

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

Osqay 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 lidská monoklonální protilátka IgG2, produkovaná savčí buněčnou linií (ovariální buňky křečička čínské) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 47 mg sorbitolu v jednom ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

pH: 5,0 až 5,5

Osmolalita: 270 až 350 mosmol/kg

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 rakovinou prostaty, u kterých je riziko vzniku zlomenin zvýšené (viz bod 5.1). U mužů s rakovinou 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 jako jednorázová podkožní injekce jednou za 6 měsíců do stehna, břicha nebo horní části paže.

Pacienti musejí mít dostatečný příjem kalcia a vitamínu D (viz bod 4.4).

Pacienti léčení denosumabem mají dostat příbalovou informaci a artu pacienta.

Optimální celková délka antiresorpční léčby osteoporózy (zahrnující denosumab a bisfosfonáty)

nebyla stanovena. Potřeba pokračování léčby se má pravidelně přehodnocovat na základě přínosů a potenciálních rizik denosumabu pro individuálního pacienta, zejména po 5 nebo více letech používání (viz bod 4.4).

Starší osoby (≥ 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 hladiny 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 Osqay se nemá používat u dětí ve věku do 18 let z důvodu bezpečnostních obav souvisejících se závažnou hyperkalcemií a 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 injekcí.

Návod k použití, zacházení s přípravkem 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.

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 třeba upravit hypokalcemii dostatečným příjmem vápníku a vitaminu D. Doporučuje se klinicky monitorovat hladinu vápníku před každou dávkou a u pacientů predisponovaných k hypokalcemii i během dvou týdnů po úvodní dávce. Pokud se u jakéhokoli pacienta objeví během léčby suspektní příznaky hypokalcemie (příznaky viz bod 4.8), mají se změřit hladiny vápníku. Pacientům je třeba doporučit,

aby hlásili příznaky hypokalcemie.

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena závažná symptomatická hypokalcemie (vedoucí k hospitalizaci, život ohrožujícím nežádoucím příhodám a fatálním případům). I když se většina případů vyskytla během prvních týdnů po zahájení léčby, vyskytly 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 hladiny parathyroidního hormonu se zvyšuje s rostoucím stupněm poruchy funkce ledvin. Byly hlášeny závažné a fatální případy. U těchto pacientů je obzvláště důležitý adekvátní přísun vápníku, vitaminu 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 otevřenými lézemi měkké tkáně 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. anémie, koagulopatie, infekce), kouření.
- konkomitantní léčba: kortikoidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku.
- špatná hygiena dutiny ústní, periodontální 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.

Plán léčby pacientů, u kterých se vyvine ONJ, má být vytvořen v úzké spolupráci ošetřujícího lékaře se stomatologem nebo stomatochirurgem 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 diafyzální oblasti femuru a jsou charakteristické specifickými radiografickými nálezy. Atypické zlomeniny femuru byly zaznamenány také u pacientů s některými komorbiditami (např. nedostatek vitamínu D, revmatoidní artritida, hypofosfatázie) a spojeny s používáním 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. U pacientů s podezřením na atypickou zlomeninu femuru se má zvážit vysazení léčby denosumabem do doby, než bude provedeno individuální 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).

Souběžná léčba jinými léčivými přípravky obsahujícími denosumab

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

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 zvážení jiné alternativní léčby na základě klinických doporučení.

Hyperkalcemie u pediatrických pacientů

Denosumab 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 47 mg sorbitolu v jednom ml roztoku. 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 sodíku (23 mg) v dávce 60 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

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

Denosumab se nedoporučuje podávat těhotným ženám a ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Ženy je třeba upozornit, aby během léčby a nejméně 5 měsíců po léčbě denosumabem neotěhotněly. Jakékoli účinky denosumabu jsou pravděpodobně silnější v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství, protože monoklonální protilátky procházejí přes placentu lineárním způsobem v průběhu těhotenství, přičemž největší množství prochází během třetího trimestru.

Kojení

Není známo, zda se denosumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie provedené na geneticky modifikovaných myších, kterým byl RANKL vyřazen odstraněním příslušného genu (tzv. „knokautovaná myš“), 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). Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit 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

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 v končetině. U pacientů užívajících denosumab 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 níže 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 ablací; a/nebo spontánní hlášení.

Pro klasifikaci nežádoucích účinků (viz tabulka 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 osteoporózou a u pacientů s rakovinou prsu nebo prostaty léčených hormonální ablací

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Infekce močových cest
	Časté	Infekce horních cest dýchacích
	Méně časté	Divertikulitida ¹
	Méně časté	Flegmóna ¹

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Méně časté	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 Břišní diskomfort
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté Časté Časté Méně časté Velmi vzácné	Vyrážka Ekzém Alopecie Lichenoidní erupce způsobené léky ¹ Hypersenzitivní vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté Velmi časté Vzácné Vzácné Není známo	Bolest v končetině 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 s příznaky podobnými chřipce 1,2 % při podávání denosumabu a 0,7 % u placeba. Ačkoliv byla tato nerovnováha zjištěna pomocí souhrnné analýzy, stratifikovaná analýza ji 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) patientek. 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.

Po uvedení přípravku na trh byla převážně u pacientů se zvýšeným rizikem výskytu hypokalcemie léčených denosumabem vzácně hlášena závažná symptomatická hypokalcemie, která měla za následek hospitalizaci, život ohrožující nežádoucí příhody 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 parestézie 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 rakovinou 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 rakovinou 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 rakovinou 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 klinického hodnocení fáze III 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 rakovinou prostaty léčených androgen deprivací terapií (ADT) byl pozorován rozdílný výskyt divertikulitidy jako nežádoucí příhody (1,2 % denosumab, 0 % placebo). Incidence divertikulitidy ve skupině postmenopauzálních žen nebo mužů s osteoporózou a ve skupině žen léčených inhibitory aromatázy pro nemetastazující rakovinu prsu byla srovnatelná.

Hypersenzitivní reakce související s lékem

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů používajících denosumab vzácně hlášena hypersenzitivita související s lékem, včetně vyrážky, urtikarie, otoku obličeje, erytému a anafylaktických reakcí.

Muskuloskeletální bolest

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů užívajících denosumab 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 podobné obrazu lichen ruber planus) byly hlášeny u pacientů po uvedení přípravku na trh.

Jiné zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Denosumab 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 rozvojem hypokalcemie 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.

Přípravek Osqay je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: www.emea.europa.eu.

Mechanismus účinku

Denosumab je humánní monoklonální protilátka (IgG2), která se s vysokou afinitou i specificitou zaměřuje a váže na RANKL a zabraňuje aktivaci jeho receptoru, RANK, na povrchu osteoklastů a jejich prekursorů. Zabráněním interakce RANKL/RANK inhibuje tvorbu, funkci a životnost osteoklastů, a tím snižuje kostní 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 vyvinout protilátky proti denosumabu. Nebyla pozorována žádná zřejmá souvislost mezi vývojem protilátek a farmakokinetikou, klinickou odpovědí nebo nežádoucími příhodami.

Klinická účinnost a bezpečnost u postmenopauzálních žen s osteoporózou

Účinnost a bezpečnost denosumabu podávaného jednou za 6 měsíců po dobu 3 let byla hodnocena 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 velké 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 kost, 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 vzniku 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% relativní snížení rizika (0,5% absolutní snížení rizika) zlomenin celkového proximálního femuru (p < 0,05) po dobu 3 let. Incidence zlomenin celkového proximálního femuru za tříleté období činil 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% relativní snížení rizika (1,4% absolutní snížení 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)**
Velká nevertebrální zlomenina ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*
Velká 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 nevertebrální zlomeniny.

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 femuru ≤ -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 femuru o 4,8 %, trochanteru femuru 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 při prvním podání denosumabu.

Otevřená prodloužená studie u léčby postmenopauzální osteoporózy

Do 7letého, mezinárodního, multicentrického, nezaslepeného, jednoramenného prodloužení studie hodnotící dlouhodobou bezpečnost a účinnost denosumabu bylo zařazeno celkem 4 550 patientek (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 60 mg každých 6 měsíců a rovněž každý den užívaly vápník (nejméně 1000 mg) 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 patientek 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 třetině radia. Průměrné T-skóre BMD v bederní páteři na konci studie bylo -1,3 u patientek léčených po dobu 10 let.

Ukazatelem 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 patientek, které zůstaly na léčbě denosumabem 10 let ($n = 1\,278$). Patientky, které nedokončily studii z jakéhokoli důvodu, měly při léčbě vyšší míru zlomenin.

Během prodloužení studie se objevilo třináct případů vyhodnocených jako osteonekróza čelisti (ONJ) a dva případy vyhodnocené jako atypická zlomenina femuru.

Klinická účinnost a bezpečnost u mužů s osteoporózou

Účinnost a bezpečnost denosumabu podávaného jednou za 6 měsíců po dobu 1 roku byla hodnocena 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 zlomenin 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 femuru, o 2,3 % v trochanteru femuru a o 0,9 % v distální třetině 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 femuru a trochanteru femuru 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, po 1-3leté léčbě denosumabem. V rámci prodloužení studie u postmenopauzálních žen s osteoporózou se 59 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, byla hodnocena u mužů s histologicky potvrzenou nemetastazující rakovinou prostaty léčených ADT (1 468 mužů ve věku 48-97 let) se zvýšeným rizikem zlomeniny (definováno jako věk > 70 let, nebo věk < 70 let s T-skóre BMD bederní páteře, celkového proximálního femuru nebo krčku femuru < -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 femuru, o 6,9 % v trochanteru femuru, o 6,9 % v distální třetině 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 femuru a trochanteru femuru za 1 měsíc po podání úvodní dávky.

Denosumab vykazoval signifikantní relativní snížení rizika nových zlomenin obratlů: 85 % (1,6 % absolutní snížení 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 nemetastazující rakovinou 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 zlomenin 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 femuru, o 5,9 % v trochanteru femuru, o 6,1 % v distální třetině 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 hodnoceny 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 subpopulace s nově nasazenými 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 léčbě denosumabem v dávce 60 mg subkutánně jednou za 6 měsíců, nebo k léčbě risedronátem v dávce 5 mg perorálně jednou denně (aktivní kontrola) po dobu 2 let. Pacienti dostávali vápník (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 800 IU) denně.

Účinek na denzitu kostního minerálu (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 procentuální zvýšení BMD oproti výchozím hodnotám v porovnání s risedronátem v celkovém proximálním femuru, krčku femuru a trochanteru femuru.

Studie nebyla zaměřena na prokázání rozdílu 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 3 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 průměrná změna (standardní chyba, SE) oproti výchozí hodnotě Z-skóre BMD bederní páteře podle metody nejmenších čtverců (LS) 1,01 (0,12).

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

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

Studie byly předčasně ukončeny kvůli výskytu život ohrožujících nežádoucích příhod a nutných hospitalizací následkem hyperkalcemie (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 změnu od výchozí hodnoty Z-skóre BMD bederní páteře, nebyly bezpečnost a účinnost stanoveny, a proto se denosumab pro tuto indikaci nesmí používat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s denosumabem u všech podskupin pediatrické populace při léčbě úbytku kostní tkáně spojeného s hormonální ablativní léčbou a u podskupin pediatrické populace mladší 2 let při 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 jako u 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 53 % pacientů nebyla za 6 měsíců po podání hladina denosumabu měřitelná.

Při subkutánním podání opakovaných dávek 60 mg, aplikovaných 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. Věk (28-87 let), rasa či stav onemocnění (úbytek kostní hmoty nebo osteoporóza, rakovina prostaty nebo prsu) zjevně významně neovlivňují 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 zvýšení 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 dávce.

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

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

Ve studii fáze 3, 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 po jednorázovém podání a opakovaném podávání dávek na makacích jávských neměly dávky denosumabu, které vedly ke 100 až 150krát vyšší systémové expozici, než jaké je dosahováno po podání doporučených dávek u člověka, žádný vliv na fyziologii kardiovaskulární soustavy, na fertilitu samců a samic a nevyvolaly toxicitu pro specifické cílové orgány.

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 potenciál genotoxicity.

Kancerogenní potenciál denosumabu nebyl v dlouhodobých studiích na zvířatech hodnocen.

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

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

V další studii na makacích jávských, kteří dostávali denosumab po dobu březosti v expozicích AUC až 119krát vyšších, než je dávka pro člověka (60 mg každých 6 měsíců), byla zjištěna zvýšená incidence mrtvě narozených 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 nejvyšší dávka bez pozorovaného nepříznivého účinku na reprodukci. Po 6 měsících od 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 je nejistá). Před porodem nebyly prokázány žádné škodlivé účinky na matku; během porodu se škodlivé účinky na matku vyskytly vzácně. Vývoj mléčné žlázy u matek byl normální.

V preklinických studiích, zabývajících se kvalitou kostí u opic, kterým byl dlouhodobě podáván denosumab, bylo snížení kostního obratu spojeno se zlepšením pevnosti kosti a normálním histologickým obrazem kosti. U opic po ovariectomii, kterým byl podáván denosumab, 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 zlomenině, denosumab zpomalil (oproti kontrole) odbourání chrupavky a remodelaci kostního svalu, biomechanická pevnost ale nebyla nepříznivě ovlivněna.

Knokautované myši (viz bod 4.6) postrádající RANK nebo RANKL měly nižší tělesnou hmotnost, snížený růst kostí a nedostatečné prořezávání zubů. U novorozeneckých potkanů byla inhibice RANKL (cíl podávání denosumabu) vysokými dávkami komplexu osteoprotegerinu vázaného na Fc (OPG-Fc) spojena s inhibicí růstu kostí a prořezávání zubů. U tohoto modelu byly tyto změny částečně reverzibilní po přerušení podávání 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

Polysorbát 20

Voda pro injekci

* Acetátový (octanový) 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

3 roky.

Jakmile je přípravek Osqay 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.

Injekční stříkačku uchovávejte 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 27G 1/2" 3B z nerezové oceli se zátkou pístu (brombutylová pryž) a bezpečnostním systémem pro jehlu.

Balení obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku s bezpečnostním systémem v blistru a krabičce.

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 zakalen nebo změnil barvu.
- Přípravkem netřepejte.
- Předplněnou injekční stříkačku nechte před podáním přípravku ohřát na pokojovou teplotu (do 25 °C) a roztok aplikujte pomalu – předejdete tím nepříjemným pocitům v místě vpichu.
- Aplikujte celý obsah předplněné injekční stříkačky.

Úplný návod k použití je vložen v krabičce s nadpisem „Návod k použití“.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Theramex Ireland Ltd.
3rd Floor Kilmore House
Park Lane Spencer Dock
Dublin 1
D01 YE64
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1997/001

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. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI
ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

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

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Enzene Biosciences Ltd.
Plot No. A/22 A/1/2,
MIDC Chakan Industrial Area Phase II,
Khalumbre Village,
Khed Taluka,
Pune 410501
Indie

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31, Nijmegen,
Gelderland, 6543 JA,
Nizozemsko

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 (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 artu 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

Osqay 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, polysorbát 20, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Jedna předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním systémem pro jehlu.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Důležité: Před použitím předplněné injekční stříkačky si přečtěte příbalovou informaci.

Přípravkem netřepejte.

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 (2–8 °C). 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

Theramex Ireland Ltd.
3rd Floor Kilmore House
Park Lane Spencer Dock
Dublin 1
D01 YE64
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1997/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Osqay 60 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Osqay 60 mg
denosumab

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Theramex Ireland Ltd

3. POUŽITELNOST

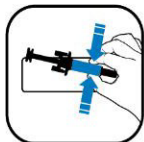
EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

s.c.



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Osqay 60 mg
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 NA UPOMÍNACÍ KARTĚ (přichyceno k předplněné injekční stříkačce v blistru)

Osqay 60 mg injekce
denosumab

s.c.

Další injekce za 6 měsíců.

Přípravek Osqay používejte tak dlouho, jak Vám jej lékař předepíše.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Osqay 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 pro Vás obsahuje 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 informaci. Viz bod 4.
- Lékař Vám dá artu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které potřebujete vědět před léčbou a během léčby přípravkem Osqay.

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Osqay a k čemu se používá

Co je přípravek Osqay a jak účinkuje

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

Kost je živá a stále se obnovující tkáň. Estrogen napomáhá udržovat kosti zdravé. Po menopauze (u žen v přechodu po ukončení pravidelného menstruačního krvácení) hladiny estrogenu klesají, což může vést k zeslabení a zvýšené křehkosti kostí. Eventuálně to může vést k onemocnění zvanému 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 zlomeninami páteře, zlomeninami v oblasti kyčle a zlomeninami dolního konce předloktí.

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

K čemu se přípravek Osqay používá

Přípravek Osqay se používá k léčbě:

- osteoporózy u žen po menopauze a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin, pro 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 rakovinou prostaty.
- ztráty kostní hmoty v důsledku dlouhodobé léčby glukokortikoidy u pacientů, kteří mají zvýšené riziko zlomenin.

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

Nepoužívejte přípravek Osqay

- 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 Osqay se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Při léčbě přípravkem Osqay se může objevit infekce kůže s příznaky jako je otok a zarudnutí kůže, nejčastěji na dolních končetinách, přičemž postižená oblast je horká a citlivá na dotek (tzv. flegmóna - zánět kůže a podkožní tkáně) a stav může být doprovázen horečkou. Informujte, prosím, neodkladně svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto příznaků.

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

Pokud užíváte přípravek Osqay, 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, 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 nízké hladině vápníku v krvi také během 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 kortikosteroidy (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 léčených přípravkem Osqay na osteoporózu byl hlášen vzácně (může postihnout až 1 z 1000 pacientů) nežádoucí účinek nazývaný osteonekróza čelisti (ONJ) (poškození čelistní kosti). 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 vyskytnout 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, proveďte tato opatření.

Před zahájením léčby informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru (zdravotnického pracovníka), pokud:

- máte potíže se zuby nebo v ústní dutině, jako je špatný stav zubů, parodontóza (onemocnění dásní) nebo plánovanou extrakci (vytržení) zubu.
- nechodíte pravidelně k zubaři nebo jste dlouho nebyl(a) na prohlídce u zubaře.
- jste kuřák (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 Osqay podstoupil(a) zubní prohlídku.

Při léčbě musíte pečlivě udržovat hygienu dutiny ústní a pravidelně chodit na zubní prohlídky. Pokud nosíte zubní protézu, ujistěte se, že Vám dobře sedí. Jestliže jste aktuálně léčen(a) u zubaře nebo pokud se chystáte podstoupit stomatochirurgický zákrok (např. vytržení zubu), informujte o tom svého lékaře a sdělte svému zubaři, že jste léčen(a) přípravkem Osqay.

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 příznaky ONJ.

Neobvyklé zlomeniny stehenní kosti

Při léčbě přípravkem Osqay 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 Osqay se nemá používat u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a Osqay

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

Přípravek Osqay nepoužívejte zároveň s jiným přípravkem obsahujícím denosumab.

Těhotenství a kojení

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

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

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

Pokud se léčíte přípravkem Osqay v období kojení, informujte svého lékaře.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Osqay obsahuje sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 47 mg sorbitolu v jednom ml roztoku.

Osqay obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Osqay používá

Doporučená dávka je jedna předplněná injekční stříkačka s dávkou 60 mg podávaná jednou za 6 měsíců ve formě jednorázové podkožní (subkutánní) injekce. Nejlepším místem pro aplikaci je horní část stehna a břicho. Váš pečovatel může k aplikaci použít rovněž vnější oblast horní části paže. O datu možného podání další injekce se poraďte se svým lékařem. Každé balení přípravku Osqay obsahuje upomínací kartu, kterou lze vyjmout z blistru a použít k zaznamenání data podání další injekce.

Při léčbě přípravkem Osqay 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 Osqay aplikovat sám/sama, případně Váš pečovatel. Lékař nebo zdravotní sestra Vám (nebo Vašemu pečovateli) ukáží, jak přípravek Osqay používat. Přečtěte si návod k použití, který je součástí balení, a který popisuje, jak používat předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Osqay.

Přípravkem netřepejte.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Osqay

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Osqay

Pro co největší přínos léčby ke snížení rizika zlomenin je důležité používat přípravek Osqay tak dlouho, jak Vám lékař předepsal. Nepřestávejte s léčbou bez předchozí porady 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 Osqay vyskytnout kožní infekce (hlavně tzv. flegmóna – zánět kůže a podkožní tkáně). **Informujte neodkladně svého lékaře**, vyskytne-li se u Vás během léčby přípravkem Osqay jakýkoli z těchto příznaků: oteklá a zarudlá oblast kůže, nejčastěji na dolních končetinách, která je horká a citlivá a může být doprovázena příznaky horečky.

Vzácně se může u pacientů léčených přípravkem Osqay vyskytnout bolest v ústech a/nebo čelisti, otok nebo nehojící se rány v ústech nebo na čelisti, výtok, ztuhlost nebo pocit tíže v čelisti nebo vypadnutí zubu. Může se jednat o příznaky poškození čelistní kosti (osteonekróza). Pokud se u Vás objeví takové příznaky během léčby přípravkem Osqay nebo po jejím ukončení, **informujte ihned svého lékaře a zubaře**.

Vzácně mohou mít pacienti léčení přípravkem Osqay 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 rukou, nohou nebo okolo úst, a/nebo epileptické záchvaty, zmatenost nebo ztrátu vědomí. Pokud se u Vás objeví kterýkoli 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 Osqay 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 Osqay vyskytnout alergické reakce. Příznaky zahrnují otok obličeje, rtů, jazyka, hrdla nebo jiných částí těla; vyrážku, svědění nebo kopřivku na kůži, sípání nebo dechové obtíže. Pokud se u Vás během léčby přípravkem Osqay objeví kterýkoli z těchto příznaků, **informujte svého lékaře**.

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

- bolesti kostí, kloubů a/nebo svalů, které jsou někdy závažné,
- bolesti paží nebo nohou (bolesti 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,
- nepříjemný pocit 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 (četnost z dostupných údajů nelze určit):

- poraďte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by 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 Osqay 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 ohřát na pokojovou teplotu (do 25 °C). Podání injekce pak bude příjemnější. Jakmile předplněnou injekční stříkačku ponecháte při pokojové teplotě (do 25 °C), musíte ji 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 Osqay 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, polysorbát 20 a voda pro injekci.

Jak přípravek Osqay vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Osqay 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 systémem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Theramex Ireland Ltd.
3rd Floor Kilmore House
Park Lane Spencer Dock
Dublin 1
D01 YE64
Irsko

Výrobce

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31, Nijmegen,
Gelderland, 6543 JA,
Nizozemsko

Návod k použití je přiložen.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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/>
