prednisolon sau dexametazonă).
- aveți cancer.

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

Trebuie să mențineți o bună igienă orală și să efectuați controale stomatologice de rutină în timpul tratamentului. Dacă purtați proteză dentară trebuie să vă asigurați că aceasta se fixează în mod corespunzător. Dacă urmați un tratament dentar sau dacă veți efectua o intervenție chirurgicală stomatologică (de exemplu extracții dentare), spuneți medicului dumneavoastră despre tratamentul dentar și dentistului că urmați tratament cu Stoboclo.

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 la nivelul osului coapsei (femurului)

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

Copii și adolescenți

Stoboclo nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Stoboclo 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 Stoboclo împreună cu alte medicamente care conțin denosumab.

Sarcina și alăptarea

Stoboclo nu a fost testat la femeile gravide. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, dacă credeți că este posibil să fiți gravidă sau dacă plănuți să rămâneți gravidă. Nu se recomandă utilizarea Stoboclo dacă sunteți gravidă. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului cu Stoboclo și timp de cel puțin 5 luni după oprirea tratamentului cu Stoboclo.

Dacă rămâneți gravidă pe durata tratamentului cu Stoboclo sau în perioada de cel puțin 5 luni după oprirea tratamentului cu Stoboclo, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Nu se știe dacă denosumab se elimină în laptele matern. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau plănuți să faceți acest lucru. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să

decideți dacă trebuie să nu mai alăptați sau dacă să întrerupeți administrarea Stoboclo, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul Stoboclo pentru mamă.

Dacă alăptați pe durata tratamentului cu Stoboclo, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Stoboclo conține sorbitol (E420)

Acest medicament conține 47 mg sorbitol în fiecare ml de soluție.

Stoboclo conține sodiu

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

Stoboclo conține polisorbitat 20 (E432)

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

3. Cum să utilizați Stoboclo

Doza recomandată este de o seringă preumplută de 60 mg, administrată o dată la fiecare 6 luni, sub forma unei injecții administrate sub piele (subcutanat). 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 a brațului. Vă rugăm să consultați medicul cu privire la data unei eventuale noi injecții. Fiecare ambalaj de Stoboclo conține un card de reamintire inclus în cutie și utilizat pentru a vă nota data următoarei injecții.

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

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

A nu se agita.

Dacă uitați să utilizați Stoboclo

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

Dacă încetați să utilizați Stoboclo

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

4. Reacții adverse posibile

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

Mai puțin frecvent, la pacienții cărora li se administrează Stoboclo pot să apară infecții ale pielii (predominant celulită). **Vă rugăm să spuneți imediat medicului** dumneavoastră dacă apar oricare dintre aceste simptome în timp ce sunteți în tratament cu Stoboclo: zonă umflată, roșie pe piele, cel mai frecvent în partea inferioară a piciorului, care se simte caldă și sensibilă, și, eventual, cu simptome de febră.

Rar, la pacienții cărora li se administrează Stoboclo poate să apară durere la nivelul gurii și/sau maxilarului, umflături sau absența vindecării unor răni la nivelul gurii sau maxilarului, supurații, senzație de amorțeală sau o senzație de greutate la nivelul maxilarului sau pierderea unui dinte. Acestea ar putea fi semne ale afectării osului maxilarului (osteonecroză). **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau stomatologului** dacă aveți astfel de simptome în timpul tratamentului cu Stoboclo sau după întreruperea acestuia.

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

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

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

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

- dureri osoase, articulare și/sau musculare care uneori sunt severe,
- dureri ale brațelor și picioarelor (dureri ale extremităților).

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

- dureri la urinare, urinare frecventă, sânge în urină, incapacitate de a reține urinarea,
- infecții ale căilor respiratorii superioare,
- durere, furnicături sau amorțeli care iradiază în jos pe picior (sciatică),
- constipație,

- disconfort abdominal,
- erupție trecătoare pe piele,
- afecțiune la nivelul pielii asociată cu mâncărime, roșeață 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 ale urechii,
- 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 10000 persoane):

- reacție alergică ce poate deteriora vasele de sânge, în special la nivelul pielii (de exemplu, puncte violete sau roșii-maronii, 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 la nivelul urechii, scurgere din ureche și/sau o infecție la nivelul urechii. Acestea ar putea fi semne ale unei leziuni 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 Stoboclo

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 următoarea 1 lună.

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 Stoboclo

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

Cum arată Stoboclo și conținutul ambalajului

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

Fiecare ambalaj conține o seringă preumplută cu protecție.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

Fabricanții

Nuvisan France S.A.R.L

2400 Route des Colles,

Biot, 06410

Franța

Fabricanții

Midas Pharma GmbH

Rheinstrasse 49, West,

Ingelheim Am Rhein,

Rhineland-Palatinate, 55218

Germania

Fabricanții

Kymos S.L.

Ronda de Can Fatjó, 7B

Parc Tecnològic del Vallès,

Cerdanyola del Vallès,

Barcelona, 08290

Spania

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Tél/Tel: + 32 1528 7418

BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė

Tel: +370 5 231 4658

България

EGIS Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 2 987 6040

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Tél/Tel: + 32 1528 7418

BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o

Tel: + 420 227 129 111

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.

Tel.: + 36 1 803 5555

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS

Tlf.: +45 3535 2989

contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd

Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH

Tel: +49 (0)30 346494150

infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.

Tel: + 31 20 888 7300

NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

contact_fi@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS

contact_no@celltrionhc.com

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.

Τηλ: +30 210 8009111 - 120

Österreich

Astro-Pharma GmbH

Tel: +43 1 97 99 860

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)

S.L.

Tel: +34 919 94 23 90

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 417 9200

France

Celltrion Healthcare France SAS

Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA

Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania

Tel: + 40 21 412 0017

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

enquiry_ie@celltrionhc.com

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

contact_fi@celltrionhc.com

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o

Tel: +421 2 3240 9422

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.

Tel: +39 0247927040

celltrionhealthcare_italy@legalmail.it**Suomi/Finland**

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Puh/Tel: +358 29 170 7755

contact_fi@celltrionhc.com**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

contact_se@celltrionhc.com**Latvija**

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība

Latvijā

Tel: +371 67613859

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

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

Instrucțiuni de utilizare:

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

Informații importante

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

Depozitarea Stoboclo

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

Pieșele componente ale seringii preumplute (a se vedea Figura A)

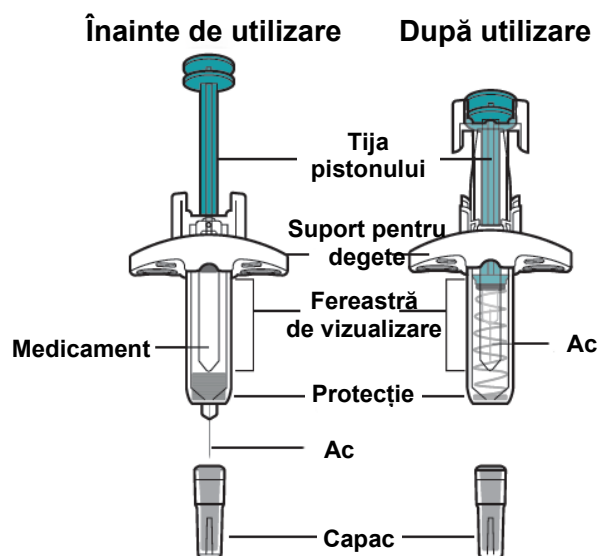
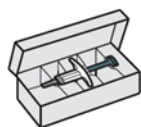


Figura A

Pregătirea pentru injecție



Cutie conținând
seringa preumplută



Tampon cu alcool



Tampon de vată
sau tifon



Bandaj adeziv



Container pentru
eliminarea
obiectelor ascuțite

1. Adunați materialele pentru injecție.

- 1a. Pregătiți o suprafață curată și plană, cum ar fi o masă sau un blat, într-o zonă bine luminată.
- 1b. Scoateți din frigider cutia care conține seringa preumplută.
- c. Asigurați-vă că aveți următoarele consumabile (a se vedea **Figura B**):

- Cutie conținând seringă preumplută

Nu sunt incluse în cutie:

- Tampon cu alcool
- Tampon de vată sau tifon
- Bandaj adeziv
- Container pentru eliminarea obiectelor ascuțite

Figura B

Pregătirea pentru injecție

2. Verificați data de expirare de pe cutie (a se vedea Figura C).

- **Nu** utilizați dacă data de expirare a trecut. Dacă data de expirare a trecut, returnați întreaga cutie la farmacie.
- Data de expirare tipărită se referă la ultima zi a lunii respective.

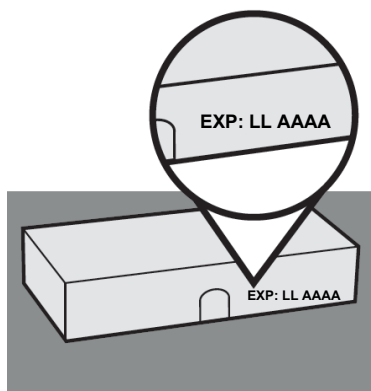


Figura C

3. Scoateți seringă preumplută din cutie.

3a. Deschideți cutia. Prinzând corpul seringii, ridicați seringă preumplută din cutie (a se vedea Figura D).

- **Nu** țineți de capul tijei pistonului, tija pistonului, protecție, aripi sau capacul acului.
- **Nu** trageți de tija pistonului, în orice moment.

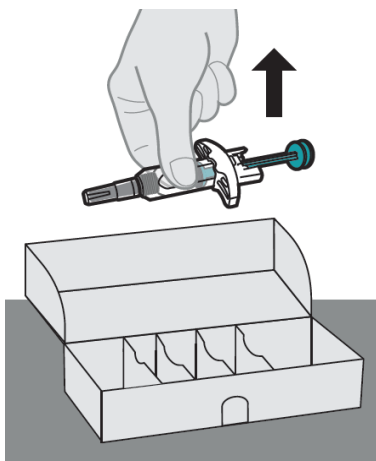


Figura D

4. Inspectați seringă preumplută.

4a. Uitați-vă la seringă preumplută și asigurați-vă că aveți medicamentul corect (Stoboclo).

4b. Uitați-vă la seringă preumplută și asigurați-vă că nu este crăpată sau deteriorată.

4c. Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute (a se vedea Figura E).

- **Nu** utilizați dacă capacul acului lipsește sau nu este bine fixat
- **Nu** utilizați dacă a trecut data de expirare.
- **Nu** agitați seringă preumplută.

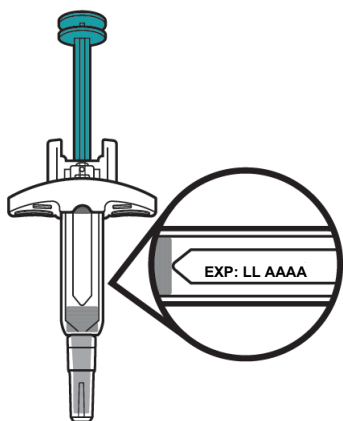


Figura E

Pregătirea pentru injecție

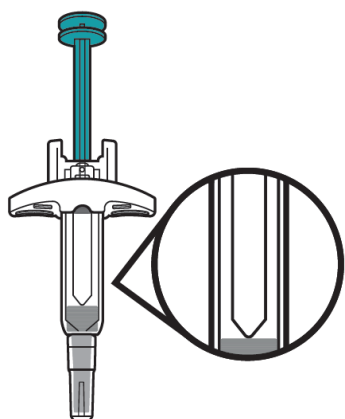


Figura F

5. Inspectați medicamentul.

5a. Uitați-vă la medicament și verificați dacă lichidul este limpede, incolor până la galben pal și nu conține particule sau flocoane vizibile (a se vedea **Figura F**).

- **Nu** utilizați seringă preumplută dacă lichidul este decolorat, tulbure sau are particule sau flocoane vizibile.
- Este posibil să vedeți bule de aer în lichid. Acest lucru este normal.



**30
minute**

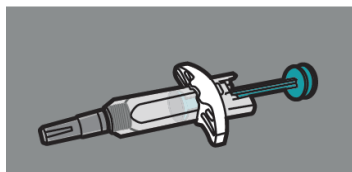


Figura F

6. Așteptați 30 de minute

6a. Lăsați seringă preumplută să stea în afara cutiei timp de 30 de minute la temperatura camerei (20 °C - 25 °C) pentru a-i permite să se încălzească (a se vedea **Figura G**).

- **Nu** încălziți seringă preumplută folosind surse de căldură, cum ar fi apă fierbinte sau un cuptor cu microunde.
- Dacă seringă nu ajunge la temperatura camerei, injecția ar putea fi incomfortabilă.

-  = **NUMAI** îngrijitor sau profesionist din domeniul sănătății
-  = **Autoinjectare sau îngrijitor**

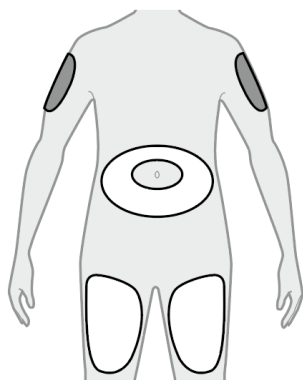


Figura H

7. Alegeți un loc de injectare adecvat (a se vedea **Figura H**).

7a. Puteți injecta în:

- partea superioară a coapselor.
- abdomen, cu excepția unei zone de 5 cm în jurul buricului (ombilicului).
- zona exterioară a părții superioare a brațelor (numai dacă sunteți îngrijitor sau HCP).
- **Nu** injectați în alunițe, cicatrici, vânătăi sau zone în care pielea este sensibilă, roșie, tare sau dacă există fisuri în piele.
- **Nu** injectați prin haine.

7b. Alegeți un loc de injectare diferit pentru fiecare injecție nouă, la cel puțin 2,5 cm distanță de zona utilizată pentru ultima injecție.

Pregătirea pentru injecție

8. Spălați-vă pe mâini.

8a. Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun și uscați-le bine (a se vedea **Figura I**).

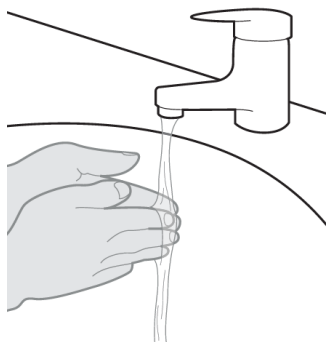


Figura I

9. Curățați locul de injectare.

9a. Curățați locul de injectare cu un tampon cu alcool folosind o mișcare circulară (a se vedea **Figura J**).

9b. Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare.

- **Nu** suflați sau nu atingeți din nou zona de injectare înainte de a face injecția.

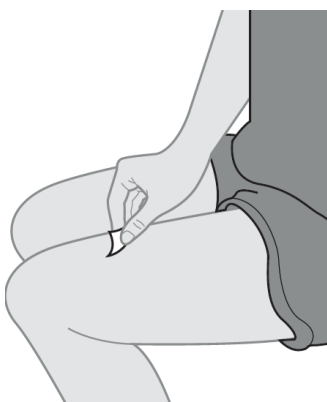


Figura J

Administrarea injecției

10. Scoateți capacul.

10a. Țineți corpul seringii preumplute cu o mână între degetul mare și arătător. Cu cealaltă mână, scoateți cu atenție capacul acului ținându-l drept (a se vedea **Figura K**).

- **Nu** țineți tija pistonului în timp ce scoateți capacul.
- Este posibil să observați o picătură de lichid la vârful acului. Acest lucru este normal.

10.b Aruncați imediat capacul într-un recipient pentru deșeuri ascuțite (a se vedea **Pasul 15** și **Figura K**).

- **Nu** utilizați seringă preumplută dacă aceasta cade fără capacul acului în poziție. Dacă se întâmplă acest lucru, utilizați o seringă preumplută nouă.
- Scoateți capacul acului numai atunci când sunteți gata de injectare.
- **Nu** puneți din nou capacul pe seringă preumplută.
- **Nu** atingeți acul. Acest lucru poate duce la o leziune prin înțepătură de ac.

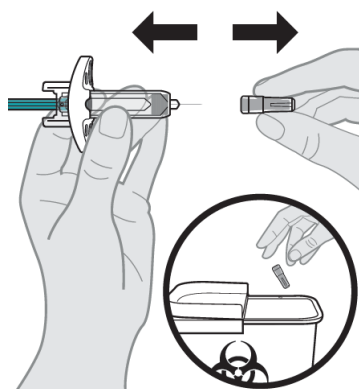


Figura K

11. Introduceți seringă preumplută în locul de injectare.

11a. Țineți corpul seringii preumplute într-o mână, între degetul mare și arătător.

11b. Folosiți cealaltă mână pentru a strânge ușor pielea curățată între degetul mare și degetul arătător. **Nu** o strângeți puternic.

Notă: Este important să țineți pielea ciupită atunci când introduceți acul pentru a vă asigura că injectați sub piele (în zona grasă), dar nu mai adânc (în mușchi).

11c. Cu o mișcare rapidă și „ca o săgeată”, introduceți acul complet în pliul de piele sub un unghi de 45 de grade (a se vedea **Figura L**).

- **Nu trageți înapoi tija pistonului în niciun moment.**

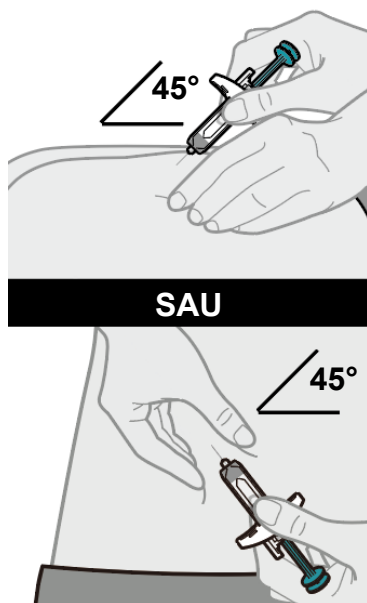


Figura L

12. Administrați injecția.

12a. După ce acul este introdus, eliberați pielea ciupită.

12b. Împingeți încet tija pistonului până la **capăt** până când se injectează întreaga doză de medicament, iar seringă este goală (a se vedea **Figura M**).

- **Nu** modificați poziția seringii preumplute după ce injecția a început.
- Dacă tija pistonului nu este apăsată complet, protecția de siguranță nu se va extinde pentru a acoperi acul atunci când acesta este scos.

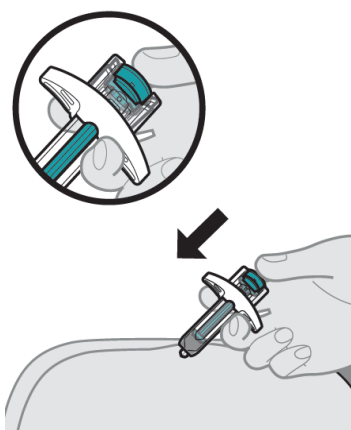


Figura M

13. Îndepărtați seringă preumplută de la locul de injectare.

13a. După ce seringă preumplută este goală, în timp ce acul este scos, îndepărtați încet acul prin ridicarea degetului mare de pe tija pistonului până când acul este complet acoperit de protecția de siguranță (a se vedea **Figura N**).

- Dacă acul nu este acoperit, procedați la eliminarea cu grijă a seringii (a se vedea **Pasul 15. Eliminarea Stoboclo**).
- **Nu** puneți la loc capacul acului pe seringile preumplute folosite.
- **Nu** reutilizați seringă preumplută.
- **Nu** frecați locul injecției.

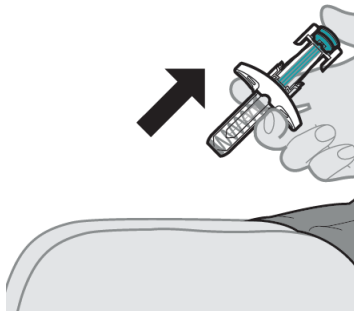


Figura N

După injectare

14. Îngrijirea locului de injectare.

14a. Dacă apare o sângerare, tratați locul injectării prin apăsare ușoară, nu prin frecare, cu un tampon de vată sau un tifon la locul injectării și aplicați un bandaj adeziv dacă este necesar.



Figura O

15. Eliminarea seringii preumplute.

15a. După utilizare, puneți imediat seringă preumplută într-un recipient pentru deșeuri ascuțite (a se vedea **Figura O**).

15b. **Nu** aruncați (eliminați) seringă preumplută la gunoiul menajer.

- Nu lăsați seringă și recipientul de eliminare a obiectelor ascuțite la vedere și îndemâna copiilor.
- Dacă nu dispuneți de un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, puteți utiliza un recipient de uz casnic care se poate închide și este rezistent la perforare.
- Pentru siguranța și sănătatea dumneavoastră și a celorlalți, acele și seringile folosite nu trebuie reutilizate niciodată. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.
- **Nu** aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.