

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Denosumab Intas 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 60 mg denosumabu v 1 ml roztoku (60 mg/ml).

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

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg sorbitolu a 0,1 mg polysorbátu 20 v jednom ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin. U postmenopauzálních žen denosumab významně snižuje riziko zlomenin obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin celkového proximálního femuru.

Léčba úbytku kostní hmoty vzniklého následkem hormonální ablace u mužů s karcinomem prostaty, u kterých je zvýšené riziko vzniku zlomenin (viz bod 5.1). U mužů s karcinomem prostaty, léčených hormonální ablací, denosumab významně snižuje riziko zlomenin obratlů.

Léčba úbytku kostní hmoty spojeného s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy u dospělých pacientů se zvýšeným rizikem zlomenin (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka denosumabu je 60 mg, podávaná jednorázovou subkutánní injekcí jednou za 6 měsíců do stehna, břicha nebo horní části paže.

Pacienti musejí mít adekvátní suplementaci vápníku a vitamínu D (viz bod 4.4).

Pacienti léčení přípravkem Denosumab Intas mají dostat příbalovou informaci a kartu pacienta.

Optimální celková délka antiresorpční léčby osteoporózy (zahrnující denosumab a bisfosfonáty) nebyla stanovena. Potřeba další léčby se má pravidelně přehodnocovat na základě přínosů a potenciálních rizik denosumabu pro individuálního pacienta, zejména po 5 nebo více letech léčby (viz bod 4.4).

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů není třeba dávku přípravku upravovat.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku přípravku upravovat (doporučení ohledně sledování hladin vápníku viz bod 4.4).

U pacientů s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy a s těžkou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace, GFR < 30 ml/min) nejsou k dispozici žádné údaje.

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Přípravek Denosumab Intas se nemá používat u dětí ve věku do 18 let z důvodu bezpečnostních obav souvisejících se závažnou hyperkalcemií, potenciální inhibicí růstu kostí a nedostatečným prořezáváním zubů (viz body 4.4 a 5.3). V současnosti dostupné údaje týkající se dětí ve věku od 2 do 17 let jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Subkutánní podání.

Přípravek má podávat osoba náležitě zaškolená v aplikaci subkutánních injekcí.

Návod k použití, zacházení a likvidaci je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

Hypokalcemie (viz bod 4.4).

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.

Suplementace vápníku a vitaminu D

U všech pacientů je důležitý dostatečný příjem vápníku a vitaminu D.

Opatření pro použití

Hypokalcemie

Je důležité identifikovat pacienty s rizikem hypokalcemie. Před zahájením léčby je nutné upravit hypokalcemii dostatečným příjmem vápníku a vitaminu D. Doporučuje se klinicky monitorovat hladinu vápníku před každou dávkou a u pacientů predisponovaných k hypokalcemii i do dvou týdnů po úvodní dávce. Pokud se u jakéhokoliv pacienta objeví během léčby suspektní příznaky hypokalcemie (příznaky viz bod 4.8), mají se změřit hladiny vápníku.

Pacienty je třeba poučit, aby hlásili příznaky hypokalcemie.

Z postmarketingového sledování byla hlášena závažná symptomatická hypokalcemie (vedoucí k hospitalizaci, život ohrožujícím nežádoucím účinkům a fatálním případům). I když se většina případů vyskytla během prvních týdnů po zahájení léčby, objevila se i později.

Souběžná léčba glukokortikoidy je dalším rizikovým faktorem hypokalcemie.

Porucha funkce ledvin

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku hypokalcemie. Riziko vzniku hypokalcemie a průvodního vzestupu hladin parathyroidního hormonu se zvyšuje se zvyšujícím se stupněm poruchy funkce ledvin. Byly hlášeny závažné a fatální případy. U těchto pacientů je obzvláště důležitý adekvátní příjem vápníku, vitamínu D a pravidelné sledování hladiny vápníku, viz výše.

Kožní infekce

U pacientů léčených denosumabem se mohou vyskytnout kožní infekce (zejména flegmóna) vyžadující hospitalizaci (viz bod 4.8). Pacient má být poučen, že v případě výskytu známek či příznaků flegmóny musí neodkladně vyhledat lékařskou pomoc.

Osteonekróza čelisti (ONJ)

U pacientů s osteoporózou, kterým byl podáván denosumab, byla vzácně hlášena ONJ (viz bod 4.8).

Zahájení léčby/nové léčebné kúry má být odloženo u pacientů s nezhojenými lézemi měkkých tkání v ústech. Před léčbou denosumabem se pacientům se souběžnými rizikovými faktory 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 resorpci (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, parodontální onemocnění, špatně padnoucí zubní protéza, dentální onemocnění v anamnéze, invazivní výkony v dutině ústní (např. extrakce zubů).

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

Má se vytvořit plán léčby jednotlivých 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 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 diafyzární oblasti femuru a jsou charakteristické specifickými radiografickými nálezy. Atypické zlomeniny femuru byly zaznamenány také u pacientů s některými komorbiditami (např. deficienze vitamínu D, revmatoidní artritida, hypofosfatázie) a spojeny s užíváním některých léčivých přípravků (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 denosumabem u pacientů s podezřením na atypickou zlomeninu femuru se má zvážit při současném posouzení stavu pacienta na základě individuálního hodnocení přínosu a rizika léčby. Během léčby denosumabem mají být pacienti poučeni, 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.

Dlouhodobá antiresorpční léčba

Dlouhodobá antiresorpční léčba (zahrnující denosumab a bisfosfonáty) může přispět ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků jako je osteonekróza čelisti a atypické zlomeniny femuru kvůli významnému potlačení kostní remodelace (viz bod 4.2).

Vysazení léčby

Po vysazení denosumabu se očekává pokles denzity kostního minerálu (BMD) (viz bod 5.1), což vede ke zvýšenému riziku zlomenin. Proto se doporučuje monitorování BMD a má by být zvážena alternativní léčba podle klinických doporučení.

Souběžná léčba jinými přípravky obsahujícími denosumab

Pacienti léčení denosumabem nemají být zároveň léčeni jinými přípravky obsahujícími denosumab (k prevenci kostních příhod u dospělých s metastázami solidních nádorů do kostí).

Hyperkalcemie u pediatrických pacientů

Přípravek Denosumab Intas se nemá používat u pediatrických pacientů (ve věku do 18 let). Byla hlášena závažná hyperkalcemie. Některé případy v klinických hodnoceních byly komplikované akutním poškozením ledvin.

Upozornění na pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg sorbitolu v jednom ml roztoku. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek souběžně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 20 v jedné 1ml předplněné injekční stříkačce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 60 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V interakční studii denosumab neovlivňoval farmakokinetiku midazolamu, který je metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4). To naznačuje, že by denosumab neměl měnit farmakokinetiku léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A4.

Klinické údaje o souběžném podávání denosumabu a substituční hormonální léčby (estrogen)

nejdou k dispozici, nicméně potenciál pro farmakodynamickou interakci je považován za nízký.

Podle údajů z přechodové studie (z alendronátu na denosumab) předchozí léčba alendronátem neovlivnila farmakokinetiku a farmakodynamiku denosumabu u postmenopauzálních žen s osteoporózou.

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 Denosumab Intas se nedoporučuje podávat těhotným ženám a ženám ve fertilním věku nepoužívajícím antikoncepci. Ženy je třeba upozornit, aby během léčby a nejméně 5 měsíců po léčbě přípravkem Denosumab Intas neotěhotněly. Všechny účinky přípravku Denosumab Intas jsou pravděpodobně silnější v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství, protože monoklonální protilátky procházejí přes placentu lineárně v průběhu těhotenství, přičemž největší množství prochází během třetího trimestru.

Kojení

Není známo, zda se denosumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie provedené u geneticky modifikovaných myši, kterým byl RANKL vyrazen odstraněním příslušného genu (tzv. knockoutované myši), naznačují, že absence RANKL (cíl denosumabu – viz bod 5.1) 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 Denosumab Intas, přičemž je nutno brát v úvahu přínos kojení pro novorozence/kojené dítě a přínos léčby přípravkem Denosumab Intas pro ženu.

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

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Nejčastější nežádoucí účinky denosumabu (pozorované u více než jednoho pacienta z deseti) jsou muskuloskeletální bolest a bolest končetin. U pacientů léčených denosumabem byly pozorovány méně časté případy flegmóny, vzácné případy hypokalcemie, hypersenzitivity, osteonekrózy čelisti a atypických zlomenin femuru (viz body 4.4 a 4.8 – popis vybraných nežádoucích účinků).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Údaje uvedené níže v tabulce 1 popisují nežádoucí účinky hlášené z klinických studií fáze II a III u pacientů s osteoporózou a u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty podstupujících hormonální ablacii; a/nebo ze spontánních hlášení.

Pro klasifikaci nežádoucích účinků (viz tabulka 1) byla použita následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ 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 osteoporózou a u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty léčených hormonální ablací

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté Časté Méně časté Méně časté Méně časté	Infekce močových cest Infekce horních cest dýchacích Divertikulitida ¹ Flegmóna ¹ Ušní infekce
Poruchy imunitního systému	Vzácné Vzácné	Hypersenzitivita na léčivý přípravek ¹ Anafylaktická reakce ¹
Poruchy metabolismu a výživy	Vzácné	Hypokalcemie ¹
Poruchy nervového systému	Časté	Ischias
Gastrointestinální poruchy	Časté Časté	Zácpa Abdominální diskomfort
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté Časté Časté Méně časté Velmi vzácné	Vyrážka Ekzém Alopecie Lichenoidní erupce způsobené léky Hypersenzitivní vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté Velmi časté Vzácné Vzácné Není známo	Bolest končetin Muskuloskeletální bolest ¹ Osteonekróza čelisti ¹ Atypické zlomeniny femuru ¹ Osteonekróza zevního zvukovodu ²

¹ Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků.

² Viz bod 4.4.

V souhrnné analýze údajů z placebem kontrolovaných klinických hodnocení fáze II a fáze III byla přibližná frekvence výskytu onemocnění podobnému chřipce 1,2 % při podávání denosumabu a 0,7 % u placeba. Ačkoliv souhrnná analýza zjistila výše uvedený rozdíl, stratifikovaná analýza tento rozdíl nepotvrdila.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypokalcemie

Ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III u postmenopauzálních žen s osteoporózou byl po podání denosumabu zaznamenán pokles hladiny vápníku (pod 1,88 mmol/l) přibližně u 0,05 % (2 ze 4 050) pacientek. Poklesy hladin vápníku v séru (pod 1,88 mmol/l) nebyly hlášeny ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III u pacientů léčených hormonální ablací ani v placebem kontrolované klinické studii fáze III u mužů s osteoporózou.

Z postmarketingového sledování byla převážně u pacientů se zvýšeným rizikem výskytu hypokalcemie dostávajících denosumab vzácně hlášena závažná symptomatická hypokalcemie, která měla za následek hospitalizaci, život ohrožující nežádoucí účinky a fatální případy. Většina případů se vyskytla během prvních týdnů úvodní léčby. Příklady klinických projevů závažné symptomatické hypokalcemie zahrnovaly prodloužení QT intervalu, tetanii, epileptické záchvaty a poruchy duševního

stavu (viz bod 4.4). Příznaky hypokalcemie v klinických studiích s denosumabem zahrnovaly parestzie nebo svalovou ztuhlost, záškuby, spazmy a svalové křeče.

Kožní infekce

V placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III byl celkový výskyt kožních infekcí podobný v placebové skupině i ve skupině léčené denosumabem: u postmenopauzálních žen s osteoporózou (placebo [1,2 %, 50 ze 4 041] versus denosumab [1,5 %, 59 ze 4 050]); u mužů s osteoporózou (placebo [0,8 %, 1 ze 120] versus denosumab [0 %, 0 ze 120]); u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty léčených hormonální ablací (placebo [1,7 %, 14 z 845] versus denosumab [1,4 %, 12 z 860]). Kožní infekce vyžadující hospitalizaci byly hlášeny u 0,1 % (3 ze 4 041) postmenopauzálních žen s osteoporózou léčených placebem, oproti 0,4 % (16 ze 4 050) žen léčených denosumabem. V těchto případech se jednalo převážně o flegmónu. V klinických hodnoceních u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty byl výskyt kožních infekcí, hlášených jako závažný nežádoucí účinek, ve skupině léčené placebem (0,6 %, 5 z 845) i ve skupinách léčených denosumabem (0,6 %, 5 z 860) podobný.

Osteonekróza čelisti

ONJ byla hlášena vzácně u 16 pacientů v klinických studiích s osteoporózou a u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty léčených hormonální ablací zahrnujících celkem 23 148 pacientů (viz bod 4.4).

Třináct z těchto případů ONJ se vyskytlo u postmenopauzálních žen s osteoporózou v průběhu prodloužení fáze III klinického hodnocení po léčbě denosumabem po dobu až 10 let. Incidence ONJ byla 0,04 % u 3leté, 0,06 % u 5leté a 0,44 % u 10leté léčby denosumabem. Riziko výskytu ONJ se zvyšovalo s dobou trvání expozice denosumabu.

Riziko výskytu ONJ bylo také hodnoceno v retrospektivní kohortové studii u 76 192 postmenopauzálních žen, u kterých byla nově zahájena léčba denosumabem. Incidence ONJ byla 0,32 % (95% interval spolehlivosti [CI]: 0,26; 0,39) u pacientek používajících denosumab po dobu až 3 let a 0,51 % (95% CI: 0,39; 0,65) u pacientek používajících denosumab po dobu až 5 let v rámci následného sledování.

Atypické zlomeniny femuru

V programu klinických studií s osteoporózou byly vzácně hlášeny atypické zlomeniny femuru u pacientů léčených denosumabem (viz bod 4.4).

Divertikulitida

V jednom placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze III u pacientů s karcinomem prostaty léčených androgen deprivační terapií (ADT) byl pozorován rozdílný výskyt divertikulitidy jako nežádoucího účinku (1,2 % denosumab, 0 % placebo). Incidence divertikulitidy ve skupině postmenopauzálních žen nebo mužů s osteoporózou a ve skupině žen léčených inhibitory aromatázy pro nemetastazující karcinom prsu byla srovnatelná.

Hypersenzitivní reakce související s lékem

Z postmarketingového sledování byla u pacientů léčených denosumabem vzácně hlášena hypersenzitivita související s lékem, včetně vyrážky, urtikarie, otoku obličeje, erytému a anafylaktických reakcí.

Muskuloskeletální bolest

Z postmarketingového sledování byla u pacientů léčených denosumabem hlášena muskuloskeletální bolest včetně závažných případů. V klinických studiích byla muskuloskeletální bolest velmi častá v obou skupinách jak s denosumabem, tak s placebem. Muskuloskeletální bolest vedoucí k přerušení léčby ve studii byla méně častá.

Lichenoidní erupce způsobené léky

Lichenoidní erupce způsobené léky (např. reakce odpovídající obrazu lichen ruber planus) byly hlášeny u pacientů z postmarketingového sledování.

Další zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Přípravek Denosumab Intas se nemá používat u pediatrických pacientů (ve věku do 18 let). Byla hlášena závažná hyperkalcemie (viz bod 5.1). Některé případy v klinických hodnoceních byly komplikované akutním poškozením ledvin.

Porucha funkce ledvin

V klinických hodnoceních byli hypokalcemií více ohroženi pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti, pokud neužívali vápník. Dostatečný příjem vápníku a vitamínu D je důležitý u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u dialyzovaných pacientů (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](#)**.

4.9 Předávkování

Neexistují zkušenosti s předávkováním v klinických hodnoceních. Denosumab byl podáván v rámci klinických hodnocení v dávkách až 180 mg každé 4 týdny (kumulativní dávky až 1 080 mg za 6 měsíců) a žádné další nežádoucí účinky nebyly pozorovány.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Denosumab Intas je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanismus účinku

Denosumab je humánní monoklonální protilátka (IgG2), která se s vysokou afinitou i specifitou zaměřuje a váže na RANKL a zabráňuje aktivaci jeho receptoru, RANK, na povrchu osteoklastů a jejich prekursorů. Zabráněním interakce RANKL/RANK inhibuje tvorbu, funkci a přežívání osteoklastů, a tím snižuje resorpci kortikální a trabekulární kosti.

Farmakodynamické účinky

Léčba denosumabem rychle snížila rychlost kostního obratu (*bone turnover*), nejnižších hladin sérového markeru kostní resorpce, C-telopeptidu typu 1 (CTX) (85% pokles), bylo dosaženo do 3 dnů a tento pokles přetrvával po celou dobu intervalu dávkování. Na konci každého dávkovacího intervalu byl pokles CTX méně výrazný, z maxima $\geq 87\%$ na přibližně $\geq 45\%$ (rozmezí 45–80 %), což odráží reverzibilitu účinku denosumabu na remodelaci kosti, jakmile dojde k poklesu jeho sérové hladiny. Tyto účinky při pokračující léčbě přetrvávaly. Markery kostního obratu obecně dosáhly hladin před zahájením léčby během 9 měsíců po poslední dávce. Při znovuzahájení léčby byl pokles CTX vlivem denosumabu podobný poklesu pozorovanému u pacientů na začátku primární léčby denosumabem.

Imunogenita

Během léčby denosumabem se mohou vytvořit protilátky proti denosumabu. Nebyla pozorována žádná zjevná souvislost mezi tvorbou protilátek a farmakokinetikou, klinickou odpovědí nebo nežádoucími účinky.

Klinická účinnost a bezpečnost u postmenopauzálních žen s osteoporózou

Účinnost a bezpečnost denosumabu podávaného jednou za 6 měsíců po dobu 3 let byly hodnoceny u postmenopauzálních žen (7 808 žen ve věku 60–91 let, z nichž 23,6 % mělo převážně zlomeniny obratlů) se vstupním T-skóre denzity kostního minerálu (BMD) bederní páteře nebo celkového proximálního femuru v rozmezí -2,5 až -4,0 a průměrnou absolutní pravděpodobností zlomeniny za 10 let 18,60 % (decily: 7,9–32,4 %) pro hlavní osteoporotické zlomeniny a 7,22 % (decily: 1,4–14,9 %) pro zlomeninu celkového proximálního femuru. Ženy, které měly jiná onemocnění, nebo kterým byla podávána jiná léčba, která mohla mít účinky na kosti, byly z klinického hodnocení vyřazeny. Ženy každý den užívaly vápník (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 400 IU).

Účinek na zlomeniny obratlů

Denosumab významně snížil riziko vzniku nových zlomenin obratlů po 1, 2 a 3 letech ($p < 0,0001$) (viz tabulka 2).

Tabulka 2. Účinek denosumabu na riziko nových zlomenin obratlů

	Podíl žen se zlomeninou (%)		Snížení absolutního rizika (%) (95% CI)	Snížení relativního rizika (%) (95% CI)
	Placebo n = 3 906	Denosumab n = 3 902		
0–1 rok	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42; 74)**
0–2 roky	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61; 79)**
0–3 roky	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59; 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – explorativní analýza

Účinek na zlomeniny celkového proximálního femuru

Denosumab prokázal 40% snížení relativního rizika (0,5% snížení absolutního rizika) zlomenin celkového proximálního femuru ($p < 0,05$) po dobu 3 let. Incidence zlomenin celkového proximálního femuru za tříleté období činila ve skupině léčené placebem 1,2 %, v porovnání s 0,7 % ve skupině léčené denosumabem.

V post-hoc analýze u žen ve věku > 75 let bylo při podávání denosumabu pozorováno 62% snížení relativního rizika (1,4% snížení absolutního rizika, $p < 0,01$).

Účinek na všechny klinické zlomeniny

Denosumab signifikantně snížil výskyt zlomenin všech typů/skupin (viz tabulka 3).

Tabulka 3. Účinek denosumabu na riziko vzniku klinických zlomenin za období 3 let

	Podíl žen se zlomeninou (%) ⁺		Snížení absolutního rizika (%) (95% CI)	Snížení relativního rizika (%) (95% CI)
	Placebo n = 3 906	Denosumab n = 3 902		
Jakákoliv klinická zlomenina ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19; 41)***
Klinická zlomenina obratle	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53; 80)***
Nevertebrální zlomenina ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Hlavní nevertebrální zlomenina ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*

Hlavní osteoporotická zlomenina ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22; 45)***
--	-----	-----	----------------	----------------

*p ≤ 0,05, **p = 0,0106 (sekundární cílový parametr zahrnut v úpravě pro multiplicitu), ***p ≤ 0,0001

⁺ Výskyt příhod založený na Kaplanových-Meierových odhadech za období 3 let.

¹ Zahrnuje klinické zlomeniny obratlů a nevertebrálních zlomenin.

² Nepatří sem zlomeniny obratlů, lebky, obličejových kostí, mandibuly, metakarpů, falangů prstů ruky a nohy.

³ Zahrnuje pánev, distální femur, proximální tibii, žebra, proximální humerus, předloktí a celkový proximální femur.

⁴ Zahrnuje klinické zlomeniny obratlů, zlomeniny celkového proximálního femuru, předloktí a humeru, dle definice WHO.

Denosumab snížil riziko nevertebrálních zlomenin u žen se vstupní BMD krčku stehenní kosti ≤ -2,5 (35% snížení relativního rizika, 4,1% snížení absolutního rizika, p < 0,001, explorativní analýza).

Snížení incidence nových zlomenin obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin celkového proximálního femuru při léčbě denosumabem bylo během 3letého období konzistentní, bez ohledu na vstupní 10leté riziko zlomeniny.

Účinek na densitu kostního minerálu

Denosumab (v porovnání s placebem) po 1, 2 a 3 letech významně zvýšil BMD ve všech měřených klinických místech. Denosumab zvýšil během 3 let BMD bederní páteře o 9,2 %, celkového proximálního femuru o 6,0 %, krčku kosti stehenní o 4,8 %, trochanteru kosti stehenní o 7,9 %, distální třetiny radia o 3,5 % a v celém těle o 4,1 % (všechna p < 0,0001).

V klinických hodnoceních zjišťujících účinky vysazení denosumabu se hodnota BMD vrátila přibližně do hladin před léčbou a zůstala vyšší než u placeba během 18 měsíců po poslední dávce. Tyto údaje ukazují, že k udržení účinku je třeba denosumab podávat kontinuálně. Znovuzahájení léčby denosumabem vedlo k podobnému vzestupu BMD, jako když byl denosumab podán poprvé.

Otevřená prodloužená studie u léčby postmenopauzální osteoporózy

Do 7letého, mezinárodního, multicentrického, otevřeného, jednoramenného prodloužení studie hodnotícího dlouhodobou bezpečnost a účinnost denosumabu bylo zařazeno celkem 4 550 pacientek (2 343 denosumab a 2 207 placebo), u kterých byla vynechána maximálně jedna dávka testovaného léku v pivotní studii popsané výše a které dokončily 36. měsíc studie. V prodloužení studie všechny pacientky dostávaly denosumab v dávce 60 mg každých 6 měsíců a rovněž každý den užívaly vápník (nejméně 1 g) a vitamin D (nejméně 400 IU). Celkem 2 626 subjektů (58 % žen zahrnutých do prodloužení studie, tj. 34 % žen zahrnutých do pivotní studie) dokončilo prodloužení studie.

U pacientek léčených denosumabem po dobu až 10 let se hodnota BMD oproti výchozím hodnotám na začátku pivotní studie zvýšila o 21,7 % v bederní páteři, o 9,2 % v celkovém proximálním femuru, o 9,0 % v krčku femuru, o 13,0 % v trochanteru a o 2,8 % v distální 1/3 radia. Průměrné T-skóre BMD v bederní páteři na konci studie bylo -1,3 u pacientek léčených po dobu 10 let.

Cílovým parametrem bezpečnosti bylo hodnocení incidence zlomenin, avšak účinnost prevence zlomenin nelze odhadnout vzhledem k velkému počtu přerušení léčby a otevřenému designu studie. Kumulativní incidence nových vertebrálních a nevertebrálních zlomenin byla přibližně 6,8 %, resp. 13,1 % u pacientek, které zůstaly na léčbě denosumabem 10 let (n = 1 278). Pacientky, které nedokončily studii z jakéhokoli důvodu, měly při léčbě vyšší míru zlomenin.

Během prodloužení studie se objevilo třináct hodnocených případů osteonekrózy čelisti (ONJ) a dva hodnocené případy atypické zlomeniny femuru.

Klinická účinnost a bezpečnost u mužů s osteoporózou

Účinnost a bezpečnost denosumabu podávaného jednou za 6 měsíců po dobu 1 roku byly hodnoceny u 242 mužů ve věku 31–84 let. Subjekty s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² byly ze studie vyřazeny. Všichni muži každý den užívali vápník (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 800 IU).

Primární proměnnou účinnosti byla procentuální změna BMD v bederní páteři, účinek na výskyt fraktur nebyl hodnocen. Denosumab během 12 měsíců signifikantně zvýšil BMD ve všech měřených klinických místech oproti placebu: o 4,8 % v bederní páteři, o 2,0 % v celkovém proximálním femuru, o 2,2 % v krčku kosti stehenní, o 2,3 % v trochanteru kosti stehenní a o 0,9 % v distální 1/3 radia (všechna $p < 0,05$). Denosumab zvýšil BMD v bederní páteři oproti výchozí hodnotě u 94,7 % mužů po 1 roce. Signifikantní vzestup BMD v bederní páteři, celkovém proximálním femuru, krčku kosti stehenní a trochanteru kosti stehenní byl pozorován po 6 měsících ($p < 0,0001$).

Histologické vyšetření kosti u postmenopauzálních žen a mužů s osteoporózou

Histologické vyšetření kosti bylo provedeno u 62 postmenopauzálních žen s osteoporózou nebo s úbytkem kostní hmoty, které se dříve neléčily s osteoporózou nebo přešly z předchozí léčby alendronátem na 1–3letou léčbu denosumabem. V rámci prodloužení studie u postmenopauzálních žen s osteoporózou se padesát devět žen zúčastnilo podstudie s kostní biopsií v měsíci 24 ($n = 41$) a/nebo v měsíci 84 ($n = 22$). Histologické vyšetření kosti bylo rovněž provedeno u 17 mužů s osteoporózou po roční léčbě denosumabem. Výsledky kostní biopsie vykazovaly normální architekturu a kvalitu kosti bez průkazu defektů mineralizace, vláknité kosti či fibrózy kostní dřeně. Výsledky histomorfometrie v prodloužení studie u postmenopauzálních žen s osteoporózou ukázaly, že antiresorpční účinky denosumabu byly, dle měření aktivační frekvence a rychlosti tvorby kosti, po dobu studie stejné.

Klinická účinnost a bezpečnost u pacientů s úbytkem kostní hmoty, vzniklým v souvislosti s androgenní deprivací

Účinnost a bezpečnost denosumabu, podávaného jednou za 6 měsíců po dobu 3 let, byly hodnoceny u mužů s histologicky potvrzeným nemetastazujícím karcinomem prostaty léčených ADT (1 468 mužů ve věku 48–97 let) se zvýšeným rizikem vzniku zlomeniny (definováno jako věk > 70 let, nebo věk < 70 let s T-skóre BMD bederní páteře, celkového proximálního femuru nebo krčku kosti stehenní $< -1,0$ nebo osteoporotická zlomenina v anamnéze). Všichni muži každý den užívali vápník (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 400 IU).

Denosumab za 3 roky léčby signifikantně zvýšil BMD ve všech měřených klinických místech oproti léčbě placebem: o 7,9 % v bederní páteři, o 5,7 % v celkovém proximálním femuru, o 4,9 % v krčku stehenní kosti, o 6,9 % v trochanteru, o 6,9 % v distální 1/3 radia a o 4,7 % v celém těle (všechna $p < 0,0001$). V prospektivně plánované explorativní analýze byl zaznamenán signifikantní vzestup BMD v bederní páteři, celkovém proximálním femuru, krčku kosti stehenní a trochanteru kosti stehenní za 1 měsíc po podání úvodní dávky.

Denosumab vykazoval signifikantní snížení relativního rizika nových zlomenin obratlů: 85 % (1,6% snížení absolutního rizika) po 1 roce, 69 % (2,2% snížení absolutního rizika) po 2 letech a 62 % (2,4% snížení absolutního rizika) po 3 letech (všechna $p < 0,01$).

Klinická účinnost a bezpečnost u pacientů s úbytkem kostní hmoty vzniklým v souvislosti s adjuvantní léčbou inhibitory aromatázy

Účinnost a bezpečnost denosumabu podávaného jednou za 6 měsíců po dobu 2 let byly hodnoceny u žen s nemetastazujícím karcinomem prsu (252 žen ve věku 35–84 let) a vstupním T-skóre BMD v rozmezí -1,0 až -2,5 v bederní páteři, celkovém proximálním femuru a krčku femuru. Všechny ženy užívaly vápník (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 400 IU) denně.

Primární proměnnou účinnosti byla procentuální změna BMD v bederní páteři, účinnost na výskyt fraktur nebyla hodnocena. Denosumab v porovnání s placebem signifikantně zvýšil během 2 let BMD ve všech měřených klinických místech: o 7,6 % v bederní páteři, o 4,7 % v celkovém proximálním femuru, o 3,6 % v krčku kosti stehenní, o 5,9 % v trochanteru kosti stehenní, o 6,1 % v distální 1/3 radia a o 4,2 % v celém těle (všechna $p < 0,0001$).

Léčba ztráty kostní hmoty související se systémovou léčbou glukokortikoidy

Účinnost a bezpečnost denosumabu byly zkoumány u 795 pacientů (70 % žen a 30 % mužů) ve věku 20 až 94 let léčených $\geq 7,5$ mg perorálně podávaného prednisonu denně (nebo ekvivalentu).

Byly hodnoceny dvě subpopulace: soustavně užívající glukokortikoidy ($\geq 7,5$ mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu denně ≥ 3 měsíce před zařazením do studie, $n = 505$) a nově nasazené glukokortikoidy ($\geq 7,5$ mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu denně < 3 měsíce před zařazením do studie, $n = 290$). Pacienti byli randomizováni (1:1) buď k denosumabu v dávce 60 mg podávanému subkutánně jednou za 6 měsíců, nebo k perorálně podávanému risedronátu v dávce 5 mg jednou denně (aktivní kontrola) po dobu 2 let. Pacienti dostávali denní dávku vápníku (nejméně 1 000 mg) a vitamínu D (nejméně 800 IU).

Účinek na denzitu kostního minerálu (Bone Mineral Density, BMD)

V subpopulaci soustavně užívající glukokortikoidy prokázal denosumab větší zvýšení BMD bederní páteře v porovnání s risedronátem za 1 rok (denosumab 3,6 %, risedronát 2,0 %; $p < 0,001$) a za 2 roky (denosumab 4,5 %, risedronát 2,2 %; $p < 0,001$). V subpopulaci s nově nasazenými glukokortikoidy prokázal denosumab větší zvýšení BMD bederní páteře v porovnání s risedronátem za 1 rok (denosumab 3,1 %, risedronát 0,8 %; $p < 0,001$) a za 2 roky (denosumab 4,6 %, risedronát 1,5 %; $p < 0,001$).

Kromě toho denosumab prokázal signifikantně vyšší průměrné procento zvýšení BMD oproti výchozím hodnotám v porovnání s risedronátem v celkovém proximálním femuru, krčku femuru a trochanteru femuru.

Studie nebyla zaměřena na prokázání rozdílů u jednotlivých zlomenin. Po 1 roce byla incidence nové radiologicky prokázané vertebrální zlomeniny u pacientů 2,7 % (denosumab) oproti 3,2 % (risedronát). Incidence nevertebrální zlomeniny u pacientů činila 4,3 % (denosumab) oproti 2,5 % (risedronát). Po 2 letech byly odpovídající hodnoty 4,1 % oproti 5,8 % u nových radiologicky prokázaných vertebrálních zlomenin a 5,3 % oproti 3,8 % u nevertebrálních zlomenin. Většina zlomenin se vyskytla v subpopulaci soustavně užívající glukokortikoidy.

Pediatrická populace

Jednoramenná studie fáze III hodnotila účinnost, bezpečnost a farmakokinetiku u dětí s osteogenesis imperfecta ve věku 2 až 17 let, z čehož bylo 52,3 % mužského pohlaví a 88,2 % bělochů. Celkem 153 pacientům byl zpočátku denosumab podáván subkutánně (s.c.) v dávce 1 mg/kg (maximálně 60 mg) každých 6 měsíců po dobu 36 měsíců. U 60 pacientů byl později změněn interval podání na každé 3 měsíce.

Ve 12. měsíci při podávání každé 3 měsíce byla hodnota nejmenších čtverců (LS) průměrně (standardní chyba, SE) změny oproti výchozí hodnotě BMD podle Z-skóre bederní páteře 1,01 (0,12).

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými při podávání každých 6 měsíců byly artralgie (45,8 %), bolest v končetině (37,9 %), bolest zad (32,7 %) a hyperkalcémie (32,0 %). Hyperkalcémie byla hlášena při podávání každých 6 měsíců (19 %) a každé 3 měsíce (36,7 %). Závažná forma hyperkalcémie (13,3 %) byla hlášena při podávání každé 3 měsíce.

V prodloužené studii ($n = 75$) byla pozorována závažná forma hyperkalcémie (18,5 %) při podávání každé 3 měsíce.

Studie byly předčasně ukončeny kvůli výskytu život ohrožujících nežádoucích účinků a nutných hospitalizací následkem hyperkalcémie (viz bod 4.2).

V jedné multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s paralelními

skupinami, které se zúčastnilo 24 pediatrických pacientů ve věku od 5 do 17 let s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou a která hodnotila změny BMD podle Z-skóre bederní páteře oproti výchozí hodnotě, nebyly bezpečnost a účinnost stanoveny, a proto se denosumab pro tuto indikaci nemá používat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s denosumabem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě úbytku kostní tkáně spojeného s hormonální ablativní léčbou a u podskupin pediatrické populace mladší 2 let v léčbě osteoporózy. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání dávky 1,0 mg/kg, která se přibližuje schválené dávce 60 mg, dosáhla expozice založená na AUC 78% hodnoty, které bylo dosaženo po intravenózním podání stejné dávky. Při subkutánním podání dávky 60 mg bylo dosaženo maximální sérové koncentrace denosumabu (C_{max}) 6 µg/ml (rozmezí 1–17 µg/ml) za 10 dní (rozmezí 2–28 dní).

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

Po dosažení C_{max} klesaly sérové hladiny s poločasem 26 dní (rozmezí 6–52 dní) během období 3 měsíců (rozmezí 1,5–4,5 měsíce). U padesáti tří procent (53 %) pacientů nebyla za 6 měsíců po podání hladina denosumabu měřitelná.

Při subkutánním podání 60 mg dávek, aplikovaných opakovaně jednou za 6 měsíců, nebyla zaznamenána žádná kumulace nebo změna farmakokinetiky denosumabu. Farmakokinetika denosumabu nebyla ovlivněna tvorbou protilátek vázajících se na denosumab a u mužů i žen byla podobná. Nezdá se, že by věk (28–87 let), rasa či stav onemocnění (úbytek kostní hmoty nebo osteoporóza, karcinom prostaty nebo prsu) významně ovlivňovaly farmakokinetiku denosumabu.

Byl pozorován trend mezi vyšší tělesnou hmotností a nižší expozicí, hodnocenou podle AUC a C_{max} . Tento trend však není považován za klinicky významný, jelikož farmakodynamické účinky, posuzované dle markerů kostního obratu a vzestupu BMD, byly v širokém rozmezí tělesných hmotností konzistentní.

Linearita/nelinearita

Ve studiích zaměřených na stanovení dávky přípravku vykazoval denosumab nelineární, na dávce závislou farmakokinetiku, s nižší clearance při vyšších dávkách nebo koncentracích, ale při dávkách 60 mg a vyšších se expozice zvyšovaly přibližně v závislosti na velikosti dávky.

Porucha funkce ledvin

Ve studii, která hodnotila 55 pacientů s různými stupni funkce ledvin, včetně dialyzovaných pacientů, neměl stupeň poruchy funkce ledvin žádný vliv na farmakokinetiku denosumabu.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné specifické studie. Monoklonální

protilátky nejsou obecně vylučovány prostřednictvím jaterního metabolismu. Neočekává se, že by porucha funkce jater ovlivnila farmakokinetiku denosumabu.

Pediatrická populace

Přípravek Denosumab Intas se u pediatrické populace nemá používat (viz body 4.2 a 5.1).

Ve studii fáze III, do které byli zařazeni pediatričtí pacienti s osteogenesis imperfecta (n = 153), byly maximální koncentrace denosumabu v séru pozorovány 10. den u všech věkových skupin. Při podávání každé 3 měsíce a každých 6 měsíců bylo zjištěno, že průměrné minimální koncentrace denosumabu v séru jsou vyšší u dětí ve věku 11 až 17 let, zatímco nejnižší průměrné minimální koncentrace byly zjištěny u dětí ve věku 2 až 6 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity jednorázových a opakovaných dávek u makaků jávských neměly dávky denosumabu, které vedly k 100 až 150krát vyšší systémové expozici, než jaké je dosahováno po podání doporučených dávek u člověka, žádný vliv na fyziologii kardiovaskulární soustavy, fertilitu samců ani samic a nevyvolaly ani žádnou specifickou toxickou reakci v cílových orgánech.

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

Kancerogenní potenciál denosumabu nebyl v dlouhodobých studiích na zvířatech hodnocen.

V preklinických studiích na knockoutovaných myších postrádajících RANK nebo RANKL bylo pozorováno poškození tvorby lymfatických uzlin u plodu. U knockoutovaných myší postrádajících RANK nebo RANKL byla pozorována také absence laktace v důsledku inhibice zrání mléčné žlázy (lobuloalveolární vývoj žlázy v průběhu březosti).

Ve studii u makaků jávských, kteří dostávali denosumab v období odpovídajícímu prvnímu trimestru při expozici AUC až 99krát vyšší, než je dávka u člověka (60 mg každých 6 měsíců), nebylo prokázáno žádné poškození matky ani plodu. V této studii nebyly vyšetřovány lymfatické uzliny plodu.

V další studii u makaků jávských, kteří dostávali denosumab po dobu březosti v expozicích AUC až 119krát vyšších, než je dávka u člověka (60 mg každých 6 měsíců), byl zjištěn 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 obrátu spojeno se zlepšením pevnosti kosti a normálním histologickým obrazem kosti. U opic po ovariectomii, léčených denosumabem, byly hladiny vápníku přechodně nižší a hladiny parathormonu se přechodně zvýšily.

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 ale nebyla nepříznivě ovlivněna.

Knockoutované myši (viz bod 4.6) postrádající RANK nebo RANKL měly nižší tělesnou hmotnost, snížený růst kostí a nedostatečné prořezávání zubů. U novorozených potkanů byla inhibice RANKL (cíl léčby denosumabem) vysokými dávkami komplexu osteoprotegerinu vázaného na Fc (OPG-Fc) spojena s inhibicí růstu kostí a prořezávání zubů. V tomto modelu byly tyto změny částečně reverzibilní po přerušení dávek inhibitorů RANKL. Dospívající primáti, kterým byl podáván denosumab ve 27 a 150násobku 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

Ledová kyselina octová*

Hydroxid sodný (k úpravě pH)*

Sorbitol (E 420)

Polysorbát 20

Voda pro injekci

* Acetátový pufr vznikne smícháním kyseliny octové a hydroxidu sodného

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jeden mililitr roztoku v jednorázové předplněné injekční stříkačce vyrobené ze skla třídy I, s jehlou z nerezové oceli o velikosti 27 gauge, s bezpečnostním krytem jehly.

Balení obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku v blistru (předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním krytem jehly).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

- Roztok před podáním pečlivě prohlédněte. Roztok nepodávejte, pokud obsahuje částice, je zakalený nebo došlo ke změně barvy.
- Přípravkem netřepte.
- Předplněnou injekční stříkačku nechte před podáním přípravku dosáhnout pokojové teploty (do

- 25 °C) a roztok aplikujte pomalu – předejdete tím nepříjemným pocitům v místě vpichu.
- Aplikujte celý obsah předplněné injekční stříkačky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1993/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/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. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCI
ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce / výrobců biologické léčivé látky / biologických léčivých látek

Intas Pharmaceuticals Limited
Plot No. 423 / P A
Gidc Sarkhej Moraiya
382 213
Indie

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
Ul. Lutomska 50, 95-200,
Pabianice, Polsko

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.

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 významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

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

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Denosumab Intas 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
denosumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 1 ml obsahuje 60 mg denosumabu (60 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

Jedna předplněná injekční stříkačka s automatickým bezpečnostním krytem jehly.

Jedna předplněná injekční stříkačka.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Důležité: Než začnete manipulovat s předplněnou injekční stříkačkou, přečtěte si příbalovou informaci. Přípravkem netřepte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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 předplněnou injekční stříkačku v krabici, 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**

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1993/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Denosumab Intas

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 STRÍKAČKA V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Denosumab Intas 60 mg injekce
denosumab

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Intas

3. POUŽITELNOST

EXP

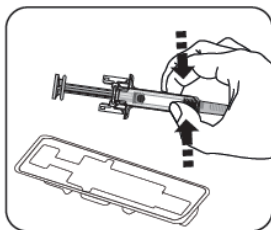
4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

s.c.

Datum další injekce



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Denosumab Intas 60 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

TEXT UPOMÍNACÍHO ŠTÍTKU (součást blistru)

Denosumab Intas 60 mg injekce
denosumab
intas

___/___/___

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Denosumab Intas 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

denosumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- 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.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Lékař Vám dá kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které potřebujete vědět před léčbou a během léčby přípravkem Denosumab Intas.

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Denosumab Intas a k čemu se používá

Co je přípravek Denosumab Intas a jak účinkuje

Přípravek Denosumab Intas obsahuje denosumab, bílkovinu (monoklonální protilátku), která zasahuje do účinku jiné bílkoviny s cílem léčit úbytek kostní hmoty a osteoporózu. Léčba přípravkem Denosumab Intas zpevňuje kosti a zabraňuje jejich snadné lomivosti.

Kost je živá a stále se obnovující tkáň. Estrogen napomáhá udržovat kosti zdravé. Po menopauze (u žen po ukončení pravidelného menstruačního krvácení) hladiny estrogenu klesají, což může vést k zeslabení a zvýšené křehkosti kostí. Může tak vzniknout onemocnění zvané osteoporóza. Osteoporóza se může vyskytnout také u mužů z mnoha důvodů včetně stárnutí a/nebo nízké hladiny mužského hormonu testosteronu. Může se také vyskytnout u pacientů užívajících glukokortikoidy. Mnoho pacientů s osteoporózou nemá žádné příznaky, přesto jsou však ohroženi zlomeninami, zejména v oblasti páteře, kyčlí a zápěstí.

Operační výkony nebo podávání přípravků, které zastavují tvorbu estrogenu nebo testosteronu a jsou určeny k léčbě pacientů s nádorovým onemocněním prostaty nebo prsu, způsobují také úbytek kostní hmoty. Kostí slábnou a snadněji se lámou.

K čemu se přípravek Denosumab Intas používá

Přípravek Denosumab Intas se používá k léčbě:

- osteoporózy u žen po menopauze a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin, ke snížení rizika zlomenin páteře, zlomenin v oblasti kyčle a zlomenin jiných kostí než obratlů.

- úbytku kostní hmoty, který nastává při snížení hladiny hormonů (testosteronu) v důsledku operace nebo podávání léků pacientům s nádorovým onemocněním prostaty.
- ztráty kostní hmoty v důsledku dlouhodobé léčby glukokortikoidy u pacientů, kteří mají zvýšené riziko zlomenin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Denosumab Intas používat

Nepoužívejte přípravek Denosumab Intas

- pokud máte nízkou hladinu vápníku v krvi (hypokalcemie).
- jestliže jste alergický(á) na denosumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Denosumab Intas se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Při léčbě přípravkem Denosumab Intas se může objevit infekce kůže s příznaky jako je otok a zarudnutí kůže, nejčastěji na bérkách, přičemž postižená oblast je horká a citlivá na dotek (tzv. flegmóna – zánět kůže a podkožní tkáně) a tento stav může být doprovázen horečkou. Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto příznaků.

Při léčbě přípravkem Denosumab Intas máte užívat také doplňky vápníku a vitamínu D. Lékař se s Vámi domluví na jejich užívání.

Při léčbě přípravkem Denosumab Intas můžete mít nízkou hladinu vápníku v krvi. Informujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků: svalové stahy, záškuby nebo křeče, a/nebo znecitlivění nebo mravenčení prstů na ruku, nohou nebo v okolí úst, a/nebo epileptické záchvaty (záchvaty křečí), zmatenost nebo ztrátu vědomí.

Ve vzácných případech byly hlášeny velmi nízké hladiny vápníku v krvi, které vedly k hospitalizaci, a dokonce k život ohrožujícím reakcím. Z tohoto důvodu Vám budou hladiny vápníku v krvi kontrolovány (pomocí krevních testů) před každou dávkou a u pacientů se sklonem k hypokalcemii do dvou týdnů po úvodní dávce.

Informujte svého lékaře, pokud máte nebo jste někdy měl(a) závažné potíže s ledvinami, selhání ledvin nebo jste potřeboval(a) dialýzu či užíváte léky nazývané glukokortikoidy (jako je prednisolon nebo dexamethason), které mohou zvýšit riziko výskytu nízké hladiny vápníku v krvi, pokud neužíváte vápník.

Potíže s ústy, zuby nebo čelistmi

U pacientů používajících přípravek Denosumab Intas k léčbě osteoporózy byl hlášen vzácně (může postihnout až 1

z 1 000 pacientů) nežádoucí účinek nazývaný osteonekróza čelisti (ONJ) (poškození kosti v čelisti). Riziko výskytu ONJ se zvyšuje u pacientů léčených dlouhou dobu (může postihnout až 1 z 200 pacientů, pokud je léčen 10 let). ONJ se může rovněž objevit po ukončení léčby. Je důležité pokusit se vzniku ONJ zabránit, protože může být bolestivá a její léčba může být složitá. Aby se snížilo riziko vzniku ONJ, dodržujte následující opatření:

Před zahájením léčby řekněte svému lékaři nebo zdravotní sestře (zdravotnickému pracovníkovi) pokud:

- máte problémy v ústech nebo se zuby jako je špatný stav zubů, parodontóza nebo plánované trhání zubu.

- nechodíte na pravidelné zubní prohlídky nebo jste na zubní prohlídce dlouho nebyl(a).
- jste kuřák/kuřačka (jelikož to může zvyšovat riziko vzniku problémů se zuby).
- jste dříve byl(a) léčen(a) bisfosfonáty (používanými k léčbě nebo prevenci onemocnění kostí).
- užíváte léky nazývané kortikosteroidy (jako prednisolon nebo dexamethason).
- máte nádorové onemocnění.

Lékař Vás může požádat, abyste před zahájením léčby přípravkem Denosumab Intas podstoupil(a) zubní prohlídku.

Při léčbě musíte pečlivě dodržovat hygienu dutiny ústní a pravidelně chodit na zubní prohlídky. Pokud máte zubní protézu, ujistěte se, že Vám dobře zapadá. Jestliže jste aktuálně léčen(a) 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 Denosumab Intas.

Pokud se u Vás objeví jakýkoliv problém v ústech nebo se zuby, jako je vypadávání zubů, bolest nebo otok nebo nehojící se vředy či výtok, kontaktujte ihned svého lékaře a zubaře, protože to mohou být známky ONJ.

Neobvyklé zlomeniny stehenní kosti

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

Děti a dospívající

Přípravek Denosumab Intas se nemá používat u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a Denosumab Intas

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je obzvlášť důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud užíváte jiný přípravek obsahující denosumab.

Přípravek Denosumab Intas nepoužívejte zároveň s jiným přípravkem obsahujícím denosumab.

Těhotenství a kojení

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

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

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

Pokud při léčbě přípravkem Denosumab Intas kojíte, informujte svého lékaře.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Denosumab Intas nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Denosumab Intas obsahuje sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg sorbitolu v jednom ml roztoku.

Denosumab Intas obsahuje polysorbát 20

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 20 v jedné 1ml předplněné injekční stříkačce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

Denosumab Intas obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 60 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Denosumab Intas používá

Doporučená dávka je jedna předplněná injekční stříkačka s 60 mg přípravku podávaná jednou za 6 měsíců ve formě jednorázové podkožní (subkutánní) injekce. Nejlepším místem pro podání injekce je horní část stehna a břicho. Pečovatel může k aplikaci použít rovněž vnější plochu horní části Vaší paže. O datu možného podání další injekce se poraďte se svým lékařem. Každé balení přípravku Denosumab Intas obsahuje odlepovací štítek, který lze vyjmout z blistru a použít k zaznamenání data podání další injekce.

Při léčbě přípravkem Denosumab Intas máte užívat také vápník a vitamin D. Lékař se s Vámi domluví na jejich užívání.

Lékař může rozhodnout, zda bude pro Vás lepší, když si budete injekce přípravku aplikovat sám/sama, případně Vám ji bude podávat Váš pečovatel. Lékař nebo zdravotní sestra Vám (nebo Vašemu pečovateli) ukáží, jak přípravek Denosumab Intas používat. Pokyny, jak podávat přípravek Denosumab Intas, naleznete v příslušném bodě na konci této příbalové informace.

Přípravkem netřepejte.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Denosumab Intas

Pokud zapomenete použít přípravek Denosumab Intas, je třeba injekci podat co nejdříve. Poté pokračujte v pravidelném podávání injekcí každých 6 měsíců po poslední injekci.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Denosumab Intas

Pro co největší přínos léčby ke snížení rizika zlomenin je důležité používat přípravek Denosumab Intas tak dlouho, jak Vám lékař předepsal. Nepřestávejte s léčbou bez předchozí rady se svým lékařem.

4. Možné nežádoucí účinky

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

Méně často se mohou u pacientů léčených přípravkem Denosumab Intas vyskytnout kožní infekce (hlavně tzv. flegmóna – zánět kůže a podkožní tkáně). **Informujte ihned svého lékaře**, vyskytne-li se u Vás během léčby přípravkem Denosumab Intas některý z těchto příznaků: oteklá a zarudlá

oblast kůže, nejčastěji na bérkách, která je horká a citlivá a může být doprovázena příznaky horečky.

Vzácně se může u pacientů léčených přípravkem Denosumab Intas vyskytnout bolest v ústech a/nebo čelisti, otok nebo nehojící se rány v ústech nebo čelisti, výtok, necitlivost nebo pocit tíže v čelisti nebo vypadnutí zubu. Může se jednat o známky poškození kosti v čelisti (osteonekróza). Pokud se u Vás objeví takové příznaky během léčby přípravkem Denosumab Intas nebo po jejím ukončení, **oznamte to ihned svému lékaři a zubaři**.

Vzácně mohou mít pacienti léčení přípravkem Denosumab Intas nízké hladiny vápníku v krvi (hypokalcemie); velmi nízké hladiny vápníku v krvi mohou vést k hospitalizaci a mohou být i život ohrožující.

Příznaky zahrnují svalové stahy, záškuby nebo křeče a/nebo znecitlivění nebo brnění prstů na ruce, nohou nebo okolo úst, a/nebo epileptické záchvaty (záchvaty křečí), zmatenost nebo ztrátu vědomí. Pokud se u Vás objeví některý

z těchto příznaků, **oznamte to ihned svému lékaři**. Nízká hladina vápníku v krvi může vést ke změně srdečního rytmu, nazývané prodloužení QT intervalu, které lze pozorovat na elektrokardiogramu (EKG).

Vzácně se mohou u pacientů léčených přípravkem Denosumab Intas vyskytnout neobvyklé zlomeniny stehenní kosti. Pokud zaznamenáte novou nebo neobvyklou bolest v oblasti kyčle, třísla nebo stehna, **kontaktujte svého lékaře**, protože se může jednat o časný příznak možné zlomeniny stehenní kosti.

Vzácně se mohou u pacientů léčených přípravkem Denosumab Intas vyskytnout alergické reakce. Příznaky zahrnují otok obličeje, rtů, jazyka, krku nebo jiných částí těla; vyrážku, svědění nebo kopřivku, sípání nebo obtíže s dýcháním. Pokud se u Vás během léčby přípravkem Denosumab Intas objeví některý z těchto příznaků, **řekněte to svému lékaři**.

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

- bolest kostí, kloubů a/nebo svalů, které jsou někdy závažné,
- bolest horních nebo dolních končetin.

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

- bolestivé močení, časté močení, krev v moči, neschopnost udržet moč,
- infekce horních cest dýchacích,
- bolest, snížená citlivost nebo brnění vystřelující do nohy (ischias),
- zácpa,
- nepříjemné pocity v oblasti břicha,
- vyrážka,
- svědění, zarudnutí a/nebo suchost kůže (ekzém),
- vypadávání vlasů (alopecie).

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

- horečka, zvracení, bolest břicha nebo nepříjemné pocity v oblasti břicha (divertikulitida),
- infekce ucha,
- vyrážka, která se může objevit na kůži, nebo vředy v ústech (lichenoidní erupce způsobené léky).

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):

- alergická reakce, která může poškodit krevní cévy hlavně v kůži (např. fialové nebo hnědočervené skvrny, kopřivka nebo vředy na kůži) (hypersenzitivní vaskulitida).

Není známo (z dostupných údajů nelze četnost 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**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Denosumab Intas 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). Předejdete tím nepříjemným pocitům v místě vpichu. Jakmile přípravek Denosumab Intas v předplněné injekční stříkačce ponecháte při pokojové teplotě (do 25 °C), musíte jej použít během 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 Denosumab Intas obsahuje

- Léčivou látkou je denosumab. Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 1 ml obsahuje 60 mg denosumabu (60 mg/ml).
- Pomocnými látkami jsou ledová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E 420), polysorbát 20 a voda pro injekci (viz bod 2 Denosumab Intas obsahuje sorbitol, Denosumab Intas obsahuje polysorbát 20 a Denosumab Intas obsahuje sodík).

Jak přípravek Denosumab Intas vypadá a co obsahuje toto balení

Denosumab Intas je čirý, bezbarvý až světle žlutý injekční roztok, dodávaný v předplněné injekční stříkačce, připravené k přímému použití.

Balení obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku s bezpečnostním krytem jehly.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Intas Third Party Sales 2005,
S.L.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

Výrobce

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
Ul. Lutomierska 50, 95-200,
Pabianice, Polsko

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

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

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
Tel: +34 93 301 7351

DE
Altamedics GmbH
Phone: +49 221 277 299 100

ES
Meiji Pharma Spain, S.A.
Tel: +34 91 887 09 80

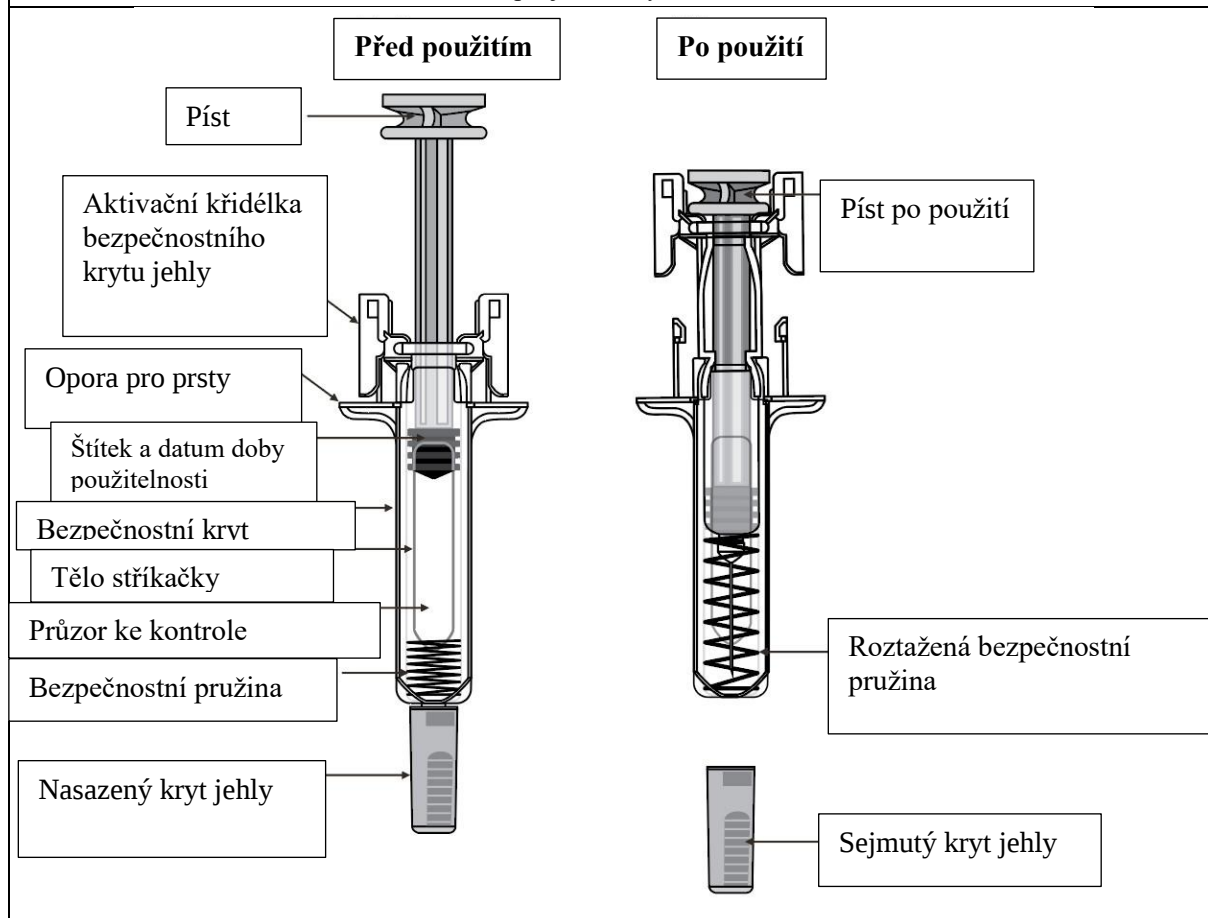
Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{měsíc RRRR}>

Další zdroje informací

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

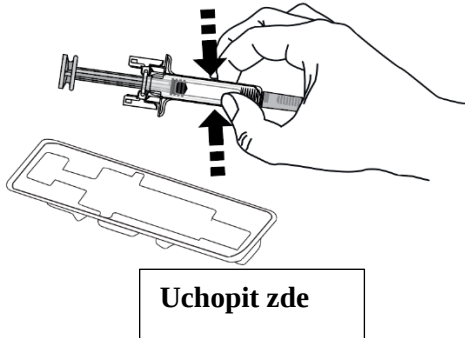
Návod k použití:

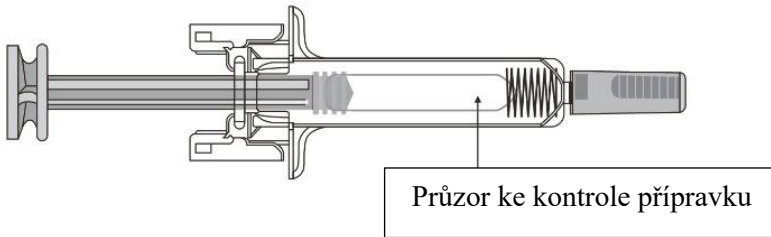
Popis jednotlivých částí

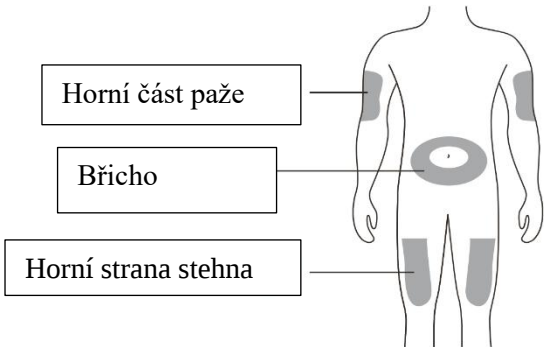


Důležité	
Před použitím přípravku Denosumab Intas v předplněné injekční stříkačce s automatickým bezpečnostním krytem jehly si přečtěte tyto důležité informace:	
☐	Je důležité, abyste se nepokoušel(a) podat si injekci sám(sama), dokud Vás neproškolí lékař nebo zdravotnický pracovník.
☐	Přípravek Denosumab Intas se podává jako injekce do tkáně těsně pod kůži (podkožní injekce).
☒	Neodstraňujte z předplněné injekční stříkačky šedý kryt jehly, dokud nejste připraven(a) na podání injekce.
☒	Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch. Použijte novou předplněnou injekční stříkačku a informujte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka.
☒	Nepokoušejte se aktivovat předplněnou injekční stříkačku před podáním injekce.
☒	Před použitím se nedotýkejte aktivačních křídélek bezpečnostního krytu jehly. Pokud se jich dotknete, může dojít k předčasné aktivaci bezpečnostního krytu jehly.
☒	Nepokoušejte se z předplněné injekční stříkačky odstranit průhledný bezpečnostní kryt jehly.
V případě jakýchkoli otázek zavolejte svému lékaři nebo zdravotnickému pracovníkovi.	

Krok 1: Příprava	
A	Předplněnou injekční stříkačku vyjměte z chladničky. Vyjměte vložku s předplněnou injekční stříkačkou z krabičky a připravte si všechny pomůcky k podání injekce: alkoholové tampóny, vatový tampon nebo čtvereček gázy, náplast a nádobu na likvidaci ostrých předmětů (nejsou součástí balení).
Aby byla injekce příjemnější, ponechte předplněnou injekční stříkačku při pokojové teplotě po dobu přibližně 30 minut. Pečlivě si umyjte ruce vodou a mýdlem. Novou předplněnou injekční stříkačku a ostatní pomůcky položte na čistou, dobře osvětlenou plochu.	
☒	Neohřívejte předplněnou injekční stříkačku pomocí zdrojů tepla, např. v horké vodě nebo v mikrovlnné troubě.
☒	Nenechávejte předplněnou injekční stříkačku na přímém slunečním světle.
☒	Netřepujte předplněnou injekční stříkačkou.
☐	Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku mimo dohled a dosah dětí.

B	Otevřete vložku odtržením fólie. Uchopte předplněnou injekční stříkačku za bezpečnostní kryt a vyjměte ji z vložky.
 Uchopit zde	
Z důvodu bezpečnosti:	
☒	Neberte stříkačku za píst.
☒	Neberte stříkačku za šedý kryt jehly.

C	Kontrola přípravku a předplněné injekční stříkačky.
	
✗ Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud: • je přípravek zakalen nebo obsahuje pevné částice. Roztok musí být čirý, bezbarvý až světle žlutý. • se některá část zdá být prasklá nebo rozbitá. • chybí šedý kryt jehly nebo není bezpečně nasazen. • uplynul poslední den měsíce uvedeného u doby použitelnosti na štítku. Ve všech těchto případech zavolejte svému lékaři nebo zdravotnickému pracovníkovi.	

Krok 2: Před podáním injekce	
A	Pečlivě si umyjte ruce. Připravte a očistěte místo pro podání injekce.
	
Můžete použít: • Horní strana stehna. • Břicho, kromě oblasti 5 cm okolo pupku. • Vnější stranu horní části paže (pouze pokud Vám injekci podává někdo jiný). Místo aplikace očistěte alkoholovým tamponem. Kůži nechte oschnout. ✗ Před aplikací se nedotýkejte místa injekce. ❗ Injekci nepodávejte do míst, kde je kůže citlivá, pohmožděná, zarudlá nebo zatvrdlá. Nepodávejte injekci do oblastí s jizvami nebo striemi.	

B	Opatrně sejměte šedý kryt jehly rovným tahem směrem od těla.
---	--

Neotáčejte ani neohýbejte kryt jehly.
Nedržte předplněnou injekční stříkačku za píst.
Vyhoďte kryt jehly do nádoby na likvidaci ostrých předmětů.
Nedotýkejte se jehly a zabraňte tomu, aby se jehla dotkla jakéhokoli povrchu.
Nenasazujte kryt jehly zpět na jehlu.

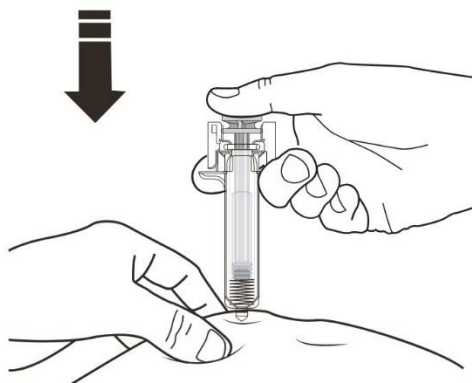
C	Vytvořte kožní řasu v místě pro podání injekce, aby vznikl pevný povrch.
---	--

! Při podávání injekce je důležité stále držet kožní řasu.

Krok 3: Podání injekce	
A	Stále držte kožní řasu. VPÍCHNĚTE jehlu do kůže.

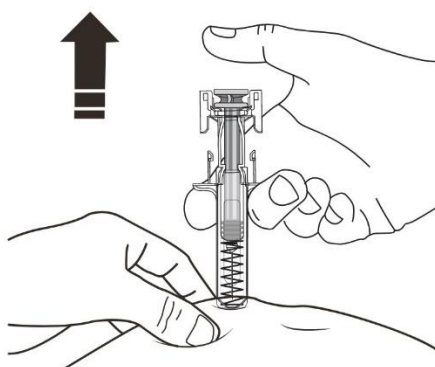
✗ Nedotýkejte se oblasti s očištěnou kůží.

B	STLAČUJTE píst pomalu a stálým tlakem, dokud neucítíte nebo neuslyšíte „cvaknutí“. Píst stlačte zcela dolů až na doraz.
---	---



Je důležité stlačit píst zcela dolů až na doraz, aby byla podána celá dávka.

C	UVOLNĚTE palec. Pak ZVEDNĚTE stříkačku z kůže.
---	--



Po uvolnění pístu bezpečnostní kryt předplněné injekční stříkačky bezpečně zakryje jehlu.

✗ **Nenasazujte** šedý kryt jehly zpět na použitou předplněnou injekční stříkačku.

Krok 4: Dokončení	
A	Předplněnou injekční stříkačku a další pomůcky vyhoďte do nádoby na likvidaci ostrých předmětů. The illustration shows a hand holding a syringe and inserting it into the opening of a white sharps container. The container has a label that reads 'SHARPS' and a biohazard symbol below it. Přípravky musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky. Zeptejte se svého lékárníka, jak zlikvidovat přípravky, které už nepotřebujete. Tato opatření pomohou chránit životní prostředí. Injekční stříkačku a nádobu na likvidaci ostrých předmětů uchovávejte mimo dohled a dosah dětí. ✗ Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte znovu. ✗ Předplněné injekční stříkačky nerecyklujte, ani je nevyhazujte do domácího odpadu.
B	Zkontrolujte místo vpichu. Pokud se objeví krev, přitiskněte na místo vpichu vatový tampon nebo čtvereček gázy. Neotírejte místo vpichu. V případě potřeby použijte náplast.