|  |
| --- |
| Tento dokument představuje schválené informace o přípravku Xgeva se změnami v textech, které byly provedeny od předchozí procedury s dopadem do informací o přípravku (EMEA/H/C/002173/IB/0086/G) a které jsou vyznačeny revizemi.  Další informace k tomuto léčivému přípravku naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva> |

**PŘÍLOHA I**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

XGEVA 120 mg injekční roztok

XGEVA 120 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

**2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna injekční lahvička obsahuje 120 mg denosumabu v 1,7 ml roztoku (70 mg/ml).

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 120 mg denosumabu v 1,0 ml roztoku (120 mg/ml).

Denosumab je lidská monoklonální protilátka IgG2, produkovaná savčí buněčnou linií (ovariální buňky čínského křečíka) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

1,7 ml roztoku obsahuje 78 mg sorbitolu (E 420).

1,0 ml roztoku obsahuje 37 mg sorbitolu (E 420) a 6,1 mg fenylalaninu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

**3. LÉKOVÁ FORMA**

XGEVA 120 mg injekční roztok

Injekční roztok (injekce).

XGEVA 120 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok, který může obsahovat stopové množství průsvitných až bílých bílkovinných částic.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

4.1 Terapeutické indikace

Prevence kostních příhod (*skeletal related events, SRE*) (patologické fraktury, míšní komprese, stavy vyžadující radiační léčbu kostí či kostní operaci) u dospělých s pokročilými malignitami postihujícími kosti (viz bod 5.1).

Léčba dospělých a dospívajících s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem, který je neresekabilní nebo kde chirurgická resekce povede pravděpodobně k závažné morbiditě.

4.2 Dávkování a způsob podání

Za podání přípravku XGEVA zodpovídá zdravotnický pracovník.

Dávkování

Všichni pacienti, kteří nemají hyperkalcemii, mají užívat alespoň 500 mg kalcia a 400 IU vitaminu D denně (viz bod 4.4).

Pacienti léčení přípravkem XGEVA mají dostat příbalovou informaci a informační kartu pacienta.

*Prevence kostních příhod u dospělých s pokročilými malignitami postihujícími kosti*

Doporučená dávka je 120 mg, podává se jednou za 4 týdny ve formě jednorázové subkutánní injekce do stehna, břicha nebo horní části paže.

*Velkobuněčný kostní nádor*

Doporučená dávka přípravku XGEVA je 120 mg podávaná formou jednorázové subkutánní injekce jednou za 4 týdny do stehna, břicha nebo horní části paže s další dávkou 120 mg 8. a 15. den léčby v prvním měsíci terapie.

Pacienti ve studii fáze II, kteří podstoupili úplnou resekci velkobuněčného kostního nádoru, byli podle protokolu studie léčeni ještě dalších 6 měsíců po chirurgickém zákroku.

Pacienty s velkobuněčnýcm kostním nádorem je třeba pravidelně vyšetřit, zda je pro ně léčba i dále přínosná. U pacientů, kde je onemocnění kontrolováno přípravkem XGEVA, nebyl hodnocen vliv přerušení nebo ukončení léčby, omezené údaje u těchto pacientů však nenaznačují, že by po ukončení léčby docházelo k rebound efektu.

*Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku přípravku upravovat (viz bod 4.4 pro doporučení ohledně sledování hladin vápníku, body 4.8 a 5.2).

*Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater nebyla bezpečnost a účinnost denosumabu studována (viz bod 5.2).

*Starší pacienti (≥ 65 let)*

U starších pacientů není třeba dávku přípravku upravovat (viz bod 5.2).

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku XGEVA u pediatrických pacientů (do 18 let věku) nebyla dosud stanovena s výjimkou dospívajících pacientů (ve věku 12–17 let) s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem.

Přípravek XGEVA se nedoporučuje podávat pediatrickým pacientům (do 18 let věku) s výjimkou dospívajících pacientů (ve věku 12–17 let) s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem (viz bod 4.4).

Léčba dospívajících s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem, který je neresekabilní nebo kde chirurgická resekce pravděpodobně povede k závažné morbiditě: dávkování je stejné jako u dospělých.

Inhibice RANK/RANK ligandu (RANKL) ve studiích na zvířatech je spojována s inhibicí růstu kostí a nedostatečným prořezáváním zubů. Tyto změny byly po ukončení inhibice RANKL částečně reverzibilní (viz bod 5.3).

Způsob podání

Subkutánní podání.

XGEVA 120 mg/1,7 ml injekční roztok v injekční lahvičce k jednorázovému použití:

Injekční lahvičku o koncentraci 120 mg/1,7 ml má aplikovat pouze zdravotnický pracovník.

XGEVA 120 mg/1,0 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce:

Předplněnou injekční stříkačku o koncentraci 120 mg/1,0 ml může aplikovat sám pacient nebo pečovatel, který byl zdravotnickým pracovníkem poučen ohledně správné techniky aplikace injekcí. První samostatná aplikace předplněné injekční stříkačky s přípravkem XGEVA má proběhnout pod dohledem zdravotnického pracovníka.

Pro návod k použití, zacházení a likvidaci viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná, neléčená hypokalcemie (viz bod 4.4).

Nezhojené léze po stomatochirugickém výkonu nebo chirurgickém výkonu v dutině ústní.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Příjem vápníku a vitaminu D

Všichni pacienti, kteří nemají hyperkalcemii, mají užívat kalcium a vitamin D (viz bod 4.2).

Hypokalcemie

Před zahájením léčby přípravkem XGEVA je třeba upravit preexistující hypokalcemii. Hypokalcemie se může objevit kdykoliv během léčby přípravkem XGEVA. Hladina vápníku se má monitorovat (i) před úvodní dávkou přípravku XGEVA, (ii) do dvou týdnů po úvodní dávce, (iii) při výskytu suspektních příznaků hypokalcemie (příznaky viz bod 4.8). Další sledování hladiny vápníku má být zváženo v průběhu léčby u pacientů s rizikovými faktory pro hypokalcemii nebo pokud je indikováno na základě klinického stavu pacienta.

Pacientům je třeba doporučit, aby hlásili příznaky hypokalcemie. Pokud dojde při léčbě přípravkem XGEVA k hypokalcemii, může být nezbytná další suplementace vápníkem a další monitorování.

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena závažná symptomatická hypokalcemie (včetně fatálních případů) (viz bod 4.8), většina případů se vyskytla během prvních týdnů po zahájení léčby, může se však vyskytnout i později.

Porucha funkce ledvin

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku hypokalcemie. Riziko vzniku hypokalcemie a průvodního vzestupu hladin paratyroidního hormonu se zvyšuje se zvyšujícím se stupněm poruchy funkce ledvin. U těchto pacientů je obzvlášť důležité pravidelné sledování hladiny vápníku.

Osteonekróza čelisti (ONJ)

ONJ byla hlášena často u pacientů dostávajících přípravek XGEVA (viz bod 4.8).

Zahájení léčby/nové léčebné kúry musí být odloženo u pacientů s nezhojenými lézemi měkké tkáně v ústech. Před léčbou denosumabem se pacientům doporučuje podstoupit preventivní zubní prohlídku s individuálním posouzením přínosu a rizika léčby.

Při posouzení rizika vzniku ONJ u pacienta je třeba zvážit následující rizikové faktory:

* účinnost léčivého přípravku, s jakou inhibuje kostní resopci (vyšší riziko u vysoce účinných látek), cesta podání (vyšší riziko u parenterálního podávání) a kumulativní dávka léčby kostní resorpce.
* nádorové onemocnění, přidružená onemocnění (např. anemie, koagulopatie, infekce), kouření.
* konkomitantní léčba: kortikoidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku.
* špatná hygiena dutiny ústní, periodontální onemocnění, špatně zapadající zubní protéza, dentální onemocnění v anamnéze, invazivní zákroky v dutině ústní (např. extrakce zubů).

Všem pacientům je třeba doporučit, aby dbali na správnou hygienu dutiny ústní, pravidelně chodili na zubní prohlídky a během léčby denosumabem ihned hlásili výskyt jakýchkoli orálních příznaků jako je kývání zubů, bolest nebo otoky nebo nehojící se vředy či sekrece. Invazivní zákroky v dutině ústní mají být během léčby prováděny pouze po pečlivém posouzení a nemají se provádět v době blízké podání přípravku XGEVA.

Má se vytvořit plán léčby pacientů, u kterých se vyvine ONJ, za úzké spolupráce ošetřujícího lékaře a stomatologa nebo stomatochirurga se zkušenostmi s ONJ. Pokud je to možné, je třeba zvážit dočasné přerušení léčby přípravkem XGEVA až do ústupu onemocnění a zmírnění přispívajících rizikových faktorů.

Osteonekróza zevního zvukovodu

V souvislosti s léčbou denosumabem byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených denosumabem, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

Atypické zlomeniny femuru

U pacientů léčených denosumabem byly zaznamenány atypické zlomeniny femuru (viz bod 4.8). Atypické zlomeniny femuru spojené s malým traumatem nebo bez traumatu se mohou vyskytnout v subtrochanterické a diafyzální oblasti femuru a jsou charakteristické specifickými radiografickými nálezy. Atypické zlomeniny femuru byly zaznamenány také u pacientů s některými komorbiditami (např. nedostatek vitaminu D, revmatoidní artritida, hypofosfatázie) a spojeny s užíváním některých léků (např. bisfosfonáty, glukokortikoidy, inhibitory protonové pumpy). K těmto příhodám došlo i bez antiresorpční léčby. Podobné zlomeniny zaznamenané v souvislosti s léčbou bisfosfonáty jsou často bilaterální; proto je třeba u pacientů se zlomeninou diafýzy femuru léčených denosumabem vyšetřit kontralaterální femur. Vysazení léčby přípravkem XGEVA má být u pacientů s podezřením na atypickou zlomeninu femuru zváženo při současném posouzení stavu pacienta na základě individuálního hodnocení přínosu a rizika léčby. Během léčby denosumabem se pacientům doporučuje, aby hlásili nové nebo neobvyklé bolesti v oblasti stehna, kyčle nebo třísel. Pacienti s těmito příznaky mají být vyšetřeni s ohledem na možnost neúplné zlomeniny femuru.

Hyperkalcemie po přerušení léčby u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem a u pacientů s rostoucím skeletem

Klinicky významná hyperkalcemie vyžadující hospitalizaci a komplikovaná akutním poškozením ledvin byla hlášena u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem léčených přípravkem XGEVA za několik týdnů až měsíců po přerušení léčby.

Po přerušení léčby je třeba u pacientů sledovat známky a příznaky hyperkalcemie, zvážit pravidelné stanovení vápníku v séru a přehodnotit požadavky pacienta na suplementaci vápníku a vitaminu D (viz bod 4.8).

Přípravek XGEVA není doporučen pro pacienty s rostoucím skeletem (viz bod 4.2). V této skupině pacientů byla také hlášena klinicky významná hyperkalcemie týdny až měsíce po ukončení léčby.

Jiné

Pacienti léčení přípravkem XGEVA nemají být současně léčeni jinými léčivými přípravky obsahujícími denosumab (k léčbě osteoporózy).

Pacienti léčení přípravkem XGEVA nemají být současně léčeni bisfosfonáty.

Malignita v případě velkobuněčného kostního nádoru nebo progrese do metastatického onemocnění jsou vzácné a jsou známým rizikem u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem. U pacientů mají být sledovány radiologické příznaky malignity, nová radiolucence nebo osteolýza. Dostupné klinické údaje nenaznačují zvýšené riziko malignity u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem léčených přípravkem XGEVA.

Upozornění na pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce (120 mg), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Pacienti s fenylketonurií

Přípravek XGEVA 120 mg/1,7 ml injekční roztok v injekční lahvičce k jednorázovému použití neobsahuje fenylalanin. Pacientům s fenylketonurií se má přípravek XGEVA podávat ve formě injekční lahvičky k jednorázovému použití obsahující 120 mg léčivé látky v 1,7 ml roztoku.

Jedna jednodávková předplněná injekční stříkačka přípravku XGEVA 120 mg/1,0 ml injekční roztok obsahuje 6,1 mg fenylalaninu. Fenylalanin může být škodlivý pro pacienty s fenylketonurií, vzácným genetickým onemocněním, při němž dochází ke kumulaci fenylalaninu, protože organismus ho nedokáže správně odstranit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

V klinických studiích byl přípravek XGEVA podáván v kombinaci se standardní protinádorovou léčbou a pacientům užívajícím dříve bisfosfonáty. Při souběžně podávané chemoterapii a/nebo hormonální léčbě nebo po předchozím nitrožilním podávání bisfosfonátů nebyly zjištěny žádné klinicky signifikantní změny sérové koncentrace nebo farmakodynamiky denosumabu (močový N‑telopeptid vztažený k hladině kreatininu uNTX/Cr).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání denosumabu těhotným ženám nejsou dostupné žádné údaje nebo jsou dostupné omezené údaje. Ve studiích na zvířatech byla prokázána reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Přípravek XGEVA se nedoporučuje podávat těhotným ženám a ženám ve fertilním věku nepoužívajícím antikoncepční prostředky. Ženám je třeba doporučit, aby během léčby a nejméně 5 měsíců po léčbě přípravkem XGEVA neotěhotněly. Všechny účinky přípravku XGEVA jsou pravděpodobně silnější v průběhu druhého a třetího trimestru gravidity, protože monoklonální protilátky procházejí přes placentu lineárně s vývojem těhotenství, přičemž největší množství prochází během třetího trimestru.

Kojení

Není známo, zda se denosumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Studie provedené u knokautovaných myší naznačují, že absence RANKL v průběhu těhotenství může zasahovat do procesu zrání mléčné žlázy a vést k poruše laktace po porodu (viz bod 5.3). Je třeba se rozhodnout, zda ustoupit od kojení, nebo zda nepodávat přípravek XGEVA, přičemž je nutno brát v úvahu přínos kojení pro novorozence/kojence a přínos léčby pro pacientku.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu denosumabu na fertilitu u člověka. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek XGEVA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil je shodný ve všech schválených indikacích pro přípravek XGEVA.

Po podání přípravku XGEVA byla velmi často hlášena hypokalcemie, většinou během prvních 2 týdnů. Hypokalcemie může být závažná a symptomatická (viz bod 4.8 ‑ popis vybraných nežádoucích účinků). Poklesy sérového kalcia byly obvykle náležitě zvládnuty podáváním vápníku a vitaminu D. Nejčastějšími nežádoucími účinky u přípravku XGEVA je muskuloskeletální bolest. U pacientů používajících přípravek XGEVA byly často pozorovány případy osteonekrózy čelisti (viz body 4.4 a 4.8 – popis vybraných nežádoucích účinků).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Pro klasifikaci nežádoucích účinků, vycházejících z incidence výskytu ve čtyřech klinických studiích fáze III, dvou klinických studiích fáze II a po uvedení přípravku na trh (viz tab. 1), byla použita následující ustálená kritéria: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé třídě orgánových systémů a skupině definované frekvencí výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1. Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s pokročilým maligním nádorovým onemocněním postihujícím kosti, s mnohočetným myelomem nebo s velkobuněčným kostním nádorem**

| **Třídy orgánových systémů podle MedDRA** | **Frekvence** | **Nežádoucí účinek** |
| --- | --- | --- |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) | Časté | Nová primární malignita1 |
| Poruchy imunitního systému | Vzácné | Hypersenzitivita na léčivou látku1 |
| Vzácné | Anafylaktická reakce1 |
| Poruchy metabolismu a výživy | Velmi časté | Hypokalcemie1, 2 |
| Časté | Hypofosfatémie |
| Méně časté | Hyperkalcemie po přerušení léčby u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem3 |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Velmi časté | Dyspnoe |
| Gastrointestinální poruchy | Velmi časté | Průjem |
| Časté | Extrakce zubu |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Časté | Hyperhidróza |
| Méně časté | Lichenoidní erupce způsobené léky1 |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Velmi časté | Muskuloskeletální bolest1 |
| Časté | Osteonekróza čelisti1 |
| Méně časté | Atypická zlomenina femuru1 |
| Není známo | Osteonekróza zevního zvukovodu3,4 |

1 Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků

2 Viz bod Jiné zvláštní skupiny pacientů

3 Viz bod 4.4

4 Class effect

Popis vybraných nežádoucích účinků

*Hypokalcemie*

V klinických studiích zaměřených na prevenci SRE byl pozorován vyšší výskyt hypokalcemie u pacientů léčených denosumabem ve srovnání s kyselinou zoledronovou.

Nejvyšší výskyt hypokalcemie byl pozorován ve studii fáze III u pacientů s mnohočetným myelomem. Hypokalcemie byla hlášena u 16,9 % pacientů léčených přípravkem XGEVA a u 12,4 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou. U 1,4 % pacientů léčených přípravkem XGEVA a u 0,6 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou došlo k poklesu hladiny sérového kalcia třetího stupně. U 0,4 % pacientů léčených přípravkem XGEVA a u 0,1 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou došlo k poklesu hladiny sérového kalcia čtvrtého stupně.

Ve třech kontrolovaných klinických studiích fáze III s aktivním komparátorem u pacientů s pokročilým maligním nádorovým onemocněním postihujícím kosti byla hypokalcemie zaznamenána u 9,6 % pacientů léčených přípravkem XGEVA a u 5,0 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou.

Snížení hladiny kalcia v séru třetího stupně bylo zjištěno u 2,5 % pacientů léčených přípravkem XGEVA a u 1,2 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou. Pokles hladiny sérového kalcia čtvrtého stupně byl zjištěn u 0,6 % pacientů léčených přípravkem XGEVA a u 0,2 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou (viz bod 4.4).

Ve dvou jednoramenných klinických studiích fáze II u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem byla hypokalcemie hlášena u 5,7 % pacientů. Žádné nežádoucí účinky nebyly považovány za závažné.

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena závažná symptomatická hypokalcemie (včetně fatálních případů), z toho se většina případů vyskytla během prvních týdnů léčby. Příklady klinických projevů závažné symptomatické hypokalcemie zahrnovaly prodloužení QT intervalu, tetanii, křeče a poruchy duševního stavu (včetně kómatu) (viz bod 4.4). Příznaky hypokalcemie v klinických studiích zahrnovaly parestézie nebo svalovou stuhlost, záškuby, spazmy a svalové křeče.

*Osteonekróza čelisti (osteonecrosis of the jaw, ONJ)*

Incidence ONJ se v klinických studiích zvyšovala s prodlužující se dobou expozice léku. ONJ byla rovněž diagnostikována po ukončení léčby přípravkem XGEVA, z toho se většina případů vyskytla do 5 měsíců po poslední dávce. Pacienti s předchozí anamnézou ONJ nebo osteomyelitidy čelisti, s aktivním onemocněním zubů nebo čelisti vyžadujícím chirurgický zákrok v ústech, s nezhojeným zubním nebo ústním chirurgickým zákrokem nebo s jakýmkoliv plánovaným invazivním stomatologickým zákrokem byli vyřazeni z klinických studií.

Vyšší výskyt ONJ u pacientů léčených denosumabem v porovnání s kyselinou zoledronovou byl pozorován v klinických studiích zaměřených na prevenci SRE. Nejvyšší výskyt ONJ byl pozorován ve studii fáze III u pacientů s mnohočetným myelomem. Ve dvojitě zaslepené léčebné fázi této studie byla ONJ potvrzena u 5,9 % pacientů léčených přípravkem XGEVA (medián expozice 19,4 měsíce; rozmezí 1–52) a u 3,2 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou. Po ukončení dvojitě zaslepené léčebné fáze této studie byla incidence potvrzené ONJ, upravená na pacientoroky, ve skupině s přípravkem XGEVA (medián expozice 19,4 měsíce; rozmezí 1–52) 2,0 na 100 pacientoroků během prvního roku léčby, v druhém roce 5,0 a dále 4,5. Medián doby do výskytu ONJ byl 18,7 měsíce (rozmezí: 1 ‑ 44).

V primárních fázích léčby ve třech kontrolovaných klinických studiích fáze III s aktivním komparátorem u pacientů s pokročilým maligním nádorovým onemocněním postihujícím kosti byla osteonekróza čelisti potvrzena u 1,8 % pacientů léčených přípravkem XGEVA (medián expozice 12,0 měsíců; rozmezí: 0,1 – 40,5) a u 1,3 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou. Klinické příznaky těchto případů byly v obou léčených skupinách podobné. Mezi pacienty s potvrzenou ONJ měla většina (81 % v obou léčených skupinách) pacientů v anamnéze extrakci zubu, špatnou hygienu dutiny ústní, a/nebo používání zubních náhrad. Většina pacientů byla aktuálně nebo předtím léčena chemoterapií.

Klinické studie u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty zahrnovaly rozšíření léčebné fáze přípravku XGEVA (medián celkové expozice 14,9 měsíců; rozmezí: 0,1 – 67,2). ONJ byla potvrzena u 6,9 % pacientů s karcinomem prsu a s karcinomem prostaty během fáze prodloužení léčby.

Celkový výskyt potvrzené ONJ upravený na pacientorok byl po dobu prvního roku léčby 1,1 na 100 pacientoroků, v druhém roce 3,7 a poté 4,6.Medián doby do výskytu ONJ byl 20,6 měsíců (rozmezí: 4 ‑ 53).

Nerandomizovaná retrospektivní observační studie u 2877 pacientů s nádorovým onemocněním léčených přípravkem XGEVA nebo kyselinou zoledronovou ve Švédsku, Dánsku a Norsku ukázala, že 5letá incidence lékařsky potvrzené ONJ byla 5,7 % (95% CI: 4,4, 7,3; medián doby následného sledování 20 měsíců [rozmezí 0,2–60]) v kohortě pacientů, kteří dostávali přípravek XGEVA, a 1,4 % (95% CI: 0,8, 2,3; medián doby následného sledování 13 měsíců [rozmezí 0,1–60]) v samostatné kohortě pacientů, kteří dostávali kyselinu zoledronovou. Pětiletá incidence ONJ u pacientů převáděných z kyseliny zoledronové na přípravek XGEVA byla 6,6 % (95% CI: 4,2, 10,0; medián doby následného sledování 13 měsíců [rozmezí 0,2–60]).

V klinické studii fáze III u pacientů s nemetastázujícím karcinomem prostaty (populace pacientů, u kterých není léčba přípravkem XGEVA indikována), s delší expozicí léku až po dobu 7 let, byla incidence potvrzené ONJ upravená na pacientorok 1,1 na 100 pacientoroků během prvního roku léčby, 3,0 ve druhém roce a poté 7,1.

V dlouhodobé otevřené klinické studii fáze II u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem (studie 6, viz bod 5.1) byla ONJ potvrzena u 6,8 % pacientů, včetně jednoho dospívajícího (medián dávek 34; rozmezí 4 až 116). Po dokončení studie byl medián doby trvání studie včetně fáze následného sledování bezpečnosti 60,9 měsíců (rozmezí: 0 až 112,6). Celkový výskyt potvrzené ONJ upravený na pacientorok byl celkově 1,5 na 100 pacientoroků (po dobu prvního roku léčby 0,2 na 100 pacientoroků, v druhém roce 1,5, ve třetím roce 1,8, ve čtvrtém roce 2,1, v pátém roce 1,4 a poté 2,2). Medián doby do ONJ byl 41 měsíců (rozmezí: 11 až 96).

Studie 7 byla provedena s cílem pokračovat ve sledování pacientů s GCTB, kteří byli léčeni ve studii 6, po dobu dalších 5 nebo více let. ONJ byla hlášena u 6 pacientů (11,8 %) z 51 exponovaných pacientů s mediánem celkem 42 dávek denosumabu. Tři z těchto případů ONJ byly lékařsky potvrzeny.

*Hypersenzitivní reakce související s přípravkem*

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených přípravkem XGEVA hlášeny případy hypersenzitivity včetně vzácných případů anafylaktických reakcí.

*Atypické zlomeniny femuru*

Celkově v programu klinických studií byly méně často hlášeny atypické zlomeniny femuru u pacientů léčených přípravkem XGEVA a riziko se zvýšilo s delším trváním léčby. U pacientů se vyskytly nežádoucí účinky během léčby a až 9 měsíců po přerušení léčby (viz bod 4.4),

V programu klinických studií zkoumajících GCTB byly u pacientů léčených přípravkem XGEVA často hlášeny atypické zlomeniny femuru. Ve studii 6 byl výskyt potvrzené AFF (atypické zlomeniny femuru) u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem 0,95 % (5/526) V následné studii 7 byl výskyt potvrzené AFF u 3,9 % (2/51) pacientů exponovaných denosumabu.

*Muskuloskeletální bolest*

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů používajících přípravek XGEVA zaznamenána muskuloskeletální bolest včetně závažných případů. V klinických studiích byla muskuloskeletální bolest velmi častá v obou skupinách jak s denosumabem, tak s kyselinou zoledronovou. Muskuloskeletální bolest vedoucí k přerušení léčby ve studii byla méně častá.

*Nová primární malignita*

V primárních dvojitě zaslepených fázích léčby ve čtyřech kontrolovaných klinických studiích fáze III s aktivním komparátorem u pacientů s pokročilým maligním nádorovým onemocněním postihujícím kosti byla nová primární malignita hlášena u 54/3 691 (1,5 %) pacientů léčených přípravkem XGEVA (medián expozice 13,8 měsíců; rozmezí: 1,0–51,7) a u 33/3 688 (0,9 %) pacientů léčených kyselinou zoledronovou (medián expozice 12,9 měsíců, rozmezí: 1,0–50,8).

Kumulativní incidence v jednom roce činila 1,1 % pro denosumab a 0,6 % pro kyselinu zoledronovou.

U jednotlivých maligních nádorů nebo skupin maligních nádorů nebyl zaznamenán žádný vzorec souvislosti s léčbou.

U pacientů s velkobuněčným kostním nádorem byl ve studii 6 výskyt nových malignit, včetně malignit zasahujících kost a malignit mimo kost, 3,8 % (20/526). V následné studii 7 byl výskyt u 11,8 % (6/51) pacientů exponovaných denosumabu.

Lichenoidní erupce způsobené léky

Lichenoidní erupce způsobené léky (např. reakce podobné projevům lichen planus) byly hlášeny u pacientů po uvedení přípravku na trh.

Pediatrická populace

Přípravek XGEVA byl hodnocen v nezaslepené studii, do které bylo zařazeno 28 dospívajících s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem. Na základě těchto omezených údajů se zdá, že profil nežádoucích účinků je podobný jako u dospělých.

Po uvedení přípravku na trh byla u pediatrických pacientů po vysazení léčby zaznamenána klinicky významná hyperkalcemie (viz bod 4.4).

Jiné zvláštní skupiny pacientů

*Porucha funkce ledvin*

V klinické studii u pacientů bez pokročilého karcinomu se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo u dialyzovaných pacientů existuje vyšší riziko vzniku hypokalcemie při chybějící suplementaci vápníkem.Riziko vzniku hypokalcemie během léčby přípravkem XGEVA je vyšší se zvyšujícím se stupněm poruchy funkce ledvin. V klinické studii u pacientů bez pokročilého karcinomu se u 19 % pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u 63 % pacientů na dialýze vyvinula hypokalcemie i přes suplementaci vápníkem. Celková incidence klinicky významné hypokalcemie byla 9 %.

U pacientů léčených přípravkem XGEVA se závažnou poruchou funkce ledvin nebo na dialýze bylo rovněž pozorováno průvodní zvýšení hladin paratyroidního hormonu. U pacientů s poruchou funkce ledvin je obzvlášť důležité monitorování hladin vápníku a adekvátní přísun vápníku a vitaminu D (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Předávkování**

Neexistují zkušenosti s předávkováním v klinických studiích. Přípravek XGEVA byl podáván v rámci klinických studií v dávkách až 180 mg každé 4 týdny a 120 mg týdně po dobu 3 týdnů.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii nemocí kostí – jiná léčiva ovlivňující stavbu a mineralizaci kosti, ATC kód: M05BX04

Mechanismus účinku

RANKL existuje ve formě transmembránového nebo solubilního proteinu. RANKL je nepostradatelný pro tvorbu, funkci a životnost osteoklastů, jediného typu buněk zodpovědného za resorpci kostní tkáně. Zvýšená aktivita osteoklastů, kterou stimuluje RANKL, je klíčovým prostředkem destrukce kosti při jejím metastatickém postižení a u mnohočetného myelomu. Denosumab je humánní monoklonální protilátka (IgG2), která se s vysokou afinitou i specificitou zaměřuje a váže na RANKL. Zabránění interakce RANKL/RANK vede ke snížení počtu osteoklastů a jejich funkce, čímž snižuje resorpci kosti a brání destrukci kosti způsobené nádorovým bujením.

Velkobuněčné kostní nádory jsou charakteristické neoplastickými stromálními buňkami, které exprimují RANK ligand a obrovskými osteoklastům podobnými buňkami, které exprimují RANK. U pacientů s velkobuněčným kostním nádorem se denosumab váže na RANK ligand, což výrazně snižuje nebo eliminuje obrovské osteoklastům podobné buňky. Důsledkem toho je snížená osteolýza a stroma proliferačního nádoru je nahrazeno neproliferační diferencovanou novou kostí s vysokou hustotou.

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích fáze II u pacientů s pokročilým maligním onemocněním postihujícím kosti vedlo subkutánní podávání přípravku XGEVA každé 4 týdny (Q4W) nebo každých 12 týdnů k rychlému poklesu hladiny markerů kostní resorpce (uNTX/Cr, sérový CTx), s mediánem poklesu markeru uNTX/Cr přibližně o 80 %, ke kterému došlo během 1 týdne bez závislosti na předchozí léčbě bisfosfonáty nebo na výchozí hladině uNTX/Cr. V klinických studiích fáze III u pacientů s pokročilými malignitami postihujícími kosti přetrvával medián poklesu uNTX/Cr přibližně o 80 % po dobu 49 týdnů léčby přípravkem XGEVA (120 mg každé Q4W).

Imunogenita

Při léčbě denosumabem nebyl v klinických studiích pozorován výskyt neutralizujících protilátek u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním nebo u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem. S použitím citlivé imunoanalýzy byly u < 1 % pacientů léčených denosumabem po dobu až 3 let nalezeny non‑neutralizující vazebné protilátky, přičemž nebyly pozorovány změny ve farmakokinetice, toxicitě nebo klinické odpovědi.

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku u pacientů s kostními metastázami solidních nádorů

Účinnost a bezpečnost přípravku XGEVA, podávaného subkutánně v dávce 120 mg každé 4 týdny, nebo kyseliny zoledronové v dávce 4 mg (dávka upravena pro sníženou funkci ledvin), podávané intravenózně každé 4 týdny, byly porovnávány ve třech randomizovaných dvojitě zaslepených kontrolovaných klinických studiích s aktivním komparátorem u pacientů dosud neléčených intravenózně podávanými bisfosfonáty, trpících pokročilým maligním nádorovým onemocněním postihujícím kosti: dospělí pacienti s karcinomem prsu (studie 1), pacienti s jinými solidními maligními nádory nebo mnohočetným myelomem (studie 2) a pacienti s kastračně rezistentním karcinomem prostaty (studie 3). V těchto aktivně kontrolovaných klinických studiích byla bezpečnost hodnocena u 5931 pacientů. Pacienti s ONJ nebo osteomyelitidou čelisti v anamnéze, pacienti s aktivním onemocněním chrupu nebo čelisti vyžadujícím chirurgický zákrok, pacienti s nezhojenými ranami po stomatologickém výkonu na chrupu či v dutině ústní nebo pacienti, u nichž byl plánován jakýkoliv invazivní stomatologický zákrok, nebyli způsobilí pro zařazení do těchto studií. Primární a sekundární cíle hodnotily výskyt jedné nebo více kostních příhod (SRE). Ve studiích prokazujících superioritu přípravku XGEVA vůči kyselině zoledronové byla pacientům poskytnuta nezaslepená XGEVA v předem specifikovaném dvouletém prodloužení léčebné fáze. SRE byla definována jako některá z následujících příhod: patologická fraktura (vertebrální nebo nevertebrální), radiační léčba kosti (včetně použití radioizotopů), kostní operace nebo míšní komprese.

Přípravek XGEVA snižoval riziko vzniku SRE a vícečetných SRE (první i následných) u pacientů s metastázami solidních nádorů do kostí (viz tab. 2).

Tabulka 2. Výsledky účinnosti u pacientů s pokročilým maligním onemocněním postihujícím kosti

|  | **Studie 1  Karcinom prsu** | | **Studie 2  Jiné solidní nádory\*\* nebo mnohočetný myelom** | | **Studie 3  Karcinom prostaty** | | **Kombinovaná analýza  studií s pokročilým maligním nádorovým onemocněním** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | XGEVA | Kyselina zoledro­nová | XGEVA | Kyselina zoledro­nová | XGEVA | Kyselina zoledro­nová | XGEVA | Kyselina zoledro­nová |
| N | 1026 | 1020 | 886 | 890 | 950 | 951 | 2862 | 2861 |
| **První SRE** | | | | | | | | |
| Medián (měsíce) | NR | 26,4 | 20,6 | 16,3 | 20,7 | 17,1 | 27,6 | 19,4 |
| Rozdíl mediánů (měsíce) | 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 | |
| Non‑inferiorita / Superiorita p‑hodnota | < 0,0001† / 0,0101† | | 0,0007† / 0,0619† | | 0,0002† / 0,0085† | | < 0,0001 / < 0,0001 | |
| Zastoupení pacientů (%) | 30,7 | 36,5 | 31,4 | 36,3 | 35,9 | 40,6 | 32,6 | 37,8 |
| **První a následné SRE\*** | | | | | | | | |
| Průměrný počet/pac. | 0,46 | 0,60 | 0,44 | 0,49 | 0,52 | 0,61 | 0,48 | 0,57 |
| Rate ratio (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 | |
| Superiorita p‑hodnota | 0,0012† | | 0,1447† | | 0,0085† | | < 0,0001 | |
| SMR za rok | 0,45 | 0,58 | 0,86 | 1,04 | 0,79 | 0,83 | 0,69 | 0,81 |
| **První SRE nebo HCM** | | | | | | | | |
| Medián (měsíce) | 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 | |
| Superiorita p‑hodnota | 0,0074 | | 0,0215 | | 0,0134 | | < 0,0001 | |
| **První radioterapie kosti** | | | | | | | | |
| Medián (měsíce) | 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 | |
| Superiorita p‑hodnota | 0,0121 | | 0,0256 | | 0,0071 | | < 0,0001 | |

NR (*not reached*) = nedosaženo; NA (*not available*) = není k dispozici; HCM (*hypercalcaemia of malignancy*) = hyperkalcemie při maligním onemocnění; SMR (*skeletal morbidity rate*) = výskyt skeletálních komplikací; HR (*hazard ratio*) = poměr rizik; RRR (*relative risk reduction*) = snížení relativního rizika; † Adjustované p‑hodnoty jsou uvedeny pro studie 1, 2 a 3 (první SRE a první a následné SRE coby cíle – *endpoints*); \*Evidence všech kostních příhod v čase; započítávají se pouze příhody vyskytující se ≥ 21 dní po předchozí příhodě.

\*\* Včetně nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu ledvin, kolorektálního karcinomu, malobuněčného karcinomu plic, karcinomu močového měchýře, karcinomu oblasti hlavy a krku, karcinomu GI/urogenitální oblasti a jiných, kromě karcinomu prsu a prostaty.

Obrázek 1. Kaplan‑Meierovy křivky doby do výskytu první SRE během studie (*first on‑study SRE*)

Dmab = Denosumab 120 mg Q4W

ZA = kyselina zoledronová 4 mg Q4W

N = počet randomizovaných pacientů

\* = statisticky významná superiorita; \*\* = statisticky významná non‑inferiorita

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 |

Měsíc studie

|  |
| --- |
| 1,0 |
| 0,8 |
| 0,6 |
| 0,4 |
| 0,2 |
| 0,0 |
| Dmab ZA |

Podíl pacientů bez SRE

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Studie 1\* | Studie 2\*\* | Studie 3\* |

Dmab (N = 1 026)

ZA (N = 1 020)

Dmab (N = 886)

ZA (N = 890)

Dmab (N = 950)

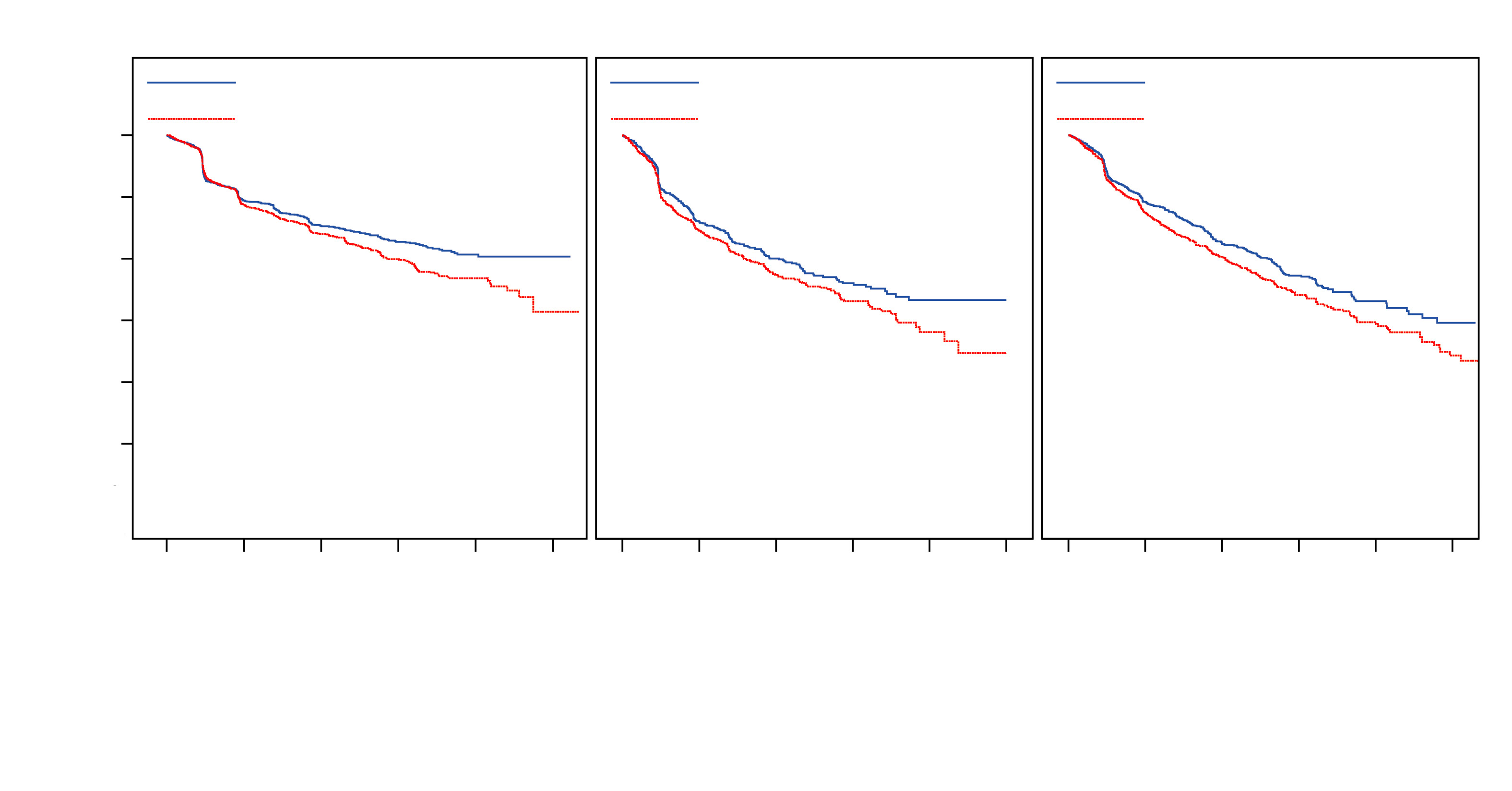
ZA (N = 951)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 026 | 697 | 514 | 306 | 99 | 4 |
| 1 020 | 676 | 498 | 296 | 94 | 2 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 886 | 387 | 202 | 96 | 28 | 0 |
| 890 | 376 | 194 | 86 | 20 | 2 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 950 | 582 | 361 | 168 | 70 | 18 |
| 951 | 544 | 299 | 140 | 64 | 22 |

GRH0447 v2



Progrese onemocnění a celková doba přežití s metastázami solidních nádorů do kostí

Progrese onemocnění při léčbě přípravkem XGEVA a kyselinou zoledronovou byla obdobná ve všech třech studiích a v prespecifikované kombinované analýze všech tří studií.

Ve studiích 1, 2 a 3 bylo celkové přežití vyrovnané mezi přípravkem XGEVA a kyselinou zoledronovou u pacientů s pokročilým maligním nádorovým onemocněním postihujícím kosti: pacienti s karcinomem prsu (poměr rizik [HR] při 95% CI byl 0,95 [0,81; 1,11]), pacienti s karcinomem prostaty (poměr rizik [HR] při 95% CI byl 1,03 [0,91; 1,17]), a pacienti s jinými solidními nádory nebo mnohočetným myelomem (poměr rizik [HR] při 95% CI byl 0,95 [0,83; 1,08]). Post‑hoc analýza ve studii 2 (pacienti s jinými solidními nádory nebo mnohočetným myelomem) zkoumala celkovou dobu přežití u 3 typů nádorů, použitých ke stratifikaci (nemalobuněčný plicní karcinom, mnohočetný myelom a ostatní). Celková doba přežití byla při léčbě přípravkem XGEVA delší u nemalobuněčného karcinomu plic (poměr rizik [HR] při 95% CI byl 0,79 [0,65; 0,95]; n = 702), při léčbě kyselinou zoledronovou delší u mnohočetného myelomu (poměr rizik [HR] při 95% CI byl 2,26 [1,13; 4,50]; n = 180) a obdobná pro přípravek XGEVA i kyselinu zoledronovou u ostatních typů nádorů (poměr rizik [HR] při 95% CI byl 1,08 [0,90; 1,30]; n = 894). Tato studie nesledovala prognostické faktory ani protinádorovou léčbu. V kombinované prespecifikované analýze studií 1, 2 a 3 byla celková doba přežití u přípravku XGEVA a kyseliny zoledronové obdobná (poměr rizik [HR] při 95% CI byl 0,99 [0,91; 1,07]).

Účinek na bolest

Doba do ústupu bolesti (tj. pokles o ≥ 2 body z výchozí úrovně na škále bolesti BPI‑SF) byla při léčbě denosumabem i kyselinou zoledronovou v každé studii a integrovaných analýzách obdobná. V post‑hoc analýze kombinovaných souborů dat byl medián doby do zhoršení bolesti (> 4 body na škále bolesti) u pacientů s výchozí mírnou bolestí nebo bez bolesti delší u přípravku XGEVA než u kyseliny zoledronové (198 versus 143 dní) (p = 0,0002).

Klinická účinnost u pacientů s mnohočetným myelomem

XGEVA byla hodnocena v mezinárodní randomizované (1:1) dvojitě zaslepené aktivně kontrolované studii srovnávající přípravek XGEVA s kyselinou zoledronovou u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, studie 4.

V této studii bylo randomizováno 1718 pacientů s mnohočetným myelomem s alespoň jednou kostní lézí, kteří dostávali 120 mg přípravku XGEVA subkutánně každé 4 týdny (Q4W) nebo 4 mg kyseliny zoledronové intravenózně (i.v.) každé 4 týdny (dávka byla upravena pro funkci ledvin). Primárním výsledným ukazatelem bylo prokázání non‑inferiority doby do první kostní příhody (SRE) během studie v porovnání s kyselinou zoledronovou. Sekundární výsledné ukazatele zahrnovaly superioritu doby do výskytu první SRE, superioritu doby do výskytu první a následující SRE a celkové prežití. SRE byla definována jako některá z následujících příhod: patologická fraktura (vertebrální nebo nevertebrální), radiační léčba kostí (včetně použití radioizotopů), kostní operace nebo míšní komprese.

V obou studijních ramenech 54,5 % pacientů plánovalo podstoupit autologní transplantaci PBSC, 95,8 % pacientů použilo/plánovalo použít novou antimyelomovou látku (nové terapie zahrnují bortezomib, lenalidomid nebo thalidomid) v první linii léčby a 60,7 % pacientů mělo předchozí SRE. Počet pacientů v obou studijních ramenech se stádiem I, II a III podle ISS v době stanovení diagnózy byl 32,4 %; 38,2 % a 29,3 % v příslušném pořadí.

Medián počtu podaných dávek byl 16 pro přípravek XGEVA a 15 pro kyselinu zoledronovou.

Výsledky účinnosti ze studie 4 jsou uvedeny na obrázku 2 a v tabulce 3.

**Obrázek 2. Kaplan‑Meierova křivka pro dobu do výskytu první SRE během studie u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem**

GRH0466v3

Denosumab 120 mg Q4W (N = 859)

Kyselina zoledronová 4 mg Q4W (N = 859)

|  |
| --- |
| 1,0 |
| 0,8 |
| 0,6 |
| 0,4 |
| 0,2 |
| 0,0 |

Podíl pacientů bez SRE

Denosumab 120 mg Q4W

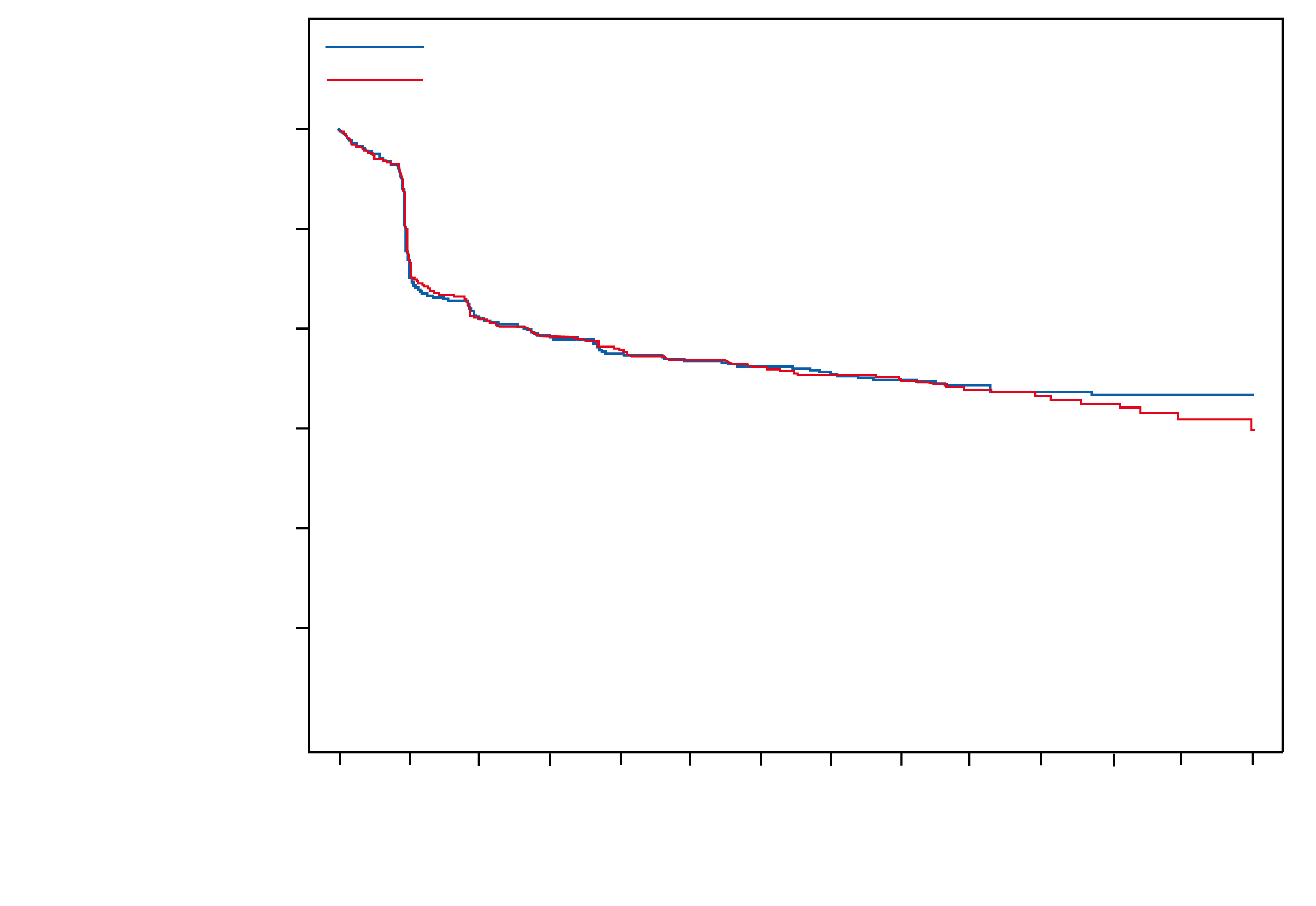
Kyselina zoledronová 4 mg Q4W

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 859 | 583 | 453 | 370 | 303 | 243 | 197 | 160 | 127 | 99 | 77 | 50 | 35 | 22 |
| 859 | 595 | 450 | 361 | 288 | 239 | 190 | 152 | 125 | 95 | 69 | 48 | 31 | 18 |

Měsíc studie

N = počet randomizovaných pacientů



**Tabulka 3. Výsledky účinnosti pro přípravek XGEVA v porovnání s kyselinou zoledronovou u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem**

|  | **XGEVA**  **(n = 859)** | **Kyselina zoledronová**  **(n = 859)** |
| --- | --- | --- |
| **První SRE** | | |
| Počet pacientů, kteří měli SRE (%) | 376 (43,8) | 383 (44,6) |
| Medián doby do výskytu SRE (měsíce) | 22,8 (14,7; NE) | 23,98 (16,56; 33,31) |
| Poměr rizik (95% CI) | 0,98 (0,85; 1,14) | |
|  | | |
| **První a následující SRE** | | |
| Průměrný počet příhod na pacienta | 0,66 | 0,66 |
| Poměr rizik (95% CI) | 1,01 (0,89; 1,15) | |
| Míra skeletální morbidity za rok | 0,61 | 0,62 |
|  | | |
| **První SRE nebo HCM** | | |
| Medián doby (měsíce) | 22,14 (14,26; NE) | 21,32 (13,86; 29,7) |
| Poměr rizik (95% CI) | 0,98 (0,85; 1,12) | |
|  | | |
| **První radioterapie kosti** | | |
| Poměr rizik (95% CI) | 0,78 (0,53; 1,14) | |
|  | | |
| **Celkové přežití** | | |
| Poměr rizik (95% CI) | 0,90 (0,70; 1,16) | |

NE = nelze odhadnout

HCM = hyperkalcemie při maligním onemocnění

Klinická účinnost a bezpečnost u dospělých a dospívajících s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem

Bezpečnost a účinnost přípravku XGEVA byla zkoumána ve dvou nezaslepených jednoramenných klinických studiích fáze II (studie 5 a 6), které zahrnovaly 554 pacientů s velkobuněčným kostním nádorem, který byl buď neresekabilní, nebo u kterého by byla chirurgická resekce spojena se závažnou morbiditou, a v prospektivní, multicentrické, otevřené studii fáze IV (studie 7), která poskytla dlouhodobé bezpečnostní následné sledování pacientů, kteří dokončili studii 6. Pacienti dostávali 120 mg přípravku XGEVA subkutánně každé 4 týdny s nárazovou dávkou 120 mg 8. a 15. den. Pacienti, kteří ukončili léčbu přípravkem XGEVA, poté vstoupili do fáze následného sledování bezpečnosti na dobu minimálně 60 měsíců. U pacientů, kteří zpočátku vykazovali odpověď na přípravek XGEVA (např. v případě recidivujícího onemocnění), byla povolena opakovaná léčba přípravkem XGEVA během následného sledování bezpečnosti.

Do studie 5 bylo zařazeno 37 dospělých pacientů s histologicky potvrzeným neresekabilním nebo rekurentním velkobuněčným kostním nádorem. Hlavním výsledným ukazatelem hodnocení byla míra odezvy, která byla definována buď jako alespoň 90% eliminace obrovských buněk vzhledem k výchozímu stavu (nebo úplná eliminace obrovských buněk v případech, kdy obrovské buňky představovaly <5 % nádorových buněk), nebo žádná progrese cílové léze na základě radiografických měření v případech, kdy histopatologie nebyla k dispozici. Z 35 pacientů zahrnutých do analýzy účinnosti zaznamenalo 85,7 % (95% CI: 69,7; 95,2) odpověď na léčbu přípravkem XGEVA. Všech 20 pacientů (100 %) s histologickým vyšetřením splnilo kritéria pro odpověď. Ze zbývajících 15 pacientů nebyla u 10 (67 %) radiografickými měřeními zjištěna progrese cílové léze.

Do studie 6 bylo zařazeno 535 dospělých nebo dospívajících s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem. Z těchto pacientů bylo 28 ve věku 12–17 let. Pacienti byli zařazeni do jedné ze tří kohort: do kohorty 1 byli zařazeni pacienti s chirurgicky neléčitelným onemocněním (např. sakrální, spinální nebo mnohočetné léze, včetně plicních metastáz); v kohortě 2 byli pacienti s chirurgicky léčitelným onemocněním, jejichž plánovaný chirurgický zákrok byl spojen s těžkou morbiditou (např. resekce kloubů, amputace končetin nebo hemipelvektomie); v kohortě 3 byli pacienti, kteří se dříve účastnili studie 5 a poté přešli do této studie. Primárním cílem bylo vyhodnotit bezpečnostní profil denosumabu u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem. Sekundární výsledný ukazatel studie zahrnoval dobu do progrese onemocnění (na základě hodnocení zkoušejícího) v kohortě 1 a podíl pacientů bez chirurgického zákroku v 6. měsíci v kohortě 2.

V kohortě 1 při konečné analýze mělo progresi onemocnění 28 z 260 léčených pacientů (10,8 %). V kohortě 2 nepodstoupilo 219 z 238 (92,0 %; 95 % IS: 87,8 %, 95,1 %) hodnotitelných pacientů léčených přípravkem XGEVA chirurgický zákrok do 6. měsíce. Z 239 pacientů v kohortě 2 s cílovou lézí, která se ve výchozím hodnocení nebo během studie nenacházela v plicích nebo měkkých tkáních, nemusel být u celkem 82 pacientů (34,3 %) proveden chirurgický zákrok během studie. Celkově byly výsledky účinnosti u dospívajících s vyvinutým skeletem podobné těm, které byly pozorovány u dospělých.

Do studie 7 bylo zařazeno 85 dospělých pacientů, kteří byli dříve zařazeni do studie 6 a dokončili ji. U pacientů bylo povoleno podávání denosumabu k léčbě GCTB a všichni pacienti byli sledováni po dobu 5 let. Primárním cílem bylo vyhodnotit dlouhodobý bezpečnostní profil denosumabu u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem.

Účinek na bolest

V závěrečné společné analýze kohorty 1 a 2 byl zaznamenán klinicky významný pokles nejhorší bolesti (tj. pokles o ≥ 2 body oproti výchozímu stavu) u 30,8 % rizikových pacientů (tj. u těch, kteří měli na začátku skóre nejhorší bolesti ≥ 2) v průběhu 1. týdne léčby a ≥ 50 % v 5. týdnu. Tato zlepšení bolesti se udržela ve všech následných hodnoceních.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem XGEVA u všech podskupin pediatrické populace v prevenci kostních příhod u pacientů s kostními metastázami a u podskupin pediatrické populace ve věku do 12 let v léčbě velkobuněčného kostního nádoru (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Ve studii 6 byl přípravek XGEVA hodnocen v podskupině 28 dospívajících pacientů (ve věku 13–17 let) s velkobuněčným kostním nádorem, kteří měli vyvinutý skelet definovaný jako minimálně jedna vyvinutá dlouhá kost (např. uzavřená epifyzální růstová ploténka humeru), a tělesnou hmotnost ≥ 45 kg. U jednoho dospívajícího pacienta s chirurgicky neléčitelným onemocněním (n = 14) došlo k recidivě onemocnění během úvodní léčby. Třináct ze 14 pacientů s chirurgicky léčitelným onemocněním, jejichž plánovaný chirurgický zákrok byl spojen s těžkou morbiditou, nepodstoupilo chirurgický zákrok do 6. měsíce.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání činila biologická dostupnost přípravku 62 %.

Biotransformace

Denosumab se skládá, stejně jako přirozené imunoglobuliny, pouze z aminokyselin a sacharidů a není proto pravděpodobné, že by byl eliminován metabolickými mechanismy v játrech. Předpokládá se, že jeho metabolismus a eliminace probíhají stejným způsobem a drahami jako clearance imunoglobulinů a výslednými produkty jsou nakonec malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

Eliminace

U pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním, kteří dostávali opakovaně dávky 120 mg každé 4 týdny, byla pozorována přibližně dvojnásobná kumulace denosumabu v séru a ustáleného stavu (steady‑state) bylo dosaženo za 6 měsíců, v souladu s farmakokinetikou nezávislou na čase. U pacientů s mnohočetným myelomem dostávajících 120 mg každé 4 týdny se medián nejnižších hladin v období mezi měsíci 6 a 12 lišil o méně než 8 %. U pacientů s velkobuněčným kostním nádorem, kteří dostávali 120 mg každé 4 týdny s nárazovou dávkou 8. a 15. den, bylo dosaženo rovnovážných hladin v průběhu prvního měsíce léčby. Mezi 9. a 49. týdnem se medián nejnižších hladin lišil o méně než 9 %. U pacientů, kterým byl přípravek podávaný každé 4 týdny v dávce 120 mg vysazen, činil průměrný poločas 28 dní (rozmezí od 14 do 55 dní).

Populační farmakokinetická analýza neodhalila žádné klinicky významné změny systémové expozice denosumabu v ustáleném stavu (steady‑state) pokud jde o věk (18 až 87 let), rasu/etnický původ (černoši, Hispánci, Asiaté i běloši), pohlaví nebo typ solidního nádoru nebo pacienty s mnohočetným myelomem. Zvyšující se tělesná hmotnost byla spojena se snížením systémové expozice a naopak. Tyto změny nebyly považovány za klinicky relevantní, neboť farmakodynamické účinky posuzované na základě markerů kostního obratu (bone turnover) byly konzistentní napříč širokou škálou tělesné hmotnosti.

Linearita/nelinearita

Denosumab vykazoval při dávkování v širokém rozmezí dávek nelineární farmakokinetiku, avšak se vzestupy úměrnými dávce při podávání dávek 60 mg (nebo 1 mg/kg) a vyšších. Tato nelinearita byla zřejmě způsobena saturovatelnou „target‑mediated“ cestou eliminace, uplatňující se při nízkých koncentracích.

Porucha funkce ledvin

Ve studiích s denosumabem (60 mg, n = 55 a 120 mg, n = 32), u pacientů bez pokročilého nádorového onemocnění, ale s různými stupni funkce ledvin, včetně dialyzovaných pacientů, neměl stupeň poruchy funkce ledvin žádný vliv na farmakokinetiku denosumabu; proto kvůli poruše funkce ledvin není potřeba upravovat dávku. Léčba přípravkem XGEVA nevyžaduje monitorování renálních funkcí.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné specifické studie. Monoklonální protilátky nejsou obecně vylučovány prostřednictvím jaterního metabolismu. Nepředpokládá se, že by porucha funkce jater ovlivnila farmakokinetiku denosumabu.

Starší pacienti

V bezpečnosti a účinnosti přípravku nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly mezi staršími a mladšími pacienty. Kontrolované klinické studie přípravku XGEVA u pacientů nad 65 let s pokročilým maligním nádorovým onemocněním postihujícím kosti prokázaly obdobnou účinnost a bezpečnost u starších i mladších pacientů. U starších pacientů není třeba dávku přípravku upravovat.

Pediatrická populace

U dospívajících (ve věku 12–17 let) s vyvinutým skeletem a s velkobuněčným kostním nádorem, kteří dostávali 120 mg každé 4 týdny s nárazovou dávkou 8. a 15. den, byla farmakokinetika denosumabu podobná jako u dospělých pacientů s GCTB.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k tomu, že biologická aktivita denosumabu u zvířat je charakteristická pro nehumánní primáty, byly k hodnocení farmakodynamických vlastností denosumabu na zvířecím modelu (hlodavci) používány geneticky modifikované (knokautované) myši nebo jiné biologické inhibitory RANK a RANKL, jako jsou OPG‑Fc a RANK‑Fc.

Na myších modelech kostních metastáz lidského estrogen‑receptor pozitivního a negativního karcinomu prsu, karcinomu prostaty a nemalobuněčného karcinomu plic redukoval OPG‑Fc osteolytické, osteoblastické a smíšené léze, zpomaloval tvorbu *de novo* vznikajících kostních metastáz a brzdil růst kostních nádorů. Při kombinaci OPG‑Fc s hormonální léčbou (tamoxifen) nebo chemoterapií (docetaxel) docházelo u těchto modelů k aditivní inhibici růstu kostních metastáz karcinomu prsu, prostaty nebo plic. Na myším modelu indukce nádoru mléčné žlázy snižoval RANK‑Fc hormonálně indukovanou proliferaci epitelu mléčné žlázy a zpomaloval tvorbu nádorů.

Standardní vyšetření genotoxického potenciálu denosumabu nebyla provedena, neboť tato vyšetření nejsou pro tuto molekulu relevantní. Vzhledem k charakteru denosumabu je však nepravděpodobné, že by měl jakýkoliv potenciál genotoxicity.

Kancerogenní potenciál denosumabu nebyl v dlouhodobých studiích na zvířatech hodnocen.

Ve studiích toxicity jednorázových a opakovaných dávek u makaků jávských neměly dávky denosumabu, které vedly k systémové expozici 2,7 až 15krát vyšší, než jaké je dosahováno po podání doporučených dávek u člověka, žádný vliv na fyziologii kardiovaskulární soustavy, mužskou ani ženskou fertilitu a nevyvolaly ani žádnou specifickou toxickou reakci u cílových orgánů.

Ve studii u makaků jávských nevykazoval denosumab v období odpovídajícím prvnímu trimestru těhotenství při systémové expozici 9krát vyšší, než jaké je dosahováno po podání doporučených dávek u člověka, žádné toxické účinky na samici či poškození plodu v období odpovídajícím prvnímu trimestru, ačkoliv u plodu nebyly vyšetřeny lymfatické uzliny.

V další studii byl zjištěn u makaků jávských, kteří dostávali denosumab po dobu březosti při systémové expozici 12krát vyšší, než je dávka u člověka, zvýšený výskyt narozených mrtvých plodů a postnatální mortality; abnormální růst kostí vedoucí k jejich nižší pevnosti, snížená hematopoeza a chybné postavení zubů; chybějící periferní lymfatické uzliny; a pomalejší neonatální růst. Nebyla stanovena hladina, při níž ještě nebyly zjištěny reprodukční nežádoucí účinky. Po 6 měsících po narození se kostní změny upravily a nebyl zjištěn žádný vliv na prořezávání zubů. Účinky na lymfatické uzliny a chybné postavení zubů však přetrvávaly a u jednoho zvířete byla pozorována minimální až střední mineralizace v různých tkáních (souvislost s léčbou není jasná). Nebylo prokázáno poškození matek před porodem; nežádoucí účinky se při porodu vyskytly u matek vzácně. Vývoj mléčné žlázy u matek byl normální.

V preklinických studiích, zabývajících se kvalitou kostí u opic dlouhodobě léčených denosumabem, bylo snížení kostního obratu spojeno se zlepšením pevnosti kosti a normálním histologickým obrazem kosti.

U samců myší geneticky modifikovaných k expresi humánního RANKL (tzv. „knock‑in myši”), kteří byli vystaveni transkortikální fraktuře, denosumab zpomalil (oproti kontrole) odbourání chrupavky a remodelaci kostního svalku, biomechanická pevnost však nebyla nepříznivě ovlivněna.

V preklinických studiích na knokautovaných myších postrádajících RANK nebo RANKL byla pozorována absence laktace v důsledku inhibice zrání mléčné žlázy (lobuloalveolární vývoj žlázy v průběhu březosti) a poškození tvorby lymfatických uzlin. Novorozené knokautované myši postrádající RANK nebo RANKL měly nižší tělesnou hmotnost, snížený růst kosti, abnormality růstových plotének a nedostatečné prořezávání zubů. Snížený růst kosti, abnormality růstových plotének a nedostatečné prořezávání zubů byly pozorovány také ve studiích novorozených potkanů, kterým byly podávány inhibitory RANKL. Tyto změny byly po vysazení inhibitoru RANKL částečně reverzibilní. Dospívající primáti, kterým byl podáván denosumab ve 2,7 a 15násobku klinické expozice (dávka 10 a 50 mg/kg), měli abnormality růstových plotének. Léčba denosumabem může tedy narušit růst kostí u dětí s otevřenými růstovými ploténkami a může i bránit prořezávání zubů.

**6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

6.1 Seznam pomocných látek

Injekční lahvička

Ledová kyselina octová\*

Hydroxid sodný (k úpravě pH)\*

Sorbitol (E 420)

Polysorbát 20

Voda pro injekci

\* Acetátový (octanový) pufr vznikne smícháním kyseliny octové a hydroxidu sodného

Předplněná injekční stříkačka

Ledová kyselina octová\*

Hydroxid sodný (k úpravě pH)\*

Sorbitol (E 420)

Fenylalaninǂ

Polysorbát 20

Voda pro injekci

\* Acetátový (octanový) pufr vznikne smícháním kyseliny octové a hydroxidu sodného

ǂ Obsažen pouze v jednodávkové předplněné injekční stříkačce, která obsahuje 120 mg denosumabu v 1,0 ml roztoku

**6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

**6.3 Doba použitelnosti**

Injekční lahvička

4 roky.

Předplněná injekční stříkačka

3 roky.

Jakmile je přípravek XGEVA vyjmut z chladničky, může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 30 dní v původním obalu, nedávejte jej zpět do chladničky. Musí být použit během těchto 30 dní.

**6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičku nebo předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička

1,7 ml roztoku v injekční lahvičce k jednorázovému použití vyrobené ze skla třídy I, s elastomerní zátkou potaženou fluoropolymerem, hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem.

Balení obsahuje jednu, tři nebo čtyři injekční lahvičky.

Předplněná injekční stříkačka

1 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce k jednorázovému použití vyrobené ze skla třídy I s pístovou zátkou (brombutylová pryž) a jehlou z nerezové oceli velikosti 27 gauge s automatickým chráničem jehly.

Balení s jednou, třemi nebo čtyřmi předplněnými injekčními stříkačkami s chráničem jehly.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

* + - * Krabička obsahuje pokyny k použití přípravku a zacházení s ním.
* Roztok přípravku XGEVA před podáním pečlivě vizuálně zkontrolujte. Roztok může obsahovat stopové množství průhledných až bílých bílkovinných částic. Roztok nepodávejte, pokud je zakalený, má odlišnou barvu nebo obsahuje velké množství částic či cizorodých pevných částic.
* Přípravkem netřepejte.
* Abyste předešli nepříjemným pocitům v místě vpichu, nechte injekční lahvičku nebo předplněnou injekční stříkačku před podáním přípravku dosáhnout pokojové teploty (do 25 °C) a roztok aplikujte pomalu.
* Má být aplikován celý obsah injekční lahvičky nebo předplněné injekční stříkačky.
* Pokud používáte injekční lahvičku pro podání denosumabu, doporučuje se použít injekční jehlu 27 gauge.
* Injekční lahvička nemá být opakovaně propichována.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/703/001

EU/1/11/703/002

EU/1/11/703/003

EU/1/11/703/004

EU/1/11/703/005

EU/1/11/703/006

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13. července 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 4. dubna 2016

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**PŘÍLOHA II**

**A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Amgen Singapore Manufacturing

1 Tuas View Drive

Singapur 637026

Immunex Rhode Island Corporation

40 Technology Way

West Greenwich

Rhode Island, 02817

USA

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemsko

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Irsko

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

* **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

* **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

* na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
* při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
* **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí zavedení informační karty pacienta týkající se osteonekrózy čelisti.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA INJEKČNÍ LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

XGEVA 120 mg injekční roztok

denosumab

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna injekční lahvička obsahuje 120 mg denosumabu v 1,7 ml roztoku (70 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Ledová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E 420), polysorbát 20, voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok.

1 injekční lahvička k jednorázovému použití.

3 injekční lahvičky k jednorázovému použití.

4 injekční lahvičky k jednorázovému použití.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

Přípravkem netřepejte.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/703/001 ‑ 1 injekční lahvička k jednorázovému použití

EU/1/11/703/002 ‑ 4 injekční lahvičky k jednorázovému použití

EU/1/11/703/003 ‑ 3 injekční lahvičky k jednorázovému použití

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

XGEVA 120 mg injekce

denosumab

s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1,7 ml

**6. JINÉ**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

XGEVA 120 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

denosumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 120 mg denosumabu v 1 ml roztoku (120 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Ledová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E 420), fenylalanin, polysorbát 20, voda pro injekci. Obsahuje fenylalanin; další podrobnosti naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.

1 předplněná injekční stříkačka k jednorázovému použití s automatickým chráničem jehly.

3 předplněné injekční stříkačky k jednorázovému použití s automatickým chráničem jehly.

4 předplněné injekční stříkačky k jednorázovému použití s automatickým chráničem jehly.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Přípravkem netřepejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/703/004 1 předplněná injekční stříkačka k jednorázovému použití s automatickým chráničem jehly

EU/1/11/703/005 3 předplněné injekční stříkačky k jednorázovému použití s automatickým chráničem jehly.

EU/1/11/703/006 4 předplněné injekční stříkačky k jednorázovému použití s automatickým chráničem jehly.

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

XGEVA

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

XGEVA 120 mg injekce

denosumab

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amgen Europe B.V.

3. POUŽITELNOST

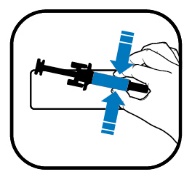
EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

s.c.



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY S CHRÁNIČEM JEHLY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

XGEVA 120 mg injekce

denosumab

s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

**Příbalová informace: informace pro pacienta**

XGEVA 120 mg injekční roztok

denosumab

**Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

1. Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
2. Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
3. Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
4. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
5. Lékař Vám dá kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které potřebujete vědět před léčbou a během léčby přípravkem XGEVA.

**Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek XGEVA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek XGEVA používat
3. Jak se přípravek XGEVA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek XGEVA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

**1. Co je přípravek XGEVA a k čemu se používá**

Přípravek XGEVA obsahuje denosumab, bílkovinu (monoklonální protilátku), která zpomaluje odbourávání kosti způsobené šířením zhoubného nádoru do kosti (kostní metastáza) nebo velkobuněčným kostním nádorem.

Přípravek XGEVA se používá u dospělých pacientů s pokročilým zhoubným nádorovým onemocněním k prevenci závažných komplikací způsobených kostními metastázami (např. zlomeniny, útlak míchy nebo stavy vyžadující léčbu ozařováním nebo operaci).

Přípravek XGEVA se také používá u dospělých a dospívajících s ukončeným růstem kostí k léčbě velkobuněčného kostního nádoru, který není možné léčit chirurgicky nebo kde není chirurgický výkon nejlepší možností.

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek XGEVA používat**

**Nepoužívejte přípravek XGEVA**

* jestliže jste alergický(á) na denosumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Lékař Vám nepodá přípravek XGEVA, pokud máte velmi nízkou hladinu vápníku v krvi, která není léčena.

Lékař Vám nepodá přípravek XGEVA, pokud máte nezhojené rány po stomatologickém nebo chirurgickém výkonu v ústech.

**Upozornění a opatření**

**Před použitím přípravku XGEVA se poraďte se svým lékařem.**

Užívání vápníku a vitaminu D

Při léčbě přípravkem XGEVA máte užívat vápník a vitamin D, pokud nemáte vysokou hladinu vápníku v krvi. Lékař se s Vámi domluví na jejich užívání. Máte-li nízkou hladinu vápníku v krvi, lékař Vám může vápník předepsat ještě před zahájením léčby přípravkem XGEVA.

Nízká hladina vápníku v krvi

Informujte, prosím, ihned svého lékaře, pokud se u Vás při léčbě přípravkem XGEVA objeví stahy svalů, záškuby nebo svalové křeče a/nebo necitlivost či brnění v prstech na rukou, nohou nebo kolem úst a/nebo záchvaty křečí, zmatenost a ztráta vědomí. Můžete mít nízkou hladinu vápníku v krvi.

Porucha funkce ledvin

Informujte svého lékaře, pokud máte nebo jste někdy měl(a) závažné potíže s ledvinami, selhání ledvin nebo jste potřeboval(a) dialýzu. Jedná se o stavy, které mohou zvyšovat riziko nízké hladiny vápníku v krvi, obzvlášť pokud neužíváte vápník.

Potíže s ústy, zuby a čelistmi

U pacientů, kteří dostávají injekce přípravku XGEVA k léčbě stavů spojených s nádorovým onemocněním byl často (může postihnout až 1 z 10 pacientů) hlášen nežádoucí účinek nazývaný osteonekróza čelisti (poškození kosti v čelisti). Osteonekróza čelisti se může rovněž vyskytnout po ukončení léčby.

Je důležité pokusit se vzniku osteonekrózy čelisti zabránit, protože může být bolestivá a její léčba může být složitá. Aby se snížilo riziko vzniku osteonekrózy čelisti, dodržujte tato opatření:

* Před zahájením léčby řekněte svému lékaři / zdravotní sestře (zdravotnickému pracovníkovi) pokud máte problémy v ústech nebo se zuby. Lékař odloží zahájení léčby, pokud máte v ústech nezhojené rány po stomatologickém nebo chirurgickém výkonu. Lékař Vám může doporučit, abyste před zahájením léčby přípravkem XGEVA podstoupil(a) zubní prohlídku.
* Při léčbě přípravkem XGEVA je důležité pečlivě dodržovat hygienu dutiny ústní a pravidelně chodit na zubní prohlídky. Pokud máte zubní protézu, ujistěte se, že dobře sedí.
* Jestliže se aktuálně léčíte u zubaře nebo pokud se chystáte podstoupit stomatologický výkon (např. vytržení zubu), informujte o tom svého lékaře a sdělte svému zubaři, že jste léčen(a) přípravkem XGEVA.
* Kontaktujte okamžitě svého lékaře a zubaře, pokud se u Vás objeví potíže v ústech nebo se zuby, jako je například vypadnutí zubu, bolest či otok, nehojící se vředy či výtok, protože to mohou být známky osteonekrózy čelisti.

Pacienti léčení chemoterapií a/nebo radioterapií, užívající kortikosteroidy nebo antiangiogenní přípravky (používané k léčbě nádorových onemocnění), podstupující stomatologický výkon, pacienti bez pravidelné stomatologické péče, s onemocněním dásní nebo kuřáci, mohou být ve zvýšené míře ohroženi vznikem osteonekrózy čelisti.

Atypické zlomeniny stehenní kosti

Při léčbě přípravkem XGEVA se u některých pacientů vyskytly atypické zlomeniny stehenní kosti. Pokud se u Vás vyskytne nová nebo neobvyklá bolest v oblasti kyčle, třísla nebo stehna, kontaktujte svého lékaře.

Vysoké hladiny vápníku v krvi po ukončení léčby přípravkem XGEVA

U některých pacientů s velkobuněčným kostním nádorem byly týdny až měsíce po ukončení léčby zjištěny vysoké hladiny vápníku v krvi. Lékař bude po ukončení léčby přípravkem XGEVA u Vás sledovat známky a příznaky vysoké hladiny vápníku.

**Děti a dospívající**

Přípravek XGEVA se nedoporučuje podávat pacientům mladším 18 let s výjimkou dospívajících s velkobuněčným kostním nádorem, jejichž kosti již přestaly růst. Podávání přípravku XGEVA dětem a dospívajícím s jinými nádorovými onemocněními, která se rozšířila do kostí, nebylo studováno.

**Další léčivé přípravky a přípravek XGEVA**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To zahrnuje i léky dostupné bez lékařského předpisu. Je obzvláště důležité, abyste svého lékaře informoval(a), pokud užíváte

* jiný přípravek obsahující denosumab
* bisfosfonáty

Přípravek XGEVA se nesmí používat současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími denosumab nebo bisfosfonáty.

**Těhotenství a kojení**

Přípravek XGEVA nebyl hodnocen u těhotných žen. Je důležité, abyste svého lékaře informovala, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Přípravek XGEVA se nedoporučuje podávat těhotným ženám. Ženy v plodném věku musí při léčbě přípravkem XGEVA a minimálně po dobu 5 měsíců po ukončení léčby přípravkem XGEVA používat účinnou metodu antikoncepce.

Pokud při léčbě přípravkem XGEVA nebo v období kratším než 5 měsíců po ukončení léčby přípravkem XGEVA otěhotníte, informujte, prosím, svého lékaře.

Není známo, zda se přípravek XGEVA vylučuje do mateřského mléka. Je důležité, abyste svého lékaře informovala, pokud kojíte nebo se chystáte kojit. Lékař Vám pomůže se rozhodnout, zda přestat kojit nebo ukončit léčbu přípravkem XGEVA. Je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem XGEVA pro matku.

Pokud při léčbě přípravkem XGEVA kojíte, informujte, prosím, svého lékaře.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

**Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek XGEVA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

**XGEVA obsahuje sorbitol**

Tento léčivý přípravek obsahuje 78 mg sorbitolu v jedné injekční lahvičce.

**XGEVA obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce (120 mg), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

**3. Jak se přípravek XGEVA používá**

Za podání přípravku XGEVA zodpovídá zdravotnický pracovník.

Doporučená dávka přípravku XGEVA je 120 mg, podává se jednou za 4 týdny ve formě jednorázové podkožní (subkutánní) injekce do stehna, břicha nebo horní části paže. Pokud se léčíte s velkobuněčným kostním nádorem, dostanete další dávku 1 týden a 2 týdny po první dávce.

Přípravkem netřepejte.

Při léčbě přípravkem XGEVA máte užívat také vápník a vitamin D, pokud nemáte nadbytek vápníku v krvi. Lékař se s Vámi domluví na jejich užívání.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

**4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Informujte, prosím, okamžitě svého lékaře**, pokud se u Vás při léčbě přípravkem XGEVA objeví kterýkoli z těchto příznaků (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

* stažení svalu, záškuby, svalové křeče, necitlivost či brnění v prstech na rukou, nohou nebo kolem úst a/nebo záchvaty křečí, zmatenost nebo ztráta vědomí. Mohou to být známky nízké hladiny vápníku v krvi. Nízká hladina vápníku v krvi může vést ke změně srdečního rytmu, nazývané prodloužení QT intervalu, které lze pozorovat na elektrokardiogramu (EKG).

**Informujte, prosím, okamžitě svého lékaře a zubaře,** pokud se u Vás při léčbě přípravkem XGEVA nebo po ukončení léčby vyskytnou kterékoli z těchto příznaků (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

* neustupující bolest v ústech a/nebo čelisti a/nebo otok nebo nehojící se vřed v ústech nebo čelisti, výtok, necitlivost nebo pocit tíhy čelisti, nebo uvolnění zubu mohou být známkou poškození kosti čelisti (tzv. osteonekróza).

**Velmi časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

* bolest kostí, kloubů a/nebo svalů, která je někdy závažná,
* dušnost,
* průjem.

**Časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

* nízká hladina fosforu v krvi (hypofosfatemie),
* vypadnutí zubu,
* nadměrné pocení,
* u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním vznik další formy rakoviny.

**Méně časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

* vysoké hladiny vápníku v krvi (hyperkalcemie) po ukončení léčby u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem,
* nová nebo neobvyklá bolest v oblasti kyčle, třísla nebo stehna (může to být časný příznak možné zlomeniny stehenní kosti),
* vyrážka, která se může objevit na kůži, nebo vředy v ústech (lichenoidní erupce způsobené léky).

**Vzácné nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):

* alergické reakce (např. sípot nebo dechové obtíže; otok obličeje, rtů, jazyka, hrdla nebo jiných částí těla; vyrážka, svědění nebo výsev kopřivky na kůži). Ve vzácných případech mohou být alergické reakce závažné.

**Není známo** (z dostupných údajů nelze frekvenci určit):

* Poraďte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Může se jednat o známky poškození kosti v uchu.

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak přípravek XGEVA uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Injekční lahvičku můžete po vyjmutí z chladničky nechat před podáním přípravku dosáhnout pokojové teploty (do 25 °C). Podání injekce je pak příjemnější. Jakmile injekční lahvička dosáhne pokojové teploty (25 °C), nevracejte ji zpět do chladničky, musí být použita do 30 dní.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

**6. Obsah balení a další informace**

**Co přípravek XGEVA obsahuje**

* Léčivou látkou je denosumab. Jedna injekční lahvička obsahuje 120 mg denosumabu v 1,7 ml roztoku (odpovídá 70 mg/ml).
* Dalšími pomocnými látkami jsou ledová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E 420), polysorbát 20 a voda pro injekci.

**Jak přípravek XGEVA vypadá a co obsahuje toto balení**

XGEVA je injekční roztok (injekce).

XGEVA je čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý injekční roztok, který může obsahovat stopové množství průhledných až bílých bílkovinných částic.

Balení obsahuje jednu, tři nebo čtyři injekční lahvičky k jednorázovému použití.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemsko

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemsko

**Výrobce**

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Irsko

**Výrobce**

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  s.a. Amgen n.v.  Tél/Tel: +32 (0)2 7752711 | **Lietuva**  Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  Tel: +370 5 219 7474 |
| **България**  **Амджен България ЕООД**  Тел.: +359 (0)2 424 7440 | **Luxembourg/Luxemburg**  s.a. Amgen  Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 (0)2 7752711 |
| **Česká republika**  Amgen s.r.o.  Tel: +420 221 773 500 | **Magyarország**  Amgen Kft.  Tel.: +36 1 35 44 700 |
| **Danmark**  Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  Tlf: +45 39617500 | **Malta**  Amgen S.r.l.  Italy  Tel: +39 02 6241121 |
| **Deutschland**  Amgen GmbH  Tel.: +49 89 1490960 | **Nederland**  Amgen B.V.  Tel: +31 (0)76 5732500 |
| **Eesti**  Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  Tel: +372 586 09553 | **Norge**  Amgen AB  Tlf: +47 23308000 |
| **Ελλάδα**  Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  Τηλ: +30 210 3447000 | **Österreich**  Amgen GmbH  Tel: +43 (0)1 50 217 |
| **España**  Amgen S.A.  Tel: +34 93 600 18 60 | **Polska**  Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 581 3000 |
| **France**  Amgen S.A.S.  Tél: +33 (0)9 69 363 363 | **Portugal**  Amgen Biofarmacêutica, Lda.  Tel: +351 21 4220606 |
| **Hrvatska**  Amgen d.o.o.  Tel: +385 (0)1 562 57 20 | **România**  Amgen România SRL  Tel: +4021 527 3000 |
| **Ireland**  Amgen Ireland Limited  Tel: +353 1 8527400 | **Slovenija**  AMGEN zdravila d.o.o.  Tel: +386 (0)1 585 1767 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Amgen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 321 114 49 |
| **Italia**  Amgen S.r.l.  Tel: +39 02 6241121 | **Suomi/Finland**  Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland  Puh/Tel: +358 (0)9 54900500 |
| **Kύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741 741 | **Sverige**  Amgen AB  Tel: +46 (0)8 6951100 |
| **Latvija**  Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  Tel: +371 257 25888 |  |

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

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

**Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:**

* Roztok přípravku XGEVA před podáním pečlivě vizuálně zkontrolujte. Roztok může obsahovat stopové množství průhledných až bílých bílkovinných částic. Roztok nepodávejte, pokud je zakalen, má odlišnou barvu nebo obsahuje velké množství částic či cizorodých pevných částic.
* Přípravkem netřepejte.
* Abyste předešli nepříjemným pocitům v místě vpichu, nechte injekční lahvičku před podáním přípravku dosáhnout pokojové teploty (do 25 °C) a roztok aplikujte pomalu.
* Má být aplikován celý obsah injekční lahvičky.
* Pro podání denosumabu se doporučuje použít injekční jehlu 27 gauge.
* Injekční lahvička nemá být opakovaně propichována.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro pacienta

XGEVA 120 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

denosumab

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

1. Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
2. Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
3. Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
4. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
5. Lékař Vám dá kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které potřebujete vědět před léčbou a během léčby přípravkem XGEVA.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek XGEVA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek XGEVA používat
3. Jak se přípravek XGEVA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek XGEVA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek XGEVA a k čemu se používá

Přípravek XGEVA obsahuje denosumab, bílkovinu (monoklonální protilátku), která zpomaluje odbourávání kosti způsobené šířením zhoubného nádoru do kosti (kostní metastáza) nebo velkobuněčným kostním nádorem.

Přípravek XGEVA se používá u dospělých pacientů s pokročilým zhoubným nádorovým onemocněním k prevenci závažných komplikací způsobených kostními metastázami (např. zlomeniny, útlak míchy nebo stavy vyžadující léčbu ozařováním nebo operaci).

Přípravek XGEVA se také používá u dospělých a dospívajících s ukončeným růstem kostí k léčbě velkobuněčného kostního nádoru, který není možné léčit chirurgicky nebo kde není chirurgický výkon nejlepší možností.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek XGEVA používat

Nepoužívejte přípravek XGEVA

* jestliže jste alergický(á) na denosumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Lékař Vám nepodá přípravek XGEVA, pokud máte velmi nízkou hladinu vápníku v krvi, která není léčena.

Lékař Vám nepodá přípravek XGEVA, pokud máte nezhojené rány po stomatologickém nebo chirurgickém výkonu v ústech.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku XGEVA se poraďte se svým lékařem.

Užívání vápníku a vitaminu D

Při léčbě přípravkem XGEVA máte užívat vápník a vitamin D, pokud nemáte vysokou hladinu vápníku v krvi. Lékař se s Vámi domluví na jejich užívání. Máte-li nízkou hladinu vápníku v krvi, lékař Vám může vápník předepsat ještě před zahájením léčby přípravkem XGEVA.

Nízká hladina vápníku v krvi

Informujte, prosím, ihned svého lékaře, pokud se u Vás při léčbě přípravkem XGEVA objeví stahy svalů, záškuby nebo svalové křeče a/nebo necitlivost či brnění v prstech na rukou, nohou nebo kolem úst a/nebo záchvaty křečí, zmatenost a ztráta vědomí. Můžete mít nízkou hladinu vápníku v krvi.

Porucha funkce ledvin

Informujte svého lékaře, pokud máte nebo jste někdy měl(a) závažné potíže s ledvinami, selhání ledvin nebo jste potřeboval(a) dialýzu. Jedná se o stavy, které mohou zvyšovat riziko nízké hladiny vápníku v krvi, obzvlášť pokud neužíváte vápník.

Potíže s ústy, zuby a čelistmi

U pacientů, kteří dostávají injekce přípravku XGEVA k léčbě stavů spojených s nádorovým onemocněním, byl často (může postihnout až 1 z 10 pacientů) hlášen nežádoucí účinek nazývaný osteonekróza čelisti (poškození kosti v čelisti). Osteonekróza čelisti se může rovněž vyskytnout po ukončení léčby.

Je důležité pokusit se vzniku osteonekrózy čelisti zabránit, protože může být bolestivá a její léčba může být složitá. Aby se snížilo riziko vzniku osteonekrózy čelisti, dodržujte tato opatření:

* Před zahájením léčby řekněte svému lékaři / zdravotní sestře (zdravotnickému pracovníkovi) pokud máte problémy v ústech nebo se zuby. Lékař odloží zahájení léčby, pokud máte v ústech nezhojené rány po stomatologickém nebo chirurgickém výkonu. Lékař Vám může doporučit, abyste před zahájením léčby přípravkem XGEVA podstoupil(a) zubní prohlídku.
* Při léčbě přípravkem XGEVA je důležité pečlivě dodržovat hygienu dutiny ústní a pravidelně chodit na zubní prohlídky. Pokud máte zubní protézu, ujistěte se, že dobře sedí.
* Jestliže se aktuálně léčíte u zubaře nebo pokud se chystáte podstoupit stomatologický výkon (např. vytržení zubu), informujte o tom svého lékaře a sdělte svému zubaři, že jste léčen(a) přípravkem XGEVA.
* Kontaktujte okamžitě svého lékaře a zubaře, pokud se u Vás objeví potíže v ústech nebo se zuby, jako je například vypadnutí zubu, bolest či otok, nehojící se vředy či výtok, protože to mohou být známky osteonekrózy čelisti.

Pacienti léčení chemoterapií a/nebo radioterapií, užívající kortikosteroidy nebo antiangiogenní přípravky (používané k léčbě nádorových onemocnění), podstupující stomatologický výkon, pacienti bez pravidelné stomatologické péče, s onemocněním dásní nebo kuřáci, mohou být ve zvýšené míře ohroženi vznikem osteonekrózy čelisti.

Atypické zlomeniny stehenní kosti

Při léčbě přípravkem XGEVA se u některých pacientů vyskytly atypické zlomeniny stehenní kosti. Pokud se u Vás vyskytne nová nebo neobvyklá bolest v oblasti kyčle, třísla nebo stehna, kontaktujte svého lékaře.

Vysoké hladiny vápníku v krvi po ukončení léčby přípravkem XGEVA

U některých pacientů s velkobuněčným kostním nádorem byly týdny až měsíce po ukončení léčby zjištěny vysoké hladiny vápníku v krvi. Lékař bude po ukončení léčby přípravkem XGEVA u Vás sledovat známky a příznaky vysoké hladiny vápníku.

Děti a dospívající

Přípravek XGEVA se nedoporučuje podávat pacientům mladším 18 let s výjimkou dospívajících s velkobuněčným kostním nádorem, jejichž kosti již přestaly růst. Podávání přípravku XGEVA dětem a dospívajícím s jinými nádorovými onemocněními, která se rozšířila do kostí, nebylo studováno.

Další léčivé přípravky a přípravek XGEVA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To zahrnuje i léky dostupné bez lékařského předpisu. Je obzvláště důležité, abyste svého lékaře informoval(a), pokud užíváte

* jiný přípravek obsahující denosumab
* bisfosfonáty

Přípravek XGEVA se nesmí používat současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími denosumab nebo bisfosfonáty.

Těhotenství a kojení

Přípravek XGEVA nebyl hodnocen u těhotných žen. Je důležité, abyste svého lékaře informovala, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Přípravek XGEVA se nedoporučuje podávat těhotným ženám. Ženy v plodném věku musí při léčbě přípravkem XGEVA a minimálně po dobu 5 měsíců po ukončení léčby přípravkem XGEVA používat účinnou metodu antikoncepce.

Pokud při léčbě přípravkem XGEVA nebo v období kratším než 5 měsíců po ukončení léčby přípravkem XGEVA otěhotníte, informujte, prosím, svého lékaře.

Není známo, zda se přípravek XGEVA vylučuje do mateřského mléka. Je důležité, abyste svého lékaře informovala, pokud kojíte nebo se chystáte kojit. Lékař Vám pomůže se rozhodnout, zda přestat kojit nebo ukončit léčbu přípravkem XGEVA. Je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem XGEVA pro matku.

Pokud při léčbě přípravkem XGEVA kojíte, informujte, prosím, svého lékaře.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek XGEVA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

XGEVA obsahuje sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 37 mg sorbitolu v jedné předplněné injekční stříkačce.

XGEVA obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce (120 mg), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

XGEVA předplněná injekční stříkačka obsahuje fenylalanin

Tento léčivý přípravek obsahuje 6,1 mg fenylalaninu v jedné předplněné injekční stříkačce.

Fenylalanin pro Vás může být škodlivý, pokud máte fenylketonurii, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

3. Jak se přípravek XGEVA používá

Pokyny ke správné aplikaci injekce přípravku XGEVA naleznete na konci této příbalové informace.

Doporučená dávka přípravku XGEVA je 120 mg, podává se jednou za 4 týdny ve formě jednorázové podkožní (subkutánní) injekce. Předplněnou injekční stříkačku přípravku XGEVA lze aplikovat do stehna nebo do břicha (s výjimkou oblasti do 5 cm okolo pupku). První samostatná aplikace předplněné injekční stříkačky s přípravkem XGEVA má proběhnout pod dohledem zdravotnického pracovníka. Pokud Vám injekci podává někdo jiný, přípravek XGEVA lze aplikovat do stehna, břicha nebo vnější části paže. Injekční techniky Vás nebo Vašeho pečovatele má naučit zdravotnický pracovník. Pokud se léčíte s velkobuněčným kostním nádorem, dostanete další dávku 1 týden a 2 týdny po první dávce.

Přípravkem netřepejte.

Při léčbě přípravkem XGEVA máte užívat také vápník a vitamin D, pokud nemáte nadbytek vápníku v krvi. Lékař se s Vámi domluví na jejich užívání.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Informujte, prosím, okamžitě svého lékaře**, pokud se u Vás při léčbě přípravkem XGEVA objeví kterýkoli z těchto příznaků (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

* stažení svalu, záškuby, svalové křeče, necitlivost či brnění v prstech na rukou, nohou nebo kolem úst a/nebo záchvaty křečí, zmatenost nebo ztráta vědomí. Mohou to být známky nízké hladiny vápníku v krvi. Nízká hladina vápníku v krvi může vést ke změně srdečního rytmu, nazývané prodloužení QT intervalu, které lze pozorovat na elektrokardiogramu (EKG).

**Informujte, prosím, okamžitě svého lékaře a zubaře,** pokud se u Vás při léčbě přípravkem XGEVA nebo po ukončení léčby vyskytnou kterékoli z těchto příznaků (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

* neustupující bolest v ústech a/nebo čelisti a/nebo otok nebo nehojící se vřed v ústech nebo čelisti, výtok, necitlivost nebo pocit tíhy čelisti, nebo uvolnění zubu mohou být známkou poškození kosti čelisti (tzv. osteonekróza).

**Velmi časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

* bolest kostí, kloubů a/nebo svalů, která je někdy závažná,
* dušnost,
* průjem.

**Časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

* nízká hladina fosforu v krvi (hypofosfatemie),
* vypadnutí zubu,
* nadměrné pocení,
* u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním vznik další formy rakoviny.

**Méně časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

* vysoké hladiny vápníku v krvi (hyperkalcemie) po ukončení léčby u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem,
* nová nebo neobvyklá bolest v oblasti kyčle, třísla nebo stehna (může to být časný příznak možné zlomeniny stehenní kosti),
* vyrážka, která se může objevit na kůži, nebo vředy v ústech (lichenoidní erupce způsobené léky).

**Vzácné nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):

* alergické reakce (např. sípot nebo dechové obtíže; otok obličeje, rtů, jazyka, hrdla nebo jiných částí těla; vyrážka, svědění nebo výsev kopřivky na kůži). Ve vzácných případech mohou být alergické reakce závažné.

**Není známo** (z dostupných údajů nelze frekvenci určit):

* Poraďte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Může se jednat o známky poškození kosti v uchu.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek XGEVA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněnou injekční stříkačku můžete po vyjmutí z chladničky nechat před podáním přípravku dosáhnout pokojové teploty (do 25 °C). Podání injekce je pak příjemnější. Jakmile předplněná injekční stříkačka dosáhne pokojové teploty (25 °C), nevracejte ji zpět do chladničky, musí být použita do 30 dní.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek XGEVA obsahuje

* Léčivou látkou je denosumab. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 120 mg denosumabu v 1 ml roztoku (odpovídá 120 mg/ml).
* Dalšími pomocnými látkami jsou ledová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E 420), polysorbát 20 a voda pro injekci.

Jak přípravek XGEVA vypadá a co obsahuje toto balení

XGEVA je injekční roztok (injekce).

XGEVA je čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý injekční roztok, který může obsahovat stopové množství průhledných až bílých bílkovinných částic.

Balení obsahuje jednu, tři nebo čtyři předplněné injekční stříkačky k jednorázovému použití s chráničem jehly.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemsko

Držitel rozhodnutí o registraci

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemsko

Výrobce

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Irsko

Výrobce

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

|  |  |
| --- | --- |
| België/Belgique/Belgien  s.a. Amgen n.v.  Tél/Tel: +32 (0)2 7752711 | Lietuva  Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  Tel: +370 5 219 7474 |
| България  Амджен България ЕООД  Тел.: +359 (0)2 424 7440 | Luxembourg/Luxemburg  s.a. Amgen  Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 (0)2 7752711 |
| Česká republika  Amgen s.r.o.  Tel: +420 221 773 500 | Magyarország  Amgen Kft.  Tel.: +36 1 35 44 700 |
| Danmark  Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  Tlf: +45 39617500 | Malta  Amgen S.r.l.  Italy  Tel: +39 02 6241121 |
| Deutschland  Amgen GmbH  Tel.: +49 89 1490960 | Nederland  Amgen B.V.  Tel: +31 (0)76 5732500 |
| Eesti  Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  Tel: +372 586 09553 | Norge  Amgen AB  Tlf: +47 23308000 |
| Ελλάδα  Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  Τηλ.: +30 210 3447000 | Österreich  Amgen GmbH  Tel: +43 (0)1 50 217 |
| España  Amgen S.A.  Tel: +34 93 600 18 60 | Polska  Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 581 3000 |
| France  Amgen S.A.S.  Tél: +33 (0)9 69 363 363 | Portugal  Amgen Biofarmacêutica, Lda.  Tel: +351 21 4220606 |
| Hrvatska  Amgen d.o.o.  Tel: +385 (0)1 562 57 20 | România  Amgen România SRL  Tel: +4021 527 3000 |
| Ireland  Amgen Ireland Limited  Tel: +353 1 8527400 | Slovenija  AMGEN zdravila d.o.o.  Tel: +386 (0)1 585 1767 |
| Ísland  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | Slovenská republika  Amgen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 321 114 49 |
| Italia  Amgen S.r.l.  Tel: +39 02 6241121 | Suomi/Finland  Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland  Puh/Tel: +358 (0)9 54900500 |
| Kύπρος  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ.: +357 22741 741 | Sverige  Amgen AB  Tel: +46 (0)8 6951100 |
| Latvija  Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  Tel: +371 257 25888 |  |

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

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

|  |
| --- |
| Pokyny k použití |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Části předplněné injekční stříkačky s automatickým chráničem jehly | | |
| |  | | --- | |  | | Hlavice  pístu | | Křidélka  chrániče jehly | | Opěrka pro  prsty | | Válec  stříkačky | | Kryt jehly  (jehla uvnitř) | |  | |  | | --- | |  | | Táhlo pístu | | Píst | | Štítek | | Průhledové okénko | |

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Důležité informace, které musíte před aplikací přípravku XGEVA znát | |
| Používání XGEVA předplněné injekční stříkačky: | |
|  | Je důležité, abyste se nepokoušel(a) si injekci aplikovat, dokud Vás v tom lékař nebo jiný zdravotník neproškolí. |
|  | Přípravek XGEVA se podává ve formě injekce do tkáně těsně pod kůži (tzv. subkutánní injekce). |
|  | **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud je poškozená krabička nebo je porušený obal. |
|  | **Netřepejte** předplněnou injekční stříkačkou. |
|  | **Neodstraňujte** kryt jehly z předplněné injekční stříkačky, dokud nejste připraven(a) injekci podat. |
|  | **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud předtím spadla na tvrdý povrch. Některá část předplněné injekční stříkačky může být poškozena, a to i v případě, že poškození nevidíte. Použijte novou předplněnou injekční stříkačku, pokud je k dispozici, a kontaktujte svého lékaře nebo jiného poskytovatele zdravotní péče. |
|  | |
| **Důležité:** Předplněnou injekční stříkačku a nádobu na ostrý odpad uchovávejte mimo dohled a dosah dětí. | |

|  |  |
| --- | --- |
| 2. Příprava k injekční aplikaci přípravku XGEVA | |
| 2a | Vezměte předplněnou injekční stříkačku za válec a vyjměte ji z obalu. |
|  | |
|  | **Neberte** stříkačku za táhlo pístu, opěrku na prsty ani kryt jehly. |
|  | **Neberte** stříkačku za křidélka chrániče jehly. |
|  | Vraťte veškeré nepoužité předplněné injekční stříkačky zpět do chladničky. |

|  |  |
| --- | --- |
| 2b | Počkejte 30 minut, než předplněná injekční stříkačka dosáhne pokojové teploty. |
| POČKEJTE 30 minut | |
|  | Nechte předplněnou injekční stříkačku přirozeně zahřát. |
|  | **Nezahřívejte** ji horkou vodou, v mikrovlnné troubě ani na přímém slunečním světle. |
|  | **Netřepejte** předplněnou injekční stříkačkou. |
|  | Aplikace předplněné injekční stříkačky při pokojové teplotě je příjemnější. |
|  | Pokud předplněná injekční stříkačka dosáhla pokojové teploty, nevracejte ji do chladničky, musíte ji použít během 30 dnů. |

|  |  |
| --- | --- |
| 2c | Připravte si potřeby pro injekci a umístěte je na čistý, dobře osvětlený povrch. |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | |  |  | Alkoholový tampon | |  | Náplast | | Nádoba na ostrý odpad | Smotek vaty nebo čtvereček gázy | |  |  | | |
|  | XGEVA předplněná injekční stříkačka (o pokojové teplotě) |
|  | Nádoba na ostrý odpad |
|  | Alkoholový tampon |
|  | Náplast |
|  | Smotek vaty nebo čtvereček gázy |

|  |  |
| --- | --- |
| 3. Příprava na injekci | |
| 3a | Zkontrolujte léčivý přípravek. |
| |  |  | | --- | --- | |  | Léčivý přípravek | |  | | |
|  | Má být čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý. |
|  | Roztok může obsahovat stopové množství průhledných až bílých bílkovinných částic. |
|  | Je v pořádku, pokud v předplněné injekční stříkačce vidíte vzduchové bubliny. |
|  | **Nepodávejte** léčivý přípravek, pokud je zakalený, má odlišnou barvu nebo obsahuje velké množství částic či cizorodých pevných částic. |
|  | |
| **Důležité:** Pokud je přípravek zakalený, má odlišnou barvu nebo obsahuje velké množství částic či cizorodých pevných částic, kontaktujte svého lékaře nebo jiného poskytovatele zdravotní péče. | |

|  |  |
| --- | --- |
| 3b | Zkontrolujte dobu použitelnosti (EXP) a prohlédněte předplněnou injekční stříkačku. |
| |  |  | | --- | --- | |  | Doba použitelnosti | |  | | |
|  | **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud doba použitelnosti uplynula. |
|  | **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku v případě, že: |
| * Kryt jehly chybí nebo je uvolněný. | |
| * Je prasklá nebo částečně rozbitá. | |
| * Spadla na tvrdý povrch. | |
|  | |
| **Důležité:** Ve všech případech kontaktujte svého lékaře nebo jiného poskytovatele zdravotní péče. | |

|  |  |
| --- | --- |
| 3c | Aplikujte injekci do jednoho z následujících míst. |
|  | |
|  | Injekci si podejte do stehna nebo břicha (s výjimkou oblasti do 5 cm okolo pupku). |
|  | Druhá osoba Vám ji může aplikovat do stehna, břicha nebo vnější části paže. |
|  | Důkladně si umyjte ruce vodou a mýdlem. |
|  | Místo podání injekce očistěte alkoholovým tamponem. |
|  | Nechte kůži samovolně oschnout. |
|  | Očištěné oblasti se už **nedotýkejte** až do podání injekce. |
|  | |
| **Důležité:** Vyhněte se jizvám, striím a místům, kde je kůže citlivá, pohmožděná, zarudlá nebo ztvrdlá. | |

|  |
| --- |
| 4. Injekce přípravku XGEVA |
|  |
| **Důležité:** Kryt jehly sejměte až bezprostředně před podáním injekce (max. 5 minut), protože může dojít k vysychání léčivého přípravku. |

|  |  |
| --- | --- |
| 4a | Držte předplněnou injekční stříkačku za válec a tahem sundejte kryt jehly. |
|  | |
|  | **Neotáčejte** s krytem jehly ani jej **neohýbejte**. |
|  | Nikdy kryt jehly **nenasazujte** zpět na jehlu. Může dojít k jejímu poškození. |
|  | Po sejmutí krytu jehly dejte pozor, aby se jehly **nic nedotklo**. |
|  | Po sejmutí krytu jehly předplněnou injekční stříkačku nikam **nepokládejte**. |
|  | **Nesnažte se** z předplněné injekční stříkačky vytlačit vzduchové bubliny. Pokud vidíte vzduchové bubliny, je to v pořádku. |
|  | Kapka léčivého přípravku na hrotu jehly je normální. |

|  |  |
| --- | --- |
| 4b | Před injekcí uchopte kůži kolem místa podání. |
| KOŽNÍ ŘASA | |
|  | |
|  | Uchopte kůži mezi palec a ukazovák a vytvořte tím pro injekci kožní řasu. |
|  | Měla by pokud možno být asi 5 cm široká. |

|  |  |
| --- | --- |
| 4c | Vpíchněte jehlu do vytvořené kožní řasy. |
| VPICH | |
|  | |
|  | Vpíchněte jehlu do vytvořené kožní řasy buď kolmo, nebo pod úhlem 45°. |
|  | **Nedotýkejte se** při vpichování jehly táhla pístu, protože by mohlo dojít k úniku léčivého přípravku. |

|  |  |
| --- | --- |
| 4d | Pomalu stlačujte hlavici pístu, dokud nebude celá mezi křidélky chrániče jehly. Možná pocítíte nebo uslyšíte cvaknutí. |
| INJEKCE | |
|  | |
|  | Nikdy za táhlo pístu **netahejte**. |
|  | **Nevytahujte** jehlu, dokud nedojde k podání veškerého léčivého přípravku. |

|  |  |
| --- | --- |
| 4e | Za stálého tlaku na hlavici pístu vytáhněte jehlu z kůže. |
| VYTAŽENÍ | |
|  | |
|  | Za stálého tlaku na hlavici pístu vytáhněte jehlu z kůže. |
|  | Po vytažení jehly uvolněte kožní řasu. |
|  | Pomalu sundejte palec z hlavice pístu. Prázdná předplněná injekční stříkačka se následně vysune nahoru a celou jehlu zakryje chránič. |
|  | Místo vpichu **netřete**. |
|  | Pokud se objeví krev, přitlačte na vpich smotek vaty nebo čtvereček gázy. Pokud je to třeba, použijte náplast. |

|  |
| --- |
| 5. Dokončení a likvidace přípravku XGEVA |
|  |
| **Důležité:** Nikdy kryt jehly nenasazujte zpět na jehlu. |

|  |  |
| --- | --- |
| 5a | Použitou předplněnou injekční stříkačku a kryt jehly vyhoďte do nádoby na ostrý odpad. |
|  | |
|  | Likvidace léčivých přípravků musí být provedena v souladu s místními požadavky. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí. |
|  | |
| Předplněnou injekční stříkačku **nevhazujte** do tříděného ani směsného odpadu. | |
|  | Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte** opakovaně. |