ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Degevma 120 mg инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 120 mg денозумаб (denosumab) в 1,7 ml разтвор (70 mg/ml).

Денозумаб е човешко моноклонално антитяло IgG2, произведено в клетъчна линия от бозайник (клетки от яйчник на китайски хамстер) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощни вещества с известно действие
Всеки 1,7 ml разтвор съдържат 80 mg сорбитол (E420).
Всеки 1,7 ml разтвор съдържат 0,17 mg полисорбат 20.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор с pH между 4,9-5,5.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Предотвратяване на събития, свързани с костната система (патологична фрактура, облъчване на костта, гръбначномозъчна компресия или операция на костта) при възрастни пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите (вж. точка 5.1).

Лечение на възрастни и юноши със завършено скелетно развитие с гигантоклетъчен тумор на костта, който е неоперабилен или когато има вероятност хирургичната резекция да доведе до тежка заболеваемост.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Degevma трябва да се прилага под ръководството на медицински специалист.

Дозировка
Всички пациенти трябва да получават добавки с най-малко 500 mg калций и 400 IU витамин D дневно, освен ако е налице хиперкалциемия (вж. точка 4.4).

На пациентите, които се лекуват с Degevma, трябва да се предостави листовка за пациента и напомняща карта на пациента.

Предотвратяване на събития, свързани с костната система при възрастни с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите
Препоръчителната доза е 120 mg, приложена като еднократна подкожна инжекция в областта на бедрото, корема или мишницата, веднъж на всеки 4 седмици.

Гигантоклетъчен тумор на костта (ГКТК)
Препоръчителната доза Degevma е 120 mg, приложена като еднократна подкожна инжекция в областта на бедрото, корема или мишницата веднъж на всеки 4 седмици, с допълнителни дози от 120 mg на ден 8-ми и 15-ти от лечението през първия месец от терапията.

Пациентите в проучване фаза II, които са претърпели пълна резекция на гигантоклетъчен тумор на костта, са получили още 6 месеца лечение след операцията, съгласно протокола на проучването.

Пациентите с гигантоклетъчен тумор на костта трябва да бъдат оценявани редовно, за да се определи дали продължават да имат полза от лечението. При пациенти, чието заболяване се контролира от Degevma, ефектът от прекъсване или спиране на лечението не е оценен, но ограничените данни при тези пациенти не показват наличие на ребаунд ефект след прекратяване на лечението.

Бъбречно увреждане
Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 за препоръки относно проследяване на калциевите нива, 4.8 и 5.2).

Чернодробно увреждане
Безопасността и ефикасността на денозумаб не са изследвани при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст (възраст ≥ 65)
Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на денозумаб при педиатрични пациенти (възраст < 18 години) не са установени, освен при юноши със завършено скелетно развитие (на възраст 12-17 години) с гигантоклетъчен тумор на костта.

Не се препоръчва употребата на Degevma при педиатрични пациенти (възраст < 18 години), освен при юноши със завършено скелетно развитие (на възраст 12-17 години) с гигантоклетъчен тумор на костта (вж. точка 4.4).

Лечение на юноши със завършено скелетно развитие с гигантоклетъчен тумор на костта, който е неоперабилен или когато има вероятност хирургичната резекция да доведе до тежка заболеваемост: дозировката е същата като при възрастни.

При проучвания при животни, инхибирането на RANK/RANK лиганда (RANKL) е свързано с инхибиране на костния растеж и липса на пробив на зъби и тези промени са били частично обратими при прекратяване на инхибирането на RANKL (вж. точка 5.3).

Начин на приложение

За подкожно приложение.

Прилагането на 120 mg/1,7 ml флакон трябва да се извършва само от медицински специалист.

За указания относно употреба, работа и изхвърляне вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежка, нелекувана хипокалциемия (вж. точка 4.4).

Незараснали рани от стоматологична процедура или орална хирургия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Добавки с калций и витамин D

Всички пациенти трябва да получават добавки с калций и витамин D, освен ако е налице хиперкалциемия (вж. точка 4.2).

Хипокалциемия

Предшестващата хипокалциемия трябва да бъде коригирана преди започване на терапията с Degevma. Хипокалциемия може да възникне по всяко време в хода на лечението с Degevma. Проследяване на калциевите нива трябва да се извършва (i) преди началната доза на Degevma, (ii) в рамките на две седмици след началната доза, (iii) ако се появят предполагаеми симптоми на хипокалциемия (вж. точка 4.8 за симптоми). При пациенти с рискови фактори за хипокалциемия трябва да се обмисли допълнително проследяване на калциевите нива по време на лечението, или ако се налага друго въз основа на клиничното състояние на пациента.

Пациентите трябва да бъдат насърчавани да съобщават симптоми, показателни за хипокалциемия. Ако по време на приложението на Degevma се появи хипокалциемия, може да се наложи допълнително добавяне на калций и допълнително проследяване.

Съобщава се за тежка симптоматична хипокалциемия (включително летални случаи) при постмаркетинговата употреба (вж. точка 4.8), като повечето случаи са настъпили в първите седмици от началото на лечението, но може да се появят и по-късно.

Бъбречно увреждане

Пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), или които са на диализа, са с по-голям риск от развитие на хипокалциемия. Рискът от развитие на хипокалциемия и съпътстващо повишение на паратиреоидния хормон се увеличава с нарастване на степента на бъбречното увреждане. Редовното проследяване на калциевите нива е особено важно при тези пациенти.

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)

ОНЧ се съобщава често при пациенти, получаващи денозумаб (вж. точка 4.8).

Началото на лечението/нов курс на лечение трябва да се отложи при пациенти с незараснали открити лезии на меките тъкани в устата. Преди лечение с денозумаб се препоръчва стоматологичен преглед с профилактично зъболечение и индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

Следните рискови фактори трябва да се имат предвид при оценяване на риска за пациента от развитие на ОНЧ:

- активност на лекарствения продукт, който инхибира костната резорбция (по-висок риск при високоактивни съединения), начин на приложение (по-висок риск при парентерално приложение) и кумулативна доза на костно-резорбтивната терапия.
- рак, придружаващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекции), тютюнопушене.
- съпътстващи лечения: кортикостероиди, химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата, лъчетерапия на главата и шията.
- лоша устна хигиена, пародонтоза, лошо поставени протези, анамнеза за стоматологично заболяване, инвазивни стоматологични процедури (напр. екстракция на зъб).

По време на лечението с денозумаб всички пациенти трябва да бъдат насърчавани да поддържат добра устна хигиена, да се подлагат на рутинни стоматологични прегледи и незабавно да съобщават за всички симптоми от страна на устната кухина, като клатене на зъбите, болка или подуване, или незаздравяващи язви или секреция. По време на лечението, инвазивни стоматологични процедури трябва да се извършват само след внимателна преценка и трябва да се избягва извършването им в непосредствена близост с приложението на Degevma.

Планът за лечение на пациентите, които развиват ОНЧ, трябва да бъде изготвен в тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или лицево-челюстен хирург с опит в ОНЧ. Трябва да се обмисли временно прекъсване на лечението с Degevma, докато състоянието отшуми и допринасящите рискови фактори бъдат намалени, ако е възможно.

Остеонекроза на външния слухов проход

Има съобщения за остеонекроза на външния слухов проход при лечение с денозумаб. Възможните рискови фактори за остеонекроза на външния слухов проход включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори, като например инфекция или травма. Вероятността от развитие на остеонекроза на външния слухов проход трябва да се има предвид при пациенти, приемащи денозумаб, които развиват симптоми от страна на ухото, включително хронични инфекции на ухото.

Атипични фрактури на бедрената кост

Има съобщения за атипични фрактури на бедрената кост при пациенти, получаващи денозумаб (вж. точка 4.8). Атипичните фрактури на бедрената кост може да се появят при минимална травма или без травма в субтрохантерните и диафизните области на бедрената кост. Тези събития се характеризират със специфични рентгенологични находки. Атипични фрактури на бедрената кост се съобщават също при пациенти с определени съпътстващи състояния (напр. дефицит на витамин D, ревматоиден артрит, хипофосфатазия) и при употреба на някои лекарствени продукти (напр. бифосфонати, глюкокортикоиди, инхибитори на протонната помпа). Тези събития са настъпили без антирезорбтивна терапия. Подобни фрактури, съобщени във връзка с бифосфонати, често са билатерални; поради това при пациенти, лекувани с денозумаб, които са претърпели фрактура на тялото на бедрената кост, трябва да се изследва контралатералната бедрена кост. Трябва да се обмисли прекратяване на терапията с Degevma при пациенти, за които се подозира, че имат атипична фрактура на бедрената кост в очакване на оценката на пациента въз основа на индивидуално определеното съотношение полза/риск. По време на лечението с денозумаб, пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за нова или необичайна болка в бедрото, тазобедрената става или слабините. Пациенти с такива симптоми трябва да се изследват за непълна фрактура на бедрената кост.

Хиперкалциемия след прекратяване на лечението при пациенти с гигантоклетъчен тумор на костта и при пациенти с незавършен растеж на скелета.

Съобщава се за клинично значима хиперкалциемия, изискваща хоспитализация и усложнена от остра бъбречна недостатъчност, при пациенти с гигантоклетъчен тумор на костта, лекувани с денозумаб, седмици до месеци след прекратяване на лечението.

След прекратяване на лечението, наблюдавайте пациентите за признаци и симптоми на хиперкалциемия, обмислете периодична оценка на серумния калций и направете повторна оценка на нуждите на пациента от добавяне на калций и витамин D (вж. точка 4.8).

Degevma не се препоръчва при пациенти с незавършен растеж на скелета (вж. точка 4.2). Съобщава се за клинично значима хиперкалциемия и в тази група пациенти, седмици до месеци след прекратяване на лечението.

Други

Пациенти, лекувани с Degevma, не трябва да бъдат лекувани съпътстващо с други лекарствени продукти, съдържащи денозумаб (за показанието остеопороза).

Пациенти, лекувани с Degevma, не трябва да бъдат лекувани съпътстващо с бифосфонати.

Злокачественост при гигантоклетъчен тумор на костта или прогресия до метастазирало заболяване е рядко събитие и известен риск при пациенти с гигантоклетъчен тумор на костта. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за рентгенологични признаци на злокачественост, нови огнища на радиореактивност или остеолиза. Наличните клинични данни не показват повишен риск от злокачественост при пациенти с гигантоклетъчен тумор на костта, лекувани с денозумаб.

Предупреждения за помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа сорбитол. Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза).

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 120 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа 0,17 mg полисорбат 20 на доза 120 mg, които са еквивалентни на 0,1 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

В клинични изпитвания денозумаб е прилаган в комбинация със стандартно противораково лечение и при пациенти, които са получавали бифосфонати. Не са наблюдавани клинично значими промени в най-ниските серумни концентрации и във фармакодинамиката на денозумаб (коригиран спрямо креатинина уринен N-телопептид, uNTX/Cr) при съпътстваща химиотерапия и/или хормонална терапия, или при предшестваща експозиция на интравенозни бифосфонати.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на денозумаб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Degevma не се препоръчва за употреба при бременни жени и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Жените трябва да бъдат съветвани да не забременяват по време на и най-малко 5 месеца след лечението с Degevma. Ефектите на денозумаб е вероятно да са по-големи по време на втория и третия триместър на бременността, тъй като моноклоналните антитела преминават през плацентата по линеен модел с напредване на бременността, като най-голямо количество преминава през третия триместър.

Кърмене

Не е известно дали денозумаб се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Проучвания при „knockout мишки" показват, че липсата на RANKL по време на бременността може да повлияе върху съзряването на млечните жлези, водещо до нарушена лактация след раждане (вж. точка 5.3). Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лечението с Degevma, като се вземат предвид ползата от кърменето за новороденото/кърмачето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на денозумаб върху фертилитета при хора. Проучвания при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Degevma не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност е в съответствие с всички одобрени показания за Degevma.

Хипокалциемия се съобщава много често след приложение на денозумаб, предимно през първите 2 седмици. Хипокалциемията може да е тежка и симптоматична (вж. точка 4.8 – описание на избрани нежелани реакции). Намаляването на серумния калций обикновено се овладява по подходящ начин с помощта на добавки с калций и витамин D. Най-честата нежелана реакция на денозумаб е мускулно-скелетна болка. Случаи на остеонекроза на челюстта (вж. точки 4.4 и 4.8 – описание на избрани нежелани реакции) са наблюдавани често при пациенти, приемащи денозумаб.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Използвана е следната конвенция за класификация на нежеланите лекарствени реакции въз основа на честотата в четири клинични проучвания фаза III, две клинични проучвания фаза II и постмаркетингов опит (вж. таблица 1): много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата и системо-органния клас, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции, съобщени при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите, множествен миелом или с гигантоклетъчен тумор на костта

Системо-органен клас по MedDRA	**Категория честота**	**Нежелани реакции**
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	Чести	Ново първично злокачествено заболяване[1]
Нарушения на имунната система	Редки	Лекарствена свръхчувствителност[1]
	Редки	Анафилактична реакция[1]
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Хипокалциемия[1, 2]
	Чести	Хипофосфатемия
	Нечести	Хиперкалциемия след прекратяване на лечението при пациенти с гигантоклетъчен тумор на костта[3]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария
	Чести	Екстракция на зъб
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Хиперхидроза
	Нечести	Лихеноидни лекарствени реакции[1]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка[1]
	Чести	Остеонекроза на челюстта[1]
	Нечести	Атипична фрактура на бедрената кост[1]
	С неизвестна честота	Остеонекроза на външния слухов проход[3,4]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Реакции на мястото на инжектиране[5]

[1] Вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”
[2] Вижте точка „Други специални популации”
[3] Вижте точка 4.4
[4] Ефект на класа лекарства
[5] Включително болка на мястото на инжектиране.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипокалциемия
В клиничните изпитвания за предотвратяване на събития, свързани с костната система (ССК) е наблюдавана по-висока честота на хипокалциемия при пациенти, лекувани с денозумаб, в сравнение със золедронова киселина.

Най-високата честота на хипокалциемия е наблюдавана в клинично изпитване фаза III при пациенти с множествен миелом. Съобщава се за хипокалциемия при 16,9 % от пациентите, лекувани с денозумаб, и 12,4 % от пациентите, лекувани със золедронова киселина. Намаляване на нивата на серумния калций степен 3 се наблюдава при 1,4 % от пациентите, лекувани с денозумаб и 0,6 % от пациентите, лекувани със золедронова киселина. Намаляване на нивата на серумния калций степен 4 се наблюдава при 0,4 % от пациентите, лекувани с денозумаб и 0,1 % от пациентите, лекувани със золедронова киселина.

В три клинични изпитвания фаза III, контролирани с активно вещество при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите, хипокалциемия е съобщена при

9,6 % от пациентите, лекувани с денозумаб, и 5,0 % от пациентите, лекувани със золедронова киселина.

Намаляване на серумните нива на калций степен 3 са имали 2,5 % от пациентите, лекувани с денозумаб и 1,2 % от пациентите, лекувани със золедронова киселина. Намаляване на серумните нива на калций степен 4 са имали 0,6 % от пациентите, лекувани с денозумаб и 0,2 % от пациентите, лекувани със золедронова киселина (вж. точка 4.4).

В две клинични изпитвания фаза II с едно рамо при пациенти с гигантоклетъчен тумор на костта, хипокалациемия е съобщена при 5,7 % от пациентите. Нито едно от нежеланите събития не се счита за сериозно.

Съобщава се за тежка симптоматична хипокалциемия (включително летални случаи) при постмаркетинговата употреба, като повечето случаи са настъпили в първите седмици от началото на лечението. Примери за клинични прояви на тежка симптоматична хипокалциемия включват удължаване на QT-интервала, тетания, гърчове и нарушено психично състояние (включително кома) (вж. точка 4.4). Симптомите на хипокалциемия в клиничните проучвания включват парестезии или мускулна схованост, потрепвания, спазми и мускулни крампи.

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)
В клиничните изпитвания, честотата на ОНЧ е била по-висока при по голяма продължителност на експозицията; ОНЧ е диагностицирана и след спиране на лечението с денозумаб, като по-голямата част от случаите са настъпили в рамките на 5 месеца след последната доза. Пациенти с предхождаща анамнеза за ОНЧ или остеомиелит на челюстта, активно заболяване на зъбите или челюстта, изискващо хирургична интервенция в устната кухина, незаздравяла рана след хирургична интервенция на зъбите/устната кухина, или всяка планирана инвазивна стоматологична процедура, са били изключени от клиничните изпитвания.

В клиничните изпитвания за предотвратяване на ССК е наблюдавана по-висока честота на ОНЧ при пациенти, лекувани с денозумаб, в сравнение със золедронова киселина. Най-високата честота на ОНЧ е наблюдавана в клинично изпитване фаза III при пациенти с множествен миелом. В двойносляпата фаза на лечение на това изпитване ОНЧ е потвърдена при 5,9 % от пациентите, лекувани с денозумаб (медиана на експозицията 19,4 месеца; граници 1-52) и при 3,2 % от пациентите, лекувани със золедронова киселина. При завършване на двойносляпата фаза на лечение на това изпитване, коригираната за пациентогодини честота на потвърдена ОНЧ в групата на денозумаб (медиана на експозицията 19,4 месеца; граници 1-52) е 2,0 за 100 пациентогодини по време на първата година от лечението, 5,0 през втората година и 4,5 след това. Медианата на времето до ОНЧ е 18,7 месеца (граници: 1-44).

При основните фази на лечение на три клинични изпитвания фаза III, контролирани с активно вещество при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите, ОНЧ е потвърдена при 1,8 % от пациентите, лекувани с денозумаб (медиана на експозицията 12,0 месеца; граници: 0,1-40,5) и 1,3 % от пациентите, лекувани със золедронова киселина. Клиничните характеристики на тези случаи са били еднакви между групите на лечение. Сред пациентите с потвърдена ОНЧ, повечето (81 % при двете групи на лечение) са имали анамнеза за екстракция на зъб, лоша устна хигиена и/или зъбни конструкции. Повечето от пациентите са получавали или са били получили химиотерапия.

Изпитванията при пациенти с рак на гърдата или простатата включват фаза на продължено лечение с денозумаб (медиана на обща експозиция 14,9 месеца; граници: 0,1-67,2). По време на фазата на продължено лечение, ОНЧ е потвърдена при 6,9 % от пациентите с рак на гърдата и рак на простатата.

Коригираната за пациентогодини обща честота на потвърдена ОНЧ е 1,1 за 100 пациентогодини през първата година на лечението, 3,7 през втората година и 4,6 след това. Медианата на времето до ОНЧ е 20,6 месеца (граници: 4-53).

Нерандомизирано, ретроспективно, обсервационно проучване при 2 877 пациенти с рак, лекувани с денозумаб или золедронова киселина, в Швеция, Дания и Норвегия показва, че 5-годишната честота от медицински потвърдена ОНЧ е 5,7 % (95 % CI: 4,4; 7,3; медиана на времето на проследяване 20 месеца [граници 0,2-60]) в кохорта пациенти, получаващи денозумаб, и 1,4 % (95 % CI: 0,8: 2,3; медиана на времето на проследяване 13 месеца [граници 0,1-60]) в отделна кохорта пациенти, получаващи золедронова киселина. Петгодишният дял на заболеваемостта от ОНЧ при пациентите, преминали от золедронова киселина на денозумаб, е 6,6 % (95 % CI: 4,2: 10,0; медиана на времето на проследяване 13 месеца [граници 0,2-60]).

В клинично изпитване фаза III при пациенти с неметастазирал рак на простатата (популация пациенти, за които Degevma не е показан), с по-продължителна експозиция на лечение до 7 години, коригираната честота за пациентогодини на потвърдена ОНЧ е 1,1 за 100 пациентогодини през първата година на лечение, 3,0 през втората година и 7,1 след това.

В дългосрочно, открито клинично изпитване фаза II при пациенти с гигантоклетъчен тумор на костта (проучване 6, вж. точка 5.1) ОНЧ е потвърдена при 6,8 % от пациентите, включително един юноша (медиана на броя на 34 дози; граници 4-116). При завършване на изпитването медианата на времето в изпитването, включително фазата на проследяване за безопасността, е 60,9 месеца (граници: 0-112,6). Коригираната честота за пациентогодини на потвърдена ОНЧ е общо 1,5 за 100 пациентогодини (0,2 за 100 пациентогодини през първата година на лечението, 1,5 през втората година, 1,8 през третата година, 2,1 през четвъртата година, 1,4 през петата година и 2,2 след това). Медианата на времето до ОНЧ е 41 месеца (граници: 11-96).

Проучване 7 е проведено с цел продължаване на проследяването на участници с гигантоклетъчен тумор на костта, които са лекувани в проучване 6, за допълнителни 5 или повече години. ОНЧ се съобщава при 6 пациенти (11,8 %) от 51 пациенти с експозиция, като медианата на общите дози денозумаб е 42. Три от тези случаи на ОНЧ са медицински потвърдени.

Свързани с лекарството реакции на свръхчувствителност
При постмаркетинговата употреба са съобщавани събития на свръхчувствителност, включително редки случаи на анафилактични реакции при пациенти, получаващи денозумаб.

Атипични фрактури на бедрената кост (АФБК)
В програмата от клинични изпитвания, като цяло, атипични фрактури на бедрената кост се съобщават нечесто при пациенти, лекувани с денозумаб, и рискът се увеличава при по-голяма продължителност на лечението. Събитията се появяват по време на лечението и до 9 месеца след прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

В програмата за клинични изпитвания при гигантоклетъчен тумор на костта (ГКТК) атипични фрактури на бедрената кост (АФБК) се съобщават често при пациенти, лекувани с денозумаб. В проучване 6 честотата на потвърдени АФБК е 0,95 % (5/526) при пациенти с ГКТК. В проучване за проследяване 7 честотата на потвърдени АФБК е 3,9 % (2/51) от пациентите с експозиция на денозумаб.

Мускулно-скелетна болка
При постмаркетинговата употреба има съобщения за мускулно-скелетна болка, включително тежки случаи, при пациенти, получаващи денозумаб. В клинични изпитвания, мускулноскелетна болка се съобщава много често и в двете групи на лечение – с денозумаб и золендронова киселина. Мускулно-скелетна болка, водеща до преустановяване на изпитваното лечение, се съобщава нечесто.

Ново първично злокачествено заболяване
При основните двойнослепи фази на лечение на четири клинични изпитвания фаза III, контролирани с активно вещество, при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите, ново първично злокачествено заболяване се съобщава при 54/3 691 (1,5 %) от пациентите, лекувани с денозумаб (медиана на експозицията 13,8 месеца; граници: 1,0-51,7), и

при 33/3 688 (0,9 %) от пациентите, лекувани със золедронова киселина (медиана на експозицията 12,9 месеца; граници: 1,0-50,8).

Кумулативната честота за една година е съответно 1,1 % за денозумаб и 0,6 % за золедронова киселина.

Не се наблюдава ясна, свързана с лечението тенденция при отделните онкологични заболявания или групите онкологични заболявания.

В проучване 6 при пациентите с гигантоклетъчен тумор на костта честотата на ново злокачествено заболяване, включително злокачествени заболявания, засягащи костта, и такива извън костта, е 3,8 % (20/526). В проучване за проследяване 7 честотата е 11,8 % (6/51) от пациентите с експозиция на денозумаб.

Лихеноидни лекарствени реакции
Съобщава се за лихеноидни лекарствени реакции (например реакции, подобни на лихен планус) при пациенти в постмаркетингови условия.

Педиатрична популация

Денозумаб е изследван в едно отворено изпитване, което включва 28 юноши със завършено скелетно развитие с гигантоклетъчен тумор на костта. Въз основа на тези ограничени данни, профилът на нежеланите реакции е сходен с този при възрастни.

Съобщава се за клинично значима хиперкалциемия след прекратяване на лечението при постмаркетинговата употреба при педиатрични пациенти (вж. точка 4.4).

Други специални популации

Бъбречно увреждане
В клинично изпитване при пациенти без напреднал рак с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) или които са на диализа, има по-голям риск от развитие на хипокалциемия, ако не се добавя калций. Рискът от развитие на хипокалциемия по време на лечение с денозумаб е по-голям с нарастване на степента на бъбречно увреждане. В клинично изпитване при пациенти без напреднал рак, 19 % от пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) и 63 % от пациентите, които са на диализа, са развили хипокалциемия въпреки добавянето на калций. Общата честота на клинично значима хипокалциемия е 9 %.

Наблюдавано е също и съпътстващо повишаване на паратиреоидния хормон при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или на диализа, които получават денозумаб. Проследяването на калциевите нива и достатъчният прием на калций и витамин D е особено важно при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране при клиничните проучвания. Денозумаб е прилаган при клинични проучвания в дози до 180 mg на всеки 4 седмици и 120 mg седмично за 3 седмици.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на костни заболявания – Други лекарства, повлияващи костната структура и минерализация, АТС код: M05BX04

Degevma е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

Механизъм на действие

RANKL съществува като трансмембранен или разтворим протеин. RANKL е крайно необходим за образуването, функционирането и преживяемостта на остеокластите, единственият вид клетки, отговорни за костната резорбция. Повишената активност на остеокластите, стимулирани от RANKL, е ключов медиатор за костната деструкция при метастатични костни заболявания и множествен миелом. Денозумаб е човешко моноклонално антитяло (IgG2), което прицелно се свързва с висок афинитет и специфичност с RANKL, като предотвратява появата на взаимодействието RANKL/RANK и води до намален брой остеокласти и намаление на тяхната функция, като по този начин намалява костната резорбция и костната деструкция, индуцирана от ракови заболявания.

Гигантоклетъчните тумори на костта се характеризират с неопластични стромални клетки, експресиращи RANK лиганд и подобни на остеокласти гигантски клетки, експресиращи RANK. При пациенти с гигантоклетъчен тумор на костта, денозумаб се свързва с RANK лиганда, като значително намалява или елиминира подобните на остеокласти гигантски клетки. В резултат на това, остеолизата намалява и пролиферативната туморна строма се замества с непролиферативна, диференцирана, плътна новообразувана кост.

Фармакодинамични ефекти

В клинични изпитвания фаза II при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите, подкожното (s.c.) приложение на денозумаб на всеки 4 седмици (Q4W) или 12 седмици води до бързо намаляване на маркерите за костна резорбция (uNTX/Cr, серумен CTx), с медиана на намаление от приблизително 80 % за uNTX/Cr, появяващо се в рамките на 1 седмица, независимо от предшестваща терапия с бифосфонати или от изходното ниво на uNTX/Cr. В клинични изпитвания фаза III при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите, медиана на намаление на uNTX/Cr от приблизително 80 % се е задържало през 49-те седмици на лечение с денозумаб (120 mg на всеки 4 седмици).

Имуногенност

По време на лечение с денозумаб могат да се развият анти-денозумаб антитела. Не е наблюдавана явна зависимост между развитието на антитела и фармакокинетиката, клиничния отговор или нежелано събитие.

Клинична ефикасност и безопасност при пациенти с костни метастази на солидни тумори

Ефикасността и безопасността на 120 mg денозумаб, прилаган s.c. на всеки 4 седмици или на 4 mg золедронова киселина (коригиране на дозата при намалена бъбречна функция), прилагана i.v. на всеки 4 седмици, са сравнявани в три рандомизирани, двойнослепи проучвания, контролирани с активно вещество при пациенти, които не са получавали i.v. бифосфонати, с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите: възрастни пациенти с рак на гърдата (проучване 1), други солидни тумори или множествен миелом (проучване 2) и рак на простатата, резистентен на кастрация (проучване 3). При тези проучвания, контролирани с активно вещество, безопасността е оценена при 5 931 пациенти. Пациенти с предшестваща

анамнеза за ОНЧ или остеомиелит на челюстта, активно заболяване на зъбите или челюстта, изискващо хирургична интервенция в устната кухина, неизлекувано заболяване след дентална/хирургична интервенция в устната кухина или каквато и да е планирана инвазивна дентална процедура, не са били подходящи за включване в тези проучвания. Първичните и вторичните крайни точки оценяват появата на едно или повече събития, свързани с костната система (ССК). При проучванията, показващи превъзходство на денозумаб спрямо золендронова киселина, на пациентите е предложено открито прилагане на денозумаб в предварително определена 2-годишна фаза на продължение на лечението. Събитие, свързано с костната система се определя като всяко едно от следните: патологична фрактура (прешленна или непрешленна), лъчетерапия на костта (включително употреба на радиоизотопи), операция на костта или гръбначно-мозъчна компресия.

Денозумаб намалява риска от появата на ССК и появата на многократни ССК (първични и последващи) при пациенти с костни метастази на солидни тумори (вж. таблица 2).

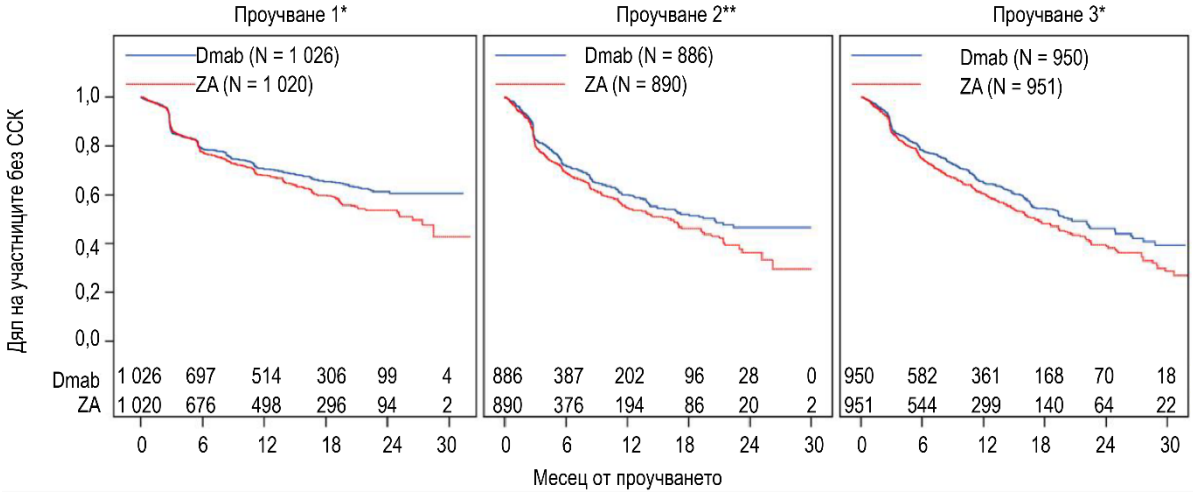
Таблица 2. Резултати за ефикасност при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите

	Проучване 1 рак на гърдата		**Проучване 2 други солидни тумори** or множествен миелом**		**Проучване 3 рак на простатата**		**Комбиниран авансирал рак**	
	дено-зумаб	золедро-нова киселина	дено-зумаб	золедро-нова киселина	дено-зумаб	золедро-нова киселина	дено-зумаб	золедро-нова киселина
N	1 026	1 020	886	890	950	951	2 862	2 861
Първо ССК								
Медиана на времето (месеци)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Разлика в медианата на времето (месеци)	NA		4,2		3,5		8,2	
HR (95 % CI) / RRR (%)	0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,84 (0,71; 0,98) / 16		0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
Не по-малка ефикасност/ Превъзходст-во р-стойност	< 0,0001† / 0,0101†		0,0007† / 0,0619†		0,0002† / 0,0085†		< 0,0001 / < 0,0001	
Дял на пациентите (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Първо и последващи ССК*								
Среден брой/пациент	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Съотношение на честотите (95 % CI) / RRR (%)	0,77 (0,66; 0,89) / 23		0,90 (0,77; 1,04) / 10		0,82 (0,71; 0,94) / 18		0,82 (0,75; 0,89) / 18	
Превъзходст-во р-стойност	0,0012†		0,1447†		0,0085†		< 0,0001	
SMR за година	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Първо ССК или НСМ								
Медиана на времето (месеци)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (95 % CI) / RRR (%)	0,82 (0,70; 0,95) / 18		0,83 (0,71; 0,97) / 17		0,83 (0,72; 0,96) / 17		0,83 (0,76; 0,90) / 17	

	Проучване 1 рак на гърдата		Проучване 2 други солидни тумори** или множествен миелом		Проучване 3 рак на простатата		Комбиниран авансирал рак	
	дено-зумаб	золедро-нова киселина	дено-зумаб	золедро-нова киселина	дено-зумаб	золедро-нова киселина	дено-зумаб	золедро-нова киселина
Превъзходст-во р-стойност	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Първа лъчетерапия на костта								
Медиана на времето (месеци)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
HR (95 % CI) / RRR (%)	0,74 (0,59; 0,94) / 26		0,78 (0,63; 0,97) / 22		0,78 (0,66; 0,94) / 22		0,77 (0,69; 0,87) / 23	
Превъзходст-во р-стойност	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NR = не достигнато; NA = неприложимо; HCM = хиперкалциемия в резултат на злокачествено заболяване; SMR = честота на скелетна заболеваемост; HR = Коефициент на риск; RRR = Относително намаление на риска; †Коригирани p-стойности са представени за проучвания 1, 2 и 3 (първо ССК и крайни точки за първо и последващи ССК); *Брой на всички събития, свързани с костите за периода; броени са само събития появили се ≥ 21 дни след предходните.
** Включително недребноклетъчен рак на белия дроб, рак на бъбрека, колоректален рак, дребноклетъчен рак на белия дроб, рак на пикочния мехур, рак на главата и шията, рак на ГИС/пикочо-половата система и други, изключвайки рак на гърдата и простатата.

Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier за времето до първото ССК по време на проучването



Dmab = Денозумаб 120 mg Q4W
ZA = Золедронова киселина 4 mg Q4W
N = Брой рандомизирани участници
* = Статистически значимо за превъзходство; ** = Статистически значимо за не по-малка ефикасност

Прогресия на заболяването и обща преживяемост с костни метастази на солидни тумори

Прогресията на заболяването е сходна между денозумаб и золедронова киселина при всичките три проучвания и при предварително определения анализ на комбинацията от трите проучвания.

В проучвания 1, 2 и 3, общата преживяемост е балансирана между денозумаб и золедронова киселина при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите: пациенти с рак на гърдата (коефициентът на риск и 95 % CI е 0,95 [0,81; 1,11]), пациенти с рак на простатата (коефициентът на риск и 95 % CI е 1,03 [0,91; 1,17]) и пациенти с други солидни тумори или множествен миелом (коефициентът на риск и 95 % CI е 0,95 [0,83; 1,08]).

Post hoc анализ в проучване 2 (пациенти с други солидни тумори или множествен миелом) изследва общата преживяемост за трите вида тумори, използвани за стратификация (недребноклетъчен рак на белия дроб, множествен миелом и други). Общата преживяемост е по-дълга за денозумаб при недребноклетъчен рак на белия дроб (коефициент на риск [95 % CI] от 0,79 [0,65; 0,95]; n = 702) и по-дълга за золедронова киселина при множествен миелом (коефициент на риск [95 % CI] от 2,26 [1,13; 4,50]; n = 180), сходна между денозумаб и золедронова киселина при другите видове тумори (коефициент на риск [95 % CI] от 1,08 [0,90; 1,30]; n = 894). Това проучване не е за контролиране на прогностичните фактори и антинеопластичните лечения. При комбиниран, предварително определен анализ от проучвания 1, 2 и 3, общата преживяемост е сходна между денозумаб и золедронова киселина (коефициент на риск и 95 % CI 0,99 [0,91; 1,07]).

Ефект върху болката

Времето до облекчаване на болката (т.е., ≥ 2 точки намаляване от изходното ниво на скора за най-силна болка по скалата на BPI-SF) е сходно между денозумаб и золедронова киселина при всяко проучване и в интегрираните анализи. В *post hoc* анализ на комбинирани набори от данни, медианата на времето до влошаване на болката (скор за най-силна болка > 4 точки) при пациенти с лека болка или без болка на изходно ниво е забавена за денозумаб в сравнение със золедронова киселина (198 спрямо 143 дни) (p = 0,0002).

Клинична ефикасност при пациенти с множествен миелом

Денозумаб е оценяван в международно, рандомизирано (1:1), двойносляпо, контролирано с активно вещество проучване, сравняващо денозумаб със золедронова киселина при пациенти с новодиагностициран множествен миелом, проучване 4.

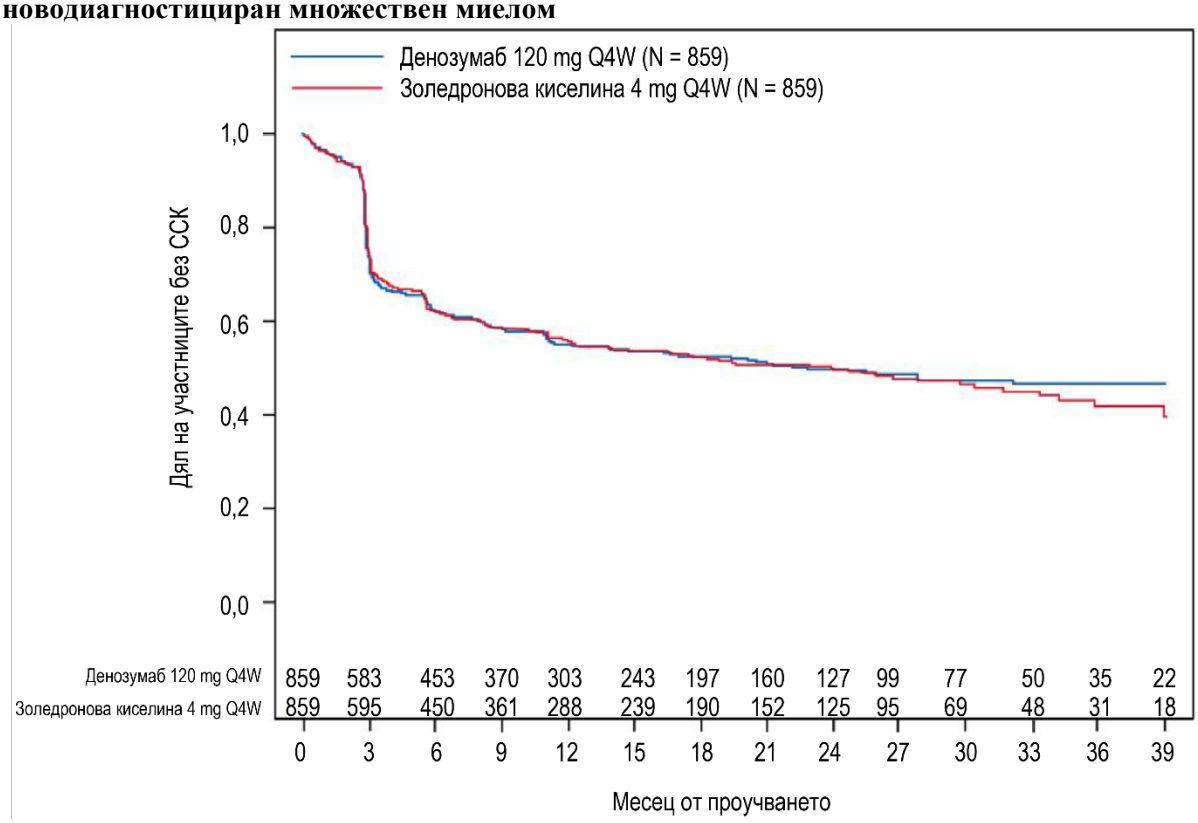
В това проучване, 1 718 пациенти с множествен миелом и с поне една костна лезия, са рандомизирани да получават 120 mg денозумаб подкожно на всеки 4 седмици (Q4W), или 4 mg золедронова киселина интравенозно (i.v.) на всеки 4 седмици (коригирана доза според бъбречната функция). Измерител на първичния резултат е доказване на не по-малка ефикасност по отношение на времето до първа поява в проучването на събитие, свързано с костната система (ССК), в сравнение със золедронова киселина. Измерителите на вторичните резултати включват превъзходство по отношение на времето до поява на първо ССК, превъзходство на времето до поява на първо и следващо ССК и обща преживяемост. Събитие, свързано с костната система се определя като всяко едно от следните: патологична фрактура (прешленна или непрешленна), лъчетерапия на костта (включително употреба на радиоизотопи), операция на костта или гръбначно-мозъчна компресия.

В двете групи на проучването 54,5 % от пациентите са планирани за автоложна трансплантация на периферни кръвни стволови клетки (PBSC), 95,8 % от пациентите са използвали/планирани да използват ново антимиеломно средство (новите терапии включват бортезомиб, леналидомид или талидомид) при първа линия на лечение, а 60,7 % от пациентите са имали предишно ССК. Броят на пациентите в двете групи на проучването с ISS стадий I, стадий II и стадий III при поставянето на диагнозата е съответно 32,4 %, 38,2 %, и 29,3 %.

Медианата на броя на приложените дози е 16 за денозумаб и 15 за золедронова киселина.

Резултатите за ефикасност от проучване 4 са представени на фигура 2 и таблица 3.

Фигура 2. Крива на Kaplan-Meier за времето до първо ССК при пациенти с новодиагностициран множествен миелом



N = брой рандомизирани участници

Таблица 3. Резултати за ефикасност на денозумаб в сравнение със золедронова киселина при пациенти с новодиагностициран множествен миелом

	Денозумаб (N = 859)	**Золедронова киселина (N = 859)**
Първо ССК		
Брой на пациентите, които са имали ССК (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Медиана на времето до ССК (месеци)	22,8 (14,7; NE)	23,98 (16,56; 33,31)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,98 (0,85; 1,14)	
Първо и следващо ССК		
Среден брой събития/пациент	0,66	0,66
Съотношение на честотите (95 % CI)	1,01 (0,89; 1,15)	
Честота на скелетна заболеваемост за година	0,61	0,62
Първо ССК или HCM		
Медиана на времето (месеци)	22,14 (14,26; NE)	21,32 (13,86; 29,7)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,98 (0,85; 1,12)	
Първа лъчетерапия на костта		
Коефициент на риск (95 % CI)	0,78 (0,53; 1,14)	
Обща преживяемост		
Коефициент на риск (95 % CI)	0,90 (0,70; 1,16)	

NE = не е оценимо

HCM = хиперкалциемия в резултат на злокачествено заболяване

Клинична ефикасност и безопасност при възрастни и юноши със завършено скелетно развитие с гигантоклетъчен тумор на костта

Безопасността и ефикасността на денозумаб е изследвана в две открити клинични изпитвания фаза II с едно рамо (проучвания 5 и 6), включващи 554 пациенти с гигантоклетъчен тумор на костта, който е неоперабилен или при който операцията би била свързана с тежка заболеваемост, и проспективно, многоцентрово, открито проучване фаза IV (проучване 7), предоставящо дългосрочно проследяване на безопасността при пациентите, които са завършили проучване 6. Пациентите получават 120 mg денозумаб подкожно всеки 4 седмици с натоварваща доза от 120 mg на ден 8 и 15. Пациентите, които са прекратили денозумаб, след това влизат във фазата на проследяване на безопасността за най-малко 60 месеца. Повторно лечение с денозумаб при проследяването на безопасността е позволено за пациентите, които първоначално показват отговор към денозумаб (напр. в случай на рецидивиращо заболяване).

Проучване 5 включва 37 възрастни пациенти с хистологично потвърден неоперабилен или рецидивиращ гигантоклетъчен тумор на костта. Измерителят на основния резултат на изпитването е честотата на отговор, дефиниран като поне 90 % елиминиране на гигантските клетки спрямо изходното ниво (или пълно елиминиране на гигантските клетки в случаите, когато гигантските клетки представляват < 5 % от туморните клетки) или липсата на прогресия на целевата лезия чрез рентгенографски измервания, когато няма налични хистопатологични изследвания. От 35-те пациенти, включени в анализа за ефикасност, 85,7 % (95 % CI: 69,7; 95,2) са имали терапевтичен отговор към лечението с денозумаб. Всичките 20 пациенти (100 %) с хистологични оценки отговарят на критериите за отговор. От останалите 15 пациенти, при 10 (67 %) рентгенографските измервания не показват прогресия на таргетната лезия.

Проучване 6 включва 535 възрастни или юноши със завършено скелетно развитие с гигантоклетъчен тумор на костта. От тези пациенти 28 са на възраст 12-17 години. Пациентите са разпределени в една от три кохорти: кохорта 1 включва пациенти с хирургично невъзстановимо заболяване (напр. сакрални, гръбначни или множествени лезии, включително белодробни метастази); кохорта 2 включва пациенти с хирургично възстановимо заболяване, чиято планирана операция се свързва с тежка заболеваемост (напр. резекция на става, ампутация на крайник или хемипелвектомия); кохорта 3 включва пациенти, участвали преди това в проучване 5 и преминали в това проучване. Основната цел е да се оцени профилът на безопасност на денозумаб при пациенти с гигантоклетъчен тумор на костта. Измерителите на вторичните резултати на проучването включват време до прогресия на заболяването (въз основа на оценка на изследователя) за кохорта 1 и дяла на пациентите без каквато и да било операция на месец 6 за кохорта 2.

В кохорта 1 при окончателния анализ при 28 от 260 лекувани пациенти (10,8 %) се наблюдава прогресия на заболяването. В кохорта 2, 219 от 238 (92,0 %; 95 % CI: 87,8 %; 95,1 %) пациенти с възможност за оценка, лекувани с денозумаб, не са подложени на операция до месец 6. От 239 пациенти в кохорта 2, с място на изходната целева лезия или място на лезия в проучването извън белите дробове или меките тъкани, при общо 82 участници (34,3 %) е избегната операция по време на проучването. Като цяло, резултатите за ефикасността при юноши със завършено скелетно развитие са сходни с наблюдаваните при възрастни.

В проучване 7 са включени 85 възрастни пациенти, които преди това са участвали и са завършили проучване 6. На пациентите е разрешено да получават лечение с денозумаб за ГКТК и всички пациенти са проследени за 5 години. Основната цел е да се оцени профилът на безопасност на денозумаб в дългосрочен план при пациенти с гигантоклетъчен тумор на костта.

Ефект върху болката

При окончателния анализ на кохорти 1 и 2комбинирани, клинично значимо намаляване на най-силната болка (т.е. ≥ 2 точки намаляване от изходното ниво) е съобщено при 30,8 % от пациентите с риск (т.е. тези, които имат скор за най-силна болка ≥ 2 на изходно ниво) в рамките

на 1 седмица от лечението и ≥ 50 % на седмица 5. Тези подобрения на болката са се запазили при всички следващи оценки.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ денозумаб, във всички подгрупи на педиатричната популация при предотвратяване на събития, свързани с костната система при пациенти с костни метастази и подгрупи на педиатричната популация на възраст под 12 години при лечение на гигантоклетъчен тумор на костта (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

В проучване 6, денозумаб е оценяван при подгрупа от 28 пациенти в юношеска възраст (на възраст 13-17 години) с гигантоклетъчен тумор на костта, които са достигнали скелетна зрялост, определена от наличието на най-малко 1 зряла дълга кост (напр. затворена епифизарна растежна плочка на раменната кост) и телесно тегло ≥ 45 kg. При един пациент в юношеска възраст с хирургично невъзстановимо заболяване (N = 14) се наблюдава рецидив на заболяването по време на първоначалното лечение. При тринадесет от 14-те пациенти с хирургично невъзстановимо заболяване, чиято планирана хирургична операция се свързва с тежка заболеваемост, не е направена операция до месец 6.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение бионаличността е 62 %.

Биотрансформация

Като естествен имуноглобулин, денозумаб съдържа само аминокиселини и въглехидрати и е малко вероятно да бъде елиминиран чрез чернодробен метаболизъм. Очаква се неговият метаболизъм и елиминиране да следват пътищата на клирънс на имуноглобулините, водещи до разграждане до малки пептиди и отделни аминокиселини.

Елиминиране

При пациенти с напреднал рак, които са получавали многократни дози от 120 mg на всеки 4 седмици се наблюдава приблизително 2-кратно увеличаване на серумните концентрации на денозумаб и стационарно състояние се достига за 6 месеца, което съответства на независима от времето фармакокинетика. При пациенти с множествен миелом, които са получавали 120 mg на всеки 4 седмици, медианата на най-ниските нива варира с по-малко от 8 % между 6-ия и 12-ия месец. При пациенти с гигантоклетъчен тумор на костта, които са получавали 120 mg на всеки 4 седмици с натоварваща доза на 8-ми и 15-ти ден, стационарни нива са достигнати в рамките на първия месец от лечението. Между 9-та и 49-та седмица, медианата на най-ниските нива варира с по-малко от 9 %. При пациенти, които са преустановили дозата от 120 mg на всеки 4 седмици, средният полуживот е 28 дни (граници 14 до 55 дни).

Популационен фармакокинетичен анализ не показва клинично значими промени в системната експозиция на денозумаб в стационарно състояние по отношение на възраст (18 до 87 години), раса/етнически произход (изследвани са чернокожи, с испански произход, азиатци и бели), пол или вид на солидния тумор, или пациенти с множествен миелом. Повишаването на телесното тегло е било свързано с намаляване на системната експозиция и обратно. Промените не са счетени за клинично значими, тъй като фармакодинамичните ефекти, базирани на маркерите за костна обмяна, са постоянни при широки граници на телесно тегло.

Линейност/нелинейност

Денозумаб показва нелинейна фармакокинетика при дози в широк дозов диапазон, но повишаване на експозицията, което е приблизително пропорционално на дозата, при дози от 60 mg (или 1 mg/kg) и по-високи. Нелинейността вероятно е в резултат на насищаем, таргетно-медииран път на елиминиране, който е от значение при ниски концентрации.

Бъбречно увреждане

При проучвания на денозумаб (60 mg, n = 55 и 120 mg, n = 32) при пациенти без напреднал рак, но с различна степен на бъбречна функция, включително и пациенти на диализа, степента на бъбречно увреждане не повлиява фармакокинетиката на денозумаб; така че не се изисква коригиране на дозата при бъбречно увреждане. Няма необходимост от мониториране на бъбречната функция при прилагане на Degevma.

Чернодробно увреждане

Не е провеждано специфично проучване при пациенти с чернодробно увреждане. Като цяло моноклоналните антитела не се елиминират посредством чернодробен метаболизъм. Не се очаква фармакокинетиката на денозумаб да бъде повлияна от чернодробно увреждане.

Старческа възраст

Не са наблюдавани разлики в безопасността и ефикасността между пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти. Контролирани клинични проучвания с денозумаб при пациенти на възраст над 65 години с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите, са показали сходна ефикасност и безопасност при по-възрастни и при по-млади пациенти. Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

При юноши със завършено скелетно развитие (на възраст 12-17 години) с гигантоклетъчен тумор на костта, получавали 120 mg всеки 4 седмици с натоварваща доза на дни 8 и 15, фармакокинетиката на денозумаб е сходна с тази, наблюдавана при възрастни пациенти с гигантоклетъчен тумор на костта.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Тъй като биологичната активност на денозумаб при животни е специфична за нечовекоподобни примати, за оценка на фармакодинамичните свойства на денозумаб при модели на гризачи се прави оценка на генно моделирани (knockout) мишки или се използват други биологични инхибитори на RANK/RANKL пътя, като OPG-Fc и RANK-Fc.

При миши модели на костни метастази на рак на гърдата при човека, положителен и отрицателен за естрогенен рецептор, рак на простатата и недребноклетъчен рак на белия дроб, OPG-Fc намалява остеолитичните, остеобластните и остеолитичните/остеобластните лезии, забавя формирането на de novo костни метастази и намалява растежа на костния тумор. Когато при тези модели OPG-Fc се комбинира с хормонална терапия (тамоксифен) или химиотерапия (доцетаксел), се наблюдава допълнително инхибиране на растежа на костния тумор съответно при рак на гърдата, простатата или белия дроб. При миши модел на индуциране на тумор на млечната жлеза RANK-Fc намалява хормон-индуцираната пролиферация в епителa на млечната жлеза и забавя образуването на тумор.

Стандартни тестове за изследване на генотоксичния потенциал на денозумаб не са провеждани, тъй като не са приложими при тази молекула. Поради своето естество е малко вероятно денозумаб да притежава някаква генотоксичност.

Канцерогенният потенциал на денозумаб не е оценяван в дългосрочни проучвания при животни.

В проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане при дългоопашати макаци, дозите на денозумаб, водещи от 2,7 до 15 пъти по-голяма системна експозиция, отколкото препоръчителната доза при хора, нямат ефект върху сърдечно-съдовата физиология, фертилитета при мъжките или женските, и не показват специфична токсичност за конкретни таргетни органи.

В проучване при дългоопашати макаци, на които е приложен денозумаб по време на периода, еквивалентен на първия триместър на бременност, дозите на денозумаб, водещи до 9 пъти по-голяма системна експозиция, отколкото препоръчителната доза при хора, не индуцират токсичност при майката или увреждане на фетуса по време на период, еквивалентен на първия триместър, въпреки че феталните лимфни възли не са изследвани.

В друго проучване при дългоопашати макаци, на които е приложен денозумаб по време на бременност при системна експозиция, 12 пъти по-висока от дозата при хора, е наблюдавано повишаване на мъртвите раждания и постналталната смъртност; нарушен костен растеж, водещ до намалена здравина на костите, понижена хематопоеза и неправилно подреждане на зъбите; липса на периферни лимфни възли и забавен неонатален растеж. Не е установено ниво, при което се наблюдават нежелани репродуктивни ефекти. 6 месеца след раждането, промените свързани с костите са показали обратно развитие и не е наблюдаван ефект върху поникването на зъбите. Ефектите върху лимфните възли и неправилното подреждане на зъбите обаче персистират и е наблюдавана минимална до умерена минерализация в много тъкани при едно животно (връзка с лечението не е установена). Няма данни за увреждане на майката преди раждането; нежелани ефекти при майката възникват нечесто по време на раждането. Развитието на майчината млечна жлеза е нормално.

При предклинични проучвания за качество на костите при маймуни на дългосрочно лечение с денозумаб, намаляването на костния обмен се свързва с повишаване на здравината на костите и с нормална костна хистология.

При мъжки мишки, генно моделирани да експресират huRANKL (knock-in мишки), които са били подложени на транскортикална фрактура, денозумаб забавя отстраняването на хрущяла и ремоделирането на калуса на мястото на фрактурата в сравнение с контролите, но биомеханичната здравина не е била засегната неблагоприятно.

При предклинични проучвания, knockout мишки без RANK или RANKL са имали липса на лактация поради подтискане на съзряването на млечната жлеза (лобуло-алвеоларното развитие на жлезата по време на бременността) и са показали нарушение в образуването на лимфни възли. Новородени RANK/RANKL knockout мишки са демонстрирали намалено телесно тегло, понижен костен растеж, изменение в растежните плочки и липса на пробив на зъби. Намален костен растеж, изменение в растежните плочки и липса на пробив на зъби са наблюдавани и при проучвания при новородени плъхове с приложени RANKL инхибитори и тези промени са били частично обратими, когато приложението на RANKL инхибитора е било преустановено. Ювенилни примати, на които е прилаган денозумаб 2,7 и 15 пъти над клиничната експозиция (10 и 50 mg/kg доза), имат нарушение в растежните плочки. Поради това, лечението с денозумаб може да наруши костния растеж при деца с отворени растежни плочки и може да потисне пробива на зъбите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат
Ледена оцетна киселина

Сорбитол (E420)
Полисорбат 20
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

След като се извади от хладилника, Degevma може да се съхранява на стайна температура (до 30 °C) до 32 дни в оригиналната опаковка, да не се поставя обратно в хладилника. Той трябва да се използва в рамките на този 32-дневен период.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).
Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1,7 ml разтвор във флакон за еднократна употреба (стъкло тип I) със запушалка (еластомер с флуорополимерно покритие) и обкатка (алуминий) с отчупващо се капаче.

Видове опаковки по един или три флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

- Картонената опаковка съдържа листовка с пълните указания за употреба и работа с продукта.
- Преди приложение, разтворът Degevma трябва да се провери визуално. Не инжектирайте разтвора, ако е мътен, с променен цвят или ако съдържа частици или чужди видими частици.
- Да не се разклаща.
- За да се избегне дискомфорт на мястото на инжектиране, оставете флакона да достигне стайна температура (до 30 °C) преди инжектиране и инжектирайте бавно.
- Трябва да се инжектира цялото съдържание на флакона.
- За прилагане на денозумаб се препоръчва игла 27G.
- Иглата не трябва да се въвежда повторно във флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TEVA GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1985/001
EU/1/25/1985/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 ноември 2025 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Teva Biotech GmbH
Dornierstrasse 10
89079 Ulm
Германия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Merckle GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:
- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

ПРУ трябва да осигури въвеждането на напомняща карта на пациента относно остеонекроза на челюстта.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Degevma 120 mg инжекционен разтвор
денозумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 120 mg денозумаб в 1,7 ml разтвор (70 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон за еднократна употреба
3 флакона за еднократна употреба

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TEVA GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1985/001 1 флакон за еднократна употреба
EU/1/25/1985/002 3 флакона за еднократна употреба

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Degevma 120 mg инжекция
денозумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1,7 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Degevma 120 mg инжекционен разтвор
денозумаб (denosumab)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Вашият лекар ще Ви даде напомняща карта на пациента, съдържаща важна информация във връзка с безопасността, с която трябва да се запознаете преди и по време на лечението Ви с Degevma.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Degevma и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Degevma
3. Как да използвате Degevma
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Degevma
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Degevma и за какво се използва

Degevma съдържа денозумаб, белтък (моноклонално антитяло), който действа с цел намаляване разрушаването на костите, причинено от рак, който се разпространява в костите (костни метастази) или от гигантоклетъчен тумор на костта.

Degevma се използва при възрастни пациенти с напреднал рак за предотвратяване на сериозни усложнения, причинени от костни метастази (напр. счупване, притискане на гръбначния мозък или необходимост от лъчетерапия или хирургично лечение).

Degevma се използва също за лечение на гигантоклетъчен тумор на костта, който не може да се лекува с операция или когато операцията не е най-добрия вариант, при възрастни и юноши, чиито кости са завършили своя растеж.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Degevma

Не използвайте Degevma
- ако сте алергични към денозумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Вашият лекар няма да Ви приложи Degevma, ако имате много ниско ниво на калций в кръвта, което не е било лекувано.

Вашият лекар няма да Ви приложи Degevma, ако имате незараснали рани от стоматологична процедура или операция в устната кухина.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Degevma.

Добавки с калций и витамин D
Вие трябва да приемате добавки с калций и витамин D, докато се лекувате с Degevma, освен ако нивото на калций в кръвта Ви е високо. Вашият лекар ще обсъди това с Вас. Ако нивото на калций в кръвта Ви е ниско, лекарят може да реши да Ви даде добавки с калций, преди да започнете лечение с Degevma.

Ниски нива на калций в кръвта
Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако имате спазми, потрепвания или крампи на мускулите, и/или изтръпване или мравучкане на пръстите на ръцете, краката или около устата и/или гърчове, обърканост или загуба на съзнание, докато се лекувате с Degevma. Може да имате ниски нива на калций в кръвта.

Бъбречно увреждане
Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали тежки бъбречни проблеми, бъбречна недостатъчност, или сте имали нужда от хемодиализа, които могат да увеличат риска от поява на ниски нива на калций, особено ако не получавате добавки с калций.

Проблеми с устата, зъбите или челюстта
Нежелана реакция, наречена остеонекроза на челюстта (костно увреждане на челюстта), се съобщава често (може да засегне до 1 на 10 души) при пациенти, получаващи инжекции денозумаб за свързани с рак заболявания. Остеонекроза на челюстта може да се появи и след спиране на лечението.

Важно е да се направи опит за предотвратяване развитието на остеонекроза на челюстта, тъй като това може да е болезнено състояние, което може да се окаже трудно за лечение. Има някои предпазни мерки, които трябва да предприемете, за да се намали рискът от развитие на остеонекроза на челюстта:

- Преди да започнете лечението трябва да кажете на Вашия лекар/медицинска сестра (медицински специалист), ако имате някакви проблеми с устата или зъбите. Вашият лекар ще отложи началото на лечението Ви, ако имате незараснали рани в устата от стоматологични процедури или операция в устната кухина. Вашият лекар може да препоръча стоматологичен преглед преди да започнете лечение с Degevma.
- Докато се лекувате, трябва да поддържате добра устна хигиена и да се подлагате на редовни стоматологични прегледи. Ако носите протези, трябва да сте сигурни, че те прилягат правилно.
- Ако сте подложени на стоматологично лечение или Ви предстои стоматологична процедура (напр. изваждане на зъб), трябва да кажете на Вашия лекар за Вашето стоматологично лечение и уведомете зъболекаря си, че се лекувате с Degevma.
- Свържете се с Вашия лекар и зъболекар незабавно, ако имате проблеми с устата или зъбите, например разклатени зъби, болка или оток, незаздравяващи язви или секреция, тъй като това може да са признаци на остеонекроза на челюстта.

При пациенти, подложени на химиотерапия и/или лъчетерапия, приемащи стероиди или антиангиогенни лекарства (използвани за лечение на рак), подложени на стоматологична процедура, които не получават редовни стоматологични прегледи, имат заболяване на венците или са пушачи, може да има по-висок риск от развитие на остеонекроза на челюстта.

Необичайни фрактури на бедрената кост
При някои хора могат да се появят необичайни фрактури на бедрената кост, докато се лекуват с Degevma. Свържете се с Вашия лекар, ако получите нова или необичайна болка в тазобедрената става, слабините или бедрото.

Високи нива на калций в кръвта след спиране на лечението с Degevma
Някои пациенти с гигантоклетъчен тумор на костта са развили високи нива на калций в кръвта седмици до месеци след спиране на лечението. Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци и симптоми на високи нива на калций, след като сте спрели да приемате Degevma.

Деца и юноши

Degevma не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години, с изключение на юноши с гигантоклетъчен тумор на костта, чиито кости са завършили своя растеж. Употребата на денозумаб при деца и юноши с други видове рак, който се разпространява в костите, не е проучена.

Други лекарства и Degevma

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта. От голямо значение е да кажете на Вашия лекар, ако се лекувате с:
- друго лекарство, съдържащо денозумаб;
- бифосфонат.

Вие не трябва да приемате Degevma едновременно с други лекарства, съдържащи денозумаб или бифосфонати.

Бременност и кърмене

Денозумаб не е изпитван при бременни жени. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна, мислите, че сте бременна или планирате бременност. Не се препоръчва употребата на Degevma, ако сте бременна. Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция, докато се лекуват с Degevma и за най-малко 5 месеца след спиране на лечението с Degevma.

Ако забременеете по време на лечение с Degevma или по-малко от 5 месеца след спиране на лечението с Degevma, моля, уведомете Вашия лекар.

Не е известно дали денозумаб се отделя в кърмата. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да преустановите кърменето, или да прекъснете приложението на Degevma, като вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от Degevma за майката.

Ако кърмите по време на лечение с Degevma, моля, уведомете Вашия лекар.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Degevma не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Degevma съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 80 mg сорбитол във всеки флакон.

Degevma съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 120 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Degevma съдържа полисорбат 20

Това лекарство съдържа 0,17 mg полисорбат 20 на доза 120 mg, които са еквивалентни на 0,1 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Degevma

Degevma трябва да се прилага под ръководството на медицински специалист.

Препоръчителната доза Degevma е 120 mg, приложена веднъж на всеки 4 седмици, като еднократна инжекция под кожата (подкожно). Degevma се инжектира в бедрото, корема или мишницата. Ако се лекувате за гигантоклетъчен тумор на костта, ще получите допълнителна доза 1 седмица и 2 седмици след първата доза.

Да не се разклаща.

Трябва също да приемате добавки с калций и витамин D, докато сте на лечение с Degevma, освен ако нямате повишено количество калций в кръвта. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако развиете някой от тези симптоми, докато сте на лечение с Degevma (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- спазми, потрепвания, крампи на мускулите, изтръпване или мравучкане на пръстите на ръцете, краката или около устата и/или гърчове, обърканост или загуба на съзнание. Това може да са признаци на ниски нива на калций в кръвта. Ниският калций в кръвта може да доведе до промяна в сърдечния ритъм, наречена удължаване на QT, което се вижда на електрокардиограма (ЕКГ).

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар и зъболекар, ако получите някои от тези симптоми, докато сте на лечение с Degevma или след спиране на лечението (може да засегнат до 1 на 10 души):

- трайна болка в устата и/или челюстта и/или оток, или незаздравяващи язви в устата или челюстта, секреция, скованост или чувство на тежест в челюстта, или разклащане на зъб може да са признаци на костно увреждане на челюстта (остеонекроза).

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- болка в костите, ставите и/или мускулите, която понякога е силна,
- задух,
- диария.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):
- ниски нива на фосфати в кръвта (хипофосфатемия),
- падане на зъб,
- обилно изпотяване,
- при пациенти с напреднало онкологично заболяване: развитие на друга форма на рак.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):
- високи нива на калций в кръвта (хиперкалциемия) след спиране на лечението при пациенти с гигантоклетъчен тумор на костта,
- нова или необичайна болка в тазобедрената става, слабините или бедрото (това може да е ранен признак на възможна фрактура на бедрената кост),
- обрив, който може да се появи по кожата, или язви в устата (лихеноидни лекарствени реакции),
- реакции на мястото на инжектиране, включително болка около мястото на прилагане на инжекцията.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):
- алергични реакции (напр. хрипове или затруднено дишане; подуване на лицето, устните, езика, гърлото или други части на тялото; обрив, сърбеж или уртикария по кожата (копривна треска)). В редки случаи алергичните реакции може да са тежки.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):
- Говорете с Вашия лекар, ако имате болка в ухото, секрет от ухото и/или инфекция на ухото. Това може да са признаци на увреждане на костите на ухото.

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Degevma

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка съответно след „EXP” и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).
Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Флаконът може да се остави извън хладилника за достигне стайна температура (до 30 °C) преди инжектиране. Това ще направи инжектирането по-малко неприятно. След като флаконът е оставен да достигне стайна температура (до 30 °C), той не трябва да се поставя обратно в хладилника и трябва да се използва в рамките на 32 дни.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Degevma

- Активно вещество: денозумаб. Всеки флакон съдържа 120 mg денозумаб в 1,7 ml разтвор (съответстващо на 70 mg/ml).
- Други съставки: натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 20 и вода за инжекции.

Как изглежда Degevma и какво съдържа опаковката

Degevma е инжекционен разтвор (инжекция).

Degevma е бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор.

Всяка опаковка съдържа един или три флакона за еднократна употреба.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

TEVA GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Германия

Производител

Merckle GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland
ratiopharm GmbH
Tel: +49 (0) 731 402 02

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta
TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

- Преди приложение, разтворът Degevma трябва да се провери визуално. Не инжектирайте разтвора, ако е мътен, с променен цвят или ако съдържа частици или чужди видими частици.
- Да не се разклаща.

- За да се избегне дискомфорт на мястото на инжектиране, оставете флакона да достигне стайна температура (до 30 °C) преди инжектиране и инжектирайте бавно.
- Трябва да се инжектира цялото съдържание на флакона.
- За прилагане на денозумаб се препоръчва игла 27G.
- Иглата не трябва да се въвежда повторно във флакона.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.