

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

Enwylma 120 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 78 mg sorbitolu (E 420) a 0,17 mg polysorbátu 20 (E 432).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

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 ukončeným vývojem skeletu (*skeletally mature*) s velkobuněčným kostním nádorem (*giant cell tumour of bone*, GCTB), který je neresekabilní nebo kde chirurgická resekce povede pravděpodobně k závažné morbiditě.

4.2 Dávkování a způsob podání

Za podání přípravku Enwylma 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 Enwylma mají dostat příbalovou informaci a kartu pacienta.

Prevence kostních příhod u dospělých s pokročilými malignitami postihujícími kosti

Doporučená dávka je 120 mg, podávaná formou jednorázové subkutánní injekce jednou za 4 týdny do stehna, břicha nebo horní části paže.

Velkobuněčný kostní nádor

Doporučená dávka přípravku Enwylma 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 velkobuněčným kostním nádorem je třeba pravidelně vyšetřovat, zda je pro ně léčba i dále přínosná. U pacientů, kde je onemocnění kontrolováno denosumabem, 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 nebyly bezpečnost a účinnost denosumabu hodnoceny (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 denosumabu u pediatrických pacientů (do 18 let) nebyly dosud stanoveny s výjimkou dospívajících pacientů (ve věku 12–17 let) s ukončeným vývojem skeletu s velkobuněčným kostním nádorem.

Přípravek Enwylma se nedoporučuje podávat pediatrickým pacientům (do 18 let) s výjimkou dospívajících pacientů (ve věku 12–17 let) s ukončeným vývojem skeletu s velkobuněčným kostním nádorem (viz bod 4.4).

Léčba dospívajících s ukončeným vývojem skeletu 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.

Enwylma 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.

Návod k použití léčivého přípravku, zacházení s ním a jeho likvidaci je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

Těžká, neléčená hypokalcemie (viz bod 4.4).

Nezhojené léze po stomatochirurgickém nebo chirurgickém zákroku 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.

Suplementace vápníku a vitaminu D

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

Hypokalcemie

Před zahájením léčby denosumabem je nezbytné upravit preexistující hypokalcemii. Hypokalcemie se může objevit kdykoliv během léčby denosumabem. Hladina vápníku se má monitorovat (i) před úvodní dávkou denosumabu, (ii) během 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 denosumabem k hypokalcemii, může být nezbytná další suplementace vápníkem a další monitorování.

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena těžká 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 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 paratyroidního hormonu se zvyšuje se zvyšujícím se stupněm poruchy funkce ledvin. U těchto pacientů je obzvláště důležité pravidelné sledování hladiny vápníku.

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

ONJ byla hlášena často u pacientů léčených denosumabem (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 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.
- souběžná léčba: kortikoidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku.
- špatná hygiena dutiny ústní, parodontální onemocnění, špatně padnoucí 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 denosumabu.

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 denosumabem 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 fraktury femuru

U pacientů léčených denosumabem byly zaznamenány atypické fraktury femuru (viz bod 4.8). Atypické fraktury femuru spojené s malým traumatem nebo bez traumatu se mohou vyskytnout v subtrochanterické a diafyzální oblasti femuru a jsou charakteristické specifickými radiografickými nálezy. Atypické fraktury femuru byly zaznamenány také u pacientů s některými komorbiditami (např. nedostatek vitamínu 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 fraktury zaznamenané v souvislosti s léčbou bisfosfonáty jsou často bilaterální; proto je třeba u pacientů s frakturou diafýzy femuru léčených denosumabem vyšetřit kontralaterální femur. Vysazení léčby denosumabem má být u pacientů s podezřením na atypickou frakturu 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 fraktury 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 denosumabem 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 vitamínu D (viz bod 4.8).

Denosumab 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 denosumabem nemají být souběžně léčeni jinými léčivými přípravky obsahujícími denosumab (k léčbě osteoporózy).

Pacienti léčení denosumabem nemají být souběžně léčeni bisfosfonáty.

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

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,17 mg polysorbátu 20 (E 432) v jedné injekční lahvičce. Polysorbáty mohou způsobovat alergické reakce. V této souvislosti je třeba zohlednit pacienty se známými alergiemi.

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“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

V klinických studiích byl denosumab podáván v kombinaci se standardní onkologickou léčbou a pacientům léčeným dříve bisfosfonáty. Při souběžně podávané chemoterapii a/nebo hormonální léčbě nebo po předchozím intravenózním podávání bisfosfonátů nebyly zjištěny žádné klinicky významné změny sérové koncentrace nebo farmakodynamiky denosumabu (močový N-telopeptid vztahovaný k hladině kreatininu uNTx/Cr).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání denosumabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Enwylma se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Ženám je třeba doporučit, aby během léčby a nejméně 5 měsíců po léčbě denosumabem neotěhotněly. Všechny účinky denosumabu 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 kojení novorozence/děti nelze vyloučit. Studie provedené u knockoutovaných 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). Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro novorozence/dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo zda ustoupit od podávání denosumabu.

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 Enwylma 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 denosumab.

Po podání denosumabu 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 vitamínu D. Nejčastějšími nežádoucími účinky u denosumabu je muskuloskeletální bolest. U pacientů léčených denosumabem 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 ($\geq 1/10$), 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 pokročilým maligním nádorovým onemocněním postihujícím kosti, s mnohočetným myelomem nebo s velkobuněčným kostním nádorem

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté	Nová primární malignita ¹
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivita na léčivou látku ¹
	Vzácné	Anafylaktická reakce ¹
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hypokalcemie ^{1, 2}
	Časté	Hypofosfatémie
	Méně časté	Hyperkalcemie po přerušení léčby u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem ³
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 léky ¹
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest ¹
	Časté	Osteonekróza čelisti ¹
	Méně časté	Atypická fraktura femuru ¹
	Není známo	Osteonekróza zevního zvukovodu ^{3,4}

¹ Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků

² Viz bod Jiné zvláštní skupiny pacientů

³ Viz bod 4.4

⁴ Skupinový účinek (*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 denosumabem a u 12,4 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou. U 1,4 % pacientů léčených denosumabem a u 0,6 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou došlo k poklesu hladiny sérového kalcia třetího stupně. U 0,4 % pacientů léčených denosumabem 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 denosumabem a u 5,0 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou.

Snížení hladiny kalcia v séru třetího stupně bylo zjištěno u 2,5 % pacientů léčených denosumabem a u 1,2 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou. Pokles hladiny sérového kalcia čtvrtého stupně byl zjištěn u 0,6 % pacientů léčených denosumabem 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 těžká symptomatická hypokalcemie (včetně fatálních případů), z toho se většina případů vyskytla během prvních týdnů léčby. Příklady klinických projevů těžké symptomatické hypokalcemie zahrnovaly prodloužení QT intervalu, tetanii, epileptické záchvaty 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 (ONJ)

Incidence ONJ se v klinických studiích zvyšovala s prodlužující se dobou expozice léku. ONJ byla rovněž diagnostikována po ukončení léčby denosumabem, 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 nezhojenými ranami po stomatologickém nebo chirurgickém zákroku v ústech 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 dvojité zaslepené léčebné fázi této studie byla ONJ potvrzena u 5,9 % pacientů léčených denosumabem (medián expozice 19,4 měsíce; rozmezí 1–52) a u 3,2 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou. Po ukončení dvojité zaslepené léčebné fáze této studie byla incidence potvrzené ONJ, upravená na pacientoroky, ve skupině s denosumabem (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 denosumabem (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 dříve léčena chemoterapií.

Klinické studie u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty zahrnovaly rozšíření léčebné fáze denosumabu (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 pacientoroky 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 2 877 pacientů s nádorovým onemocněním léčených denosumabem 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, kterým byl podáván denosumab, a 1,4 % (95% CI: 0,8, 2,3; medián doby následného sledování 13 měsíců [rozmezí 0,1–60]) v samostatné kohortě pacientů, kterým byla podávána kyselina zoledronová. Pětiletá incidence ONJ u pacientů převáděných z kyseliny zoledronové na denosumab 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 denosumabem indikována), s delší expozicí léku až po dobu 7 let, byla incidence potvrzené ONJ upravená na pacientoroky 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 pacientoroky 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 denosumabem hlášeny případy hypersenzitivity včetně vzácných případů anafylaktických reakcí.

Atypické fraktury femuru

Celkově v programu klinických studií byly méně často hlášeny atypické fraktury femuru u pacientů léčených denosumabem a riziko se zvýšilo s delším trváním léčby. Nežádoucí účinky se objevily během léčby a až 9 měsíců po jejím ukončení (viz bod 4.4),

V programu klinických studií hodnotících GCTB byly u pacientů léčených denosumabem často hlášeny atypické fraktury femuru. Ve studii 6 byl výskyt potvrzené AFF (atypické fraktury 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 léčených denosumabem 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 dvojité 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 denosumabem (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

Denosumab byl hodnocen v otevřené studii, do které bylo zařazeno 28 dospívajících s ukončeným vývojem skeletu 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 s těžkou 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 denosumabem je vyšší se zvyšujícím se stupněm poruchy funkce ledvin. V klinické studii u pacientů bez pokročilého karcinomu se u 19 % pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u 63 % pacientů podstupujících dialýzu vyvinula hypokalcemie i přes suplementaci vápníkem. Celková incidence klinicky významné hypokalcemie byla 9 %.

U pacientů léčených denosumabem s těžkou poruchou funkce ledvin nebo na dialýze bylo rovněž pozorováno průvodní zvýšení hladin paratyroidního hormonu. U pacientů s poruchou funkce ledvin je obzvláště důležité monitorování hladin vápníku a adekvátní přísun vápníku a vitamínu 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](#)**.

4.9 Předávkování

Neexistují zkušenosti s předávkováním v klinických studiích. Denosumab 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

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

Mechanismus účinku

RANKL existuje ve formě transmembránového nebo solubilního proteinu. RANKL je esenciální pro tvorbu, funkci a přežívání osteoklastů, jediného typu buněk zodpovědného za resorpci kostní tkáně. Zvýšená aktivita osteoklastů, kterou stimuluje RANKL, je klíčovým prostředkem destrukce kosti při jejím metastatickém poškození 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 proliferativního 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 denosumabu 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 denosumabem (při dávkování 120 mg Q4W).

Imunogenita

Během léčby denosumabem může dojít k tvorbě protilátek proti denosumabu. Nebyla pozorována žádná zjevná souvislost mezi tvorbou protilátek a farmakokinetikou, klinickou odpovědí nebo nežádoucími účinky.

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

Účinnost a bezpečnost denosumabu, 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 dvojité zaslepených kontrolovaných klinických studiích s aktivním komparátorem u pacientů dosud neléčených intravenózně podávanými bisfosfonáty, s 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 kastroresistentním karcinomem prostaty (studie 3). V těchto aktivně kontrolovaných klinických studiích byla bezpečnost hodnocena u 5 931 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 nebo chirurgickém zákroku v dutině ústní nebo pacienti, u nichž byl

plánován jakýkoliv invazivní stomatologický zákrok, nebyli způsobilí pro zařazení do těchto studií. Primární a sekundární cílové parametry hodnotily výskyt jedné nebo více kostních příhod (SRE). Ve studiích prokazujících superioritu denosumabu vůči kyselině zoledronové byl pacientům poskytnut nezaslepený denosumab 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.

Denosumab 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 nádorovým onemocněním	
	Denosumab	Kyselina zoledronová	Denosuma b	Kyselina zoledronová	Denosuma b	Kyselina zoledronov á	Denosumab	Kyselina zoledronov á
n	1 026	1 020	886	890	950	951	2 862	2 861
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 na pacienta.	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

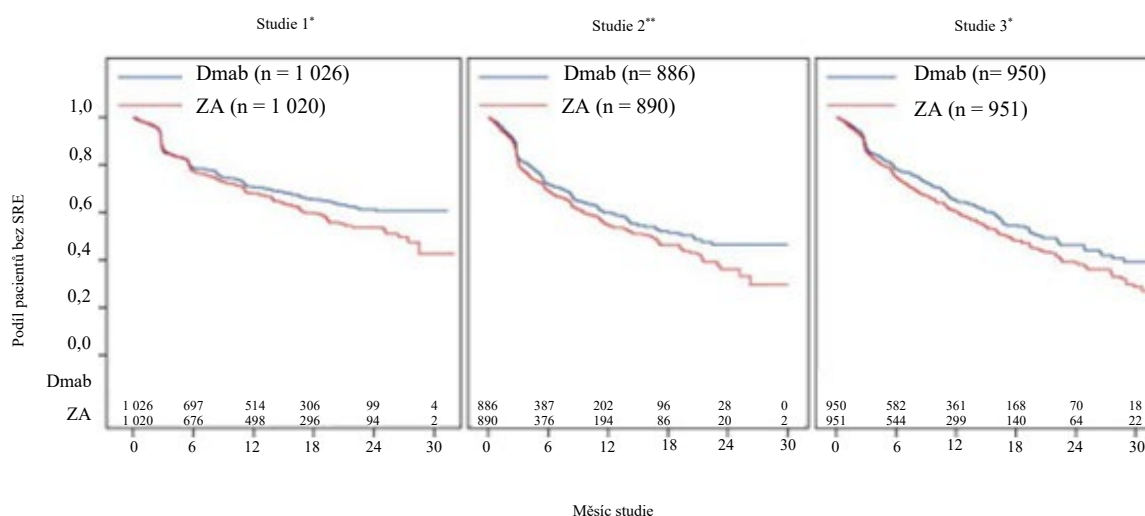
NR (*not reached*) = nedosaženo; NA (*not available*) = není k dispozici; HCM (*hypercalcaemia of malignancy*) = hyperkalcemie při maligním onemocnění; SMR (*skeletal morbidity rate*) = výskyt skeletálních komplikací; HR (*hazard ratio*) = poměr rizik; RRR (*relative risk reduction*) = snížení relativního rizika; † Adjustované p-hodnoty jsou uvedeny pro studie 1, 2 a 3 (první SRE a první a následné SRE jako cílové parametry – *endpoints*);

*Evidence všech kostních příhod

v čase; započítávají se pouze příhody vyskytující se ≥ 21 dní po předchozí příhodě.

** Včetně nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), 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

Obrazek 1. Kaplanovy-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

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

Progrese onemocnění při léčbě denosumabem 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 denosumabem 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 denosumabem 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 denosumab 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 onkologickou léčbu. V kombinované prespecifikované analýze studií 1, 2 a 3 byla celková doba přežití u denosumabu 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 denosumabu než u kyseliny zoledronové (198 versus 143 dní) ($p = 0,0002$).

Klinická účinnost u pacientů s mnohočetným myelomem

Denosumab byl hodnocen v mezinárodní randomizované (1:1) dvojitě zaslepené aktivně kontrolované studii srovnávající denosumab s kyselinou zoledronovou u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, studie 4.

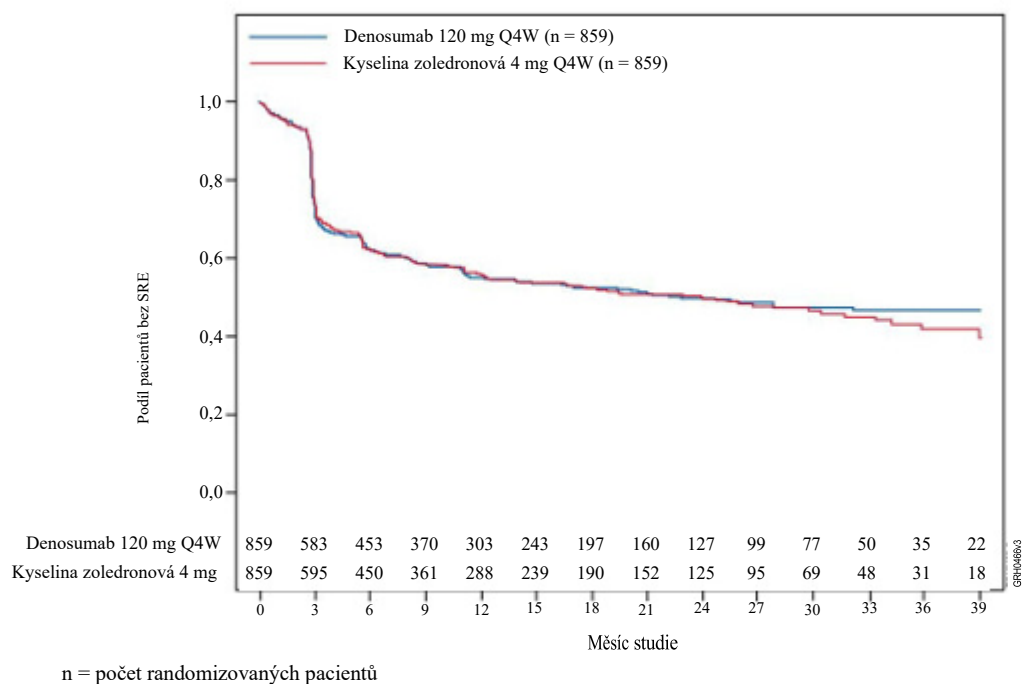
V této studii bylo randomizováno 1 718 pacientů s mnohočetným myelomem s alespoň jednou kostní lézí, kterým byla podávána dávka 120 mg denosumabu subkutánně každé 4 týdny (Q4W) nebo 4 mg kyseliny zoledronové intravenózně (i.v.) každé 4 týdny (dávka byla upravena pro funkci ledvin). Primárním výsledným 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 přežití. 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 kmenových buněk z periferní krve (*peripheral blood stem transplant*, 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 stadiem 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 denosumab a 15 pro kyselinu zoledronovou.

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

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



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

	Denosumab (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 ukončeným vývojem skeletu s velkobuněčným kostním nádorem

Bezpečnost a účinnost denosumabu byla hodnocena ve dvou otevřených 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. Pacientům byla podávána dávka 120 mg denosumabu subkutánně každé 4 týdny s nasycovací dávkou 120 mg 8. a 15. den. Pacienti, kteří ukončili léčbu denosumabem, poté vstoupili do fáze následného sledování bezpečnosti na dobu minimálně 60 měsíců. U pacientů, kteří zpočátku vykazovali odpověď na denosumab (např. v případě recidivujícího onemocnění), byla povolena opakovaná léčba denosumabem 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 odpovědi, 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 progresie 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 denosumabem. Všech 20 pacientů (100 %) s histologickým vyšetřením splnilo kritéria pro odpověď. Ze zbývajících 15 pacientů nebyla u 10 (67 %) radiografickými měřeními zjištěna progresie cílové léze.

Do studie 6 bylo zařazeno 535 dospělých nebo dospívajících s ukončeným vývojem skeletu 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 progresie 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% CI: 87,8 %, 95,1 %) hodnotitelných pacientů léčených denosumabem 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 ukončeným vývojem skeletu 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 denosumabem 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 pediatrické populace viz bod 4.2).

Ve studii 6 byl denosumab hodnocen v podskupině 28 dospívajících pacientů (ve věku 13 – 17 let) s velkobuněčným kostním nádorem, kteří měli ukončený vývoj skeletu definovaný jako minimálně jedna dlouhá kost s ukončeným růstem (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, kterým byly opakovaně podávány 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, kterým byla podávána dávka 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, kterým byla podávána dávka 120 mg každé 4 týdny s nasycovací 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 podáván 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, Asijci 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 dávkou 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 denosumabem 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 denosumabu 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 ukončeným vývojem skeletu a s velkobuněčným kostním nádorem, kterým byla podávána dávka 120 mg každé 4 týdny s nasycovací 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 dráhy RANK/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, fertilitu samců ani samic 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, ačkoli u plodu nebyly vyšetřeny lymfatické uzliny.

V další studii byl zjištěn u makaků jávských, kterým byl podáván 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 obrátu spojeno se zlepšením pevnosti kosti a normálním histologickým obrazem kosti.

U samců myši 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 knockoutovaných 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 knockoutované 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 v dávkách odpovídajících 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

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

Roztok s pH v rozmezí 5,0 až 5,5.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Jakmile je přípravek Enwylma 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 injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1,7 ml roztoku v injekční lahvičce k jednorázovému použití vyrobené z 2R čirého skla třídy I, s elastomerní zátkou potaženou fluoropolymerem a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím víčkem.

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

- Roztok před podáním vizuálně zkontrolujte. Roztok může obsahovat stopové množství průhledných až bílých bílkovinných částic. Roztok nepodávejte, pokud je zakalený nebo má odlišnou barvu.
- Přípravkem netřepejte.
- Aby se předešlo nepříjemným pocitům v místě vpichu, nechte injekční lahvičku před podáním přípravku dosáhnout pokojové teploty (do 25 °C) a roztok aplikujte pomalu.
- Aplikujte celý obsah injekční lahvičky.
- K podání denosumabu se doporučuje 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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1944/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ 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 VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

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

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Španělsko

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Španělsko

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 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

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enwylma 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.

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.

Uchovávejte injekční lahvičku 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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1944/001

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, celý text označení obalu

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Enwylma 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

Logo společnosti Zentiva

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Enwylma 120 mg injekční roztok denosumab

▼ 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.

Přečtěte si pozorně celou tuto 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, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by ji 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, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. 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 Enwylma.

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Enwylma a k čemu se používá

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

Přípravek Enwylma 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 Enwylma 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 zákrok nejlepší možností.

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

Nepoužívejte přípravek Enwylma

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

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

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

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Enwylma se poradte se svým lékařem.

Užívání vápníku a vitaminu D

Při léčbě přípravkem Enwylma 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 Enwylma.

Nízká hladina vápníku v krvi

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás při léčbě přípravkem Enwylma objeví svalové stahy, záškuby nebo křeče a/nebo necitlivost či brnění v prstech na ruku, nohou nebo kolem úst a/nebo záchvaty křečí (epileptické záchvaty), 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 nebo čelistí

U pacientů, kterým byly podávány injekce přípravku Enwylma 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 nezhojené rány po stomatologickém nebo chirurgickém zákroku v ústech. Lékař Vám může doporučit, abyste před zahájením léčby přípravkem Enwylma podstoupil(a) zubní prohlídku.
- Při léčbě 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 Enwylma.
- 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 zákrok, pacienti bez pravidelné stomatologické péče, s onemocněním dásní nebo kuřáci, mohou být ve zvýšené míře ohroženi vznikem osteonekrózy čelisti.

Atypické (neobvyklé) zlomeniny stehenní kosti

Při léčbě přípravkem Enwylma 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 Enwylma

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 Enwylma u Vás sledovat známky a příznaky vysoké hladiny vápníku.

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek Enwylma

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 Enwylma se nesmí používat souběžně s jinými léčivými přípravky obsahujícími denosumab nebo bisfosfonáty.

Těhotenství a kojení

Přípravek Enwylma nebyl hodnocen u těhotných žen. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Přípravek Enwylma se nedoporučuje podávat těhotným ženám. Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí při léčbě přípravkem Enwylma a minimálně po dobu 5 měsíců po ukončení léčby přípravkem Enwylma používat účinnou metodu antikoncepce.

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

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

Pokud v období léčby přípravkem Enwylma kojíte, informujte svého lékaře.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Přípravek Enwylma obsahuje sorbitol

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

Přípravek Enwylma obsahuje sodík

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

Přípravek Enwylma obsahuje polysorbát 20 (E 432)

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,17 mg polysorbátu 20 (E 432) v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,1 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Enwylma používá

Za podání přípravku Enwylma zodpovídá zdravotnický pracovník.

Doporučená dávka přípravku Enwylma 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 Enwylma 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 okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás při léčbě přípravkem Enwylma objeví kterýkoli z těchto příznaků (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

- svalové stahy, záškuby nebo křeče, necitlivost či brnění v prstech na ruku, nohou nebo kolem úst a/nebo záchvaty křečí (epileptické záchvaty), 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 okamžitě svého lékaře a zubaře, pokud se u Vás při léčbě přípravkem Enwylma 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 fosfátů v krvi (hypofosfatémie),
- vypadnutí zubu,
- nadměrné pocení,
- u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním vznik další formy nádorového onemocnění.

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

- vysoké hladiny vápníku v krvi (hyperkalcémie) 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. sípání 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):

- Poradte 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 nebo lékárníkovi. 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 Enwylma 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.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Injekční lahvička může být před podáním přípravku ponechána mimo chladničku, aby dosáhla pokojové teploty (do 25 °C). Podání injekce je pak příjemnější. Jakmile injekční lahvička dosáhne pokojové teploty (25 °C), 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 Enwylma 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 Enwylma vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Enwylma je injekční roztok (injekce).

Přípravek Enwylma je čirý, bezbarvý až nažloutlý injekční roztok, který může obsahovat stopové množství čirých až bílých částic.

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku k jednorázovému použití.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

Výrobce

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León
Španělsko

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf.: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}><{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>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

- Roztok přípravku Enwylma před podáním 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.
- Aplikujte celý obsah injekční lahvičky.
- K 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.