

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

ZADENVI 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg sorbitolu (E420) a 0,1 mg polysorbátu 20 (E432) v jednom ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Bezbarvá až nažloutlá kapalina.

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 vertebrálních zlomenin, nevertebrálních zlomenin a zlomenin proximálního femuru.

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

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 přípravku ZADENVI 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 přípravkem ZADENVI mají dostat příbalovou informaci a informační kartu pacienta.

Optimální celková délka antiresorpční léčby osteoporózy (zahrnující denosumab a bisfosfonáty) nebyla stanovena. Potřeba další léčby se má pravidelně přehodnocovat na základě přínosů a potenciálních rizik denosumabu pro individuálního pacienta, zejména po 5 nebo více letech 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 hladin kalcia 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 studována (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Přípravek ZADENVI 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 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.

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 kalcia a vitaminu D

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

Opatření pro použití

Hypokalcemie

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

příznaky hypokalcemie.

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena těžká symptomatická hypokalcemie (vedoucí k hospitalizaci, život ohrožujícím nežádoucím účinkům a fatálním případům). I když se většina případů vyskytla během prvních týdnů po zahájení léčby, objevila se i později.

Souběžná léčba glukokortikoidy je dalším rizikovým faktorem hypokalcemie.

Porucha funkce ledvin

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

Kožní infekce

U pacientů léčených denosumabem se mohou vyskytnout kožní infekce (zejména flegmóna-celulitida) 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 (osteonecrosis of the jaw, ONJ)

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

Zahájení léčby/nové léčebné kúry má být odloženo u pacientů s nezhojenými lézemi 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. anemie, koagulopatie, infekce), kouření.
- konkomitantní léčba: kortikoidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku.
- špatná hygiena dutiny ústní, onemocnění parodontu, 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 jednotlivých pacientů, u kterých se vyvine ONJ, za úzké spolupráce ošetřujícího lékaře a stomatologa nebo stomatochirurga se zkušenostmi s ONJ. Pokud je to možné, je třeba zvážit dočasné přerušení léčby až do ústupu onemocnění a zmírnění přispívajících rizikových faktorů.

Osteonekróza zevního zvukovodu

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

Atypické zlomeniny femuru

U pacientů používajících denosumab 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 užíváním některých léčivých přípravků (např. bisfosfonáty, glukokortikoidy, inhibitory protonové pumpy). K těmto příhodám došlo i bez antiresorpční léčby. Podobné zlomeniny zaznamenané v souvislosti s léčbou bisfosfonáty jsou často bilaterální; proto je třeba u pacientů se zlomeninou diafýzy femuru léčených denosumabem vyšetřit kontralaterální femur. Vysazení léčby denosumabem u pacientů s podezřením na atypickou zlomeninu femuru se má zvážit při současném posouzení stavu pacienta na základě individuálního hodnocení přínosu a rizika léčby. Během léčby denosumabem mají být pacienti poučeni, aby hlásili nové nebo neobvyklé bolesti v oblasti stehna, kyčle nebo třísel. Pacienti s těmito příznaky mají být vyšetřeni s ohledem na možnost inkompletní zlomeniny femuru.

Dlouhodobá antiresorpční léčba

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

Vysazení léčby

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

Souběžná léčba jinými léky obsahujícími denosumab

Pacienti léčení přípravkem ZADENVI nemají být zároveň léčení jinými léky obsahujícími denosumab (k prevenci kostních příhod u dospělých s metastázami solidních nádorů do kostí).

Hyperkalcemie u pediatrických pacientů

Přípravek ZADENVI 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.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 20 (E432) v jedné injekční stříkačce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. V této souvislosti je třeba zohlednit pacienty se známými alergiemi.

Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg sorbitolu (E420) 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 60 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

Podávání přípravku ZADENVI se u těhotných žen a žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Ženy je třeba upozornit, 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 v průběhu těhotenství, přičemž největší množství prochází během třetího trimestru.

Kojení

Není známo, zda se denosumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie provedené u geneticky modifikovaných myši, kterým byl RANKL vyřazen odstraněním příslušného genu (tzv. knokautované myši), naznačují, že absence RANKL (cíl denosumabu – viz bod 5.1) v průběhu těhotenství může zasahovat do procesu zrání mléčné žlázy a vést k poruše laktace po porodu (viz bod 5.3). Je třeba se rozhodnout, zda ustoupit od kojení nebo zda nepodávat přípravek ZADENVI, přičemž je nutno brát v úvahu přínos kojení pro novorozence/kojenice a přínos léčby denosumabem pro pacientku.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ZADENVI 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 bolesti končetin. U pacientů užívajících denosumab byly pozorovány méně časté případy flegmóny, vzácné případy hypokalcemie, hypersenzitivity, osteonekrózy čelisti a atypických fraktur femuru (viz body 4.4 a 4.8 – popis vybraných nežádoucích účinků).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté Časté Méně časté Méně časté Méně časté	Infekce močových cest Infekce horních dýchacích cest Divertikulitida ¹ Flegmóna ¹ Infekce ucha
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 tkáně	Časté Časté Časté Méně časté Velmi vzácné	Vyrážka Ekzém Alopecie Lichenoidní léková erupce ¹ Hypersenzitivní vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté Velmi časté Vzácné Vzácné Není známo	Bolest končetin Muskuloskeletální bolest ¹ Osteonekróza čelisti ¹ Atypické fraktury 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 podobných chřipce 1,2 % při podávání denosumabu a 0,7 % u placeba. Ačkoliv souhrnná analýza zjistila výše uvedený rozdíl, stratifikovaná analýza tento rozdíl nepotvrdila.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypokalcemie

Ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III u postmenopauzálních žen s osteoporózou byl po podání denosumabu zaznamenán pokles hladiny kalcia (pod 1,88 mmol/l) přibližně u 0,05 % (2 ze 4 050) patientek. Poklesy hladin kalcia 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 dostávajících denosumab vzácně hlášena závažná symptomatická hypokalcemie, která měla za následek hospitalizaci, život ohrožující nežádoucí účinky a fatální případy. Většina případů se vyskytla během prvních týdnů úvodní léčby. Příklady klinických projevů závažné symptomatické hypokalcemie zahrnovaly prodloužení QT intervalu, tetanii, epileptické záchvaty a poruchy duševního stavu (viz bod 4.4). Příznaky hypokalcemie v klinických studiích s denosumabem zahrnovaly 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 karcinomem prsu nebo prostaty léčených hormonální ablací (placebo [1,7 %, 14 z 845] versus denosumab [1,4 %, 12 z 860]). Kožní infekce vyžadující hospitalizaci byly hlášeny u 0,1 % (3 ze 4 041) postmenopauzálních žen

s osteoporózou užívajících placebo, oproti 0,4 % (16 ze 4 050) žen léčených denosumabem. V těchto případech se jednalo převážně o flegmónu-celulitidu. V klinických hodnoceních u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty byl výskyt kožních infekcí, hlášených jako závažný nežádoucí účinek, ve skupině léčené placebem (0,6 %, 5 z 845) i ve skupinách léčených denosumabem (0,6 %, 5 z 860) podobný.

Osteonekróza čelisti

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

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

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

Atypické zlomeniny femuru

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

Divertikulitida

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

Hypersenzitivní reakce související s lékem

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 odpovídající 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 hypokalcemií více ohroženi pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti, pokud neužívali kalcium. Dostatečný příjem kalcia 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 ZADENVI 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

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 přežívání osteoklastů, a tím snižuje resorpci kortikální a trabekulární kosti.

Farmakodynamické účinky

Léčba denosumabem rychle snížila rychlost kostního obratu (*bone turnover*), nejnižších hladin sérového markeru kostní resorpce, C-telopeptidu typu 1 (CTX) (85% pokles), bylo dosaženo do 3 dnů a tento pokles přetrval 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 zjevná korelace rozvoje protilátek s 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 studována u postmenopauzálních žen (7 808 žen ve věku 60-91 let, z nichž 23,6 % mělo převážně vertebrální zlomeniny) se vstupním T-skóre denzity kostního minerálu (BMD) bederní páteře nebo celkového proximálního femuru v rozmezí -2,5 až -4,0 a průměrnou absolutní pravděpodobností zlomeniny za

10 let 18,60 % (decily: 7,9-32,4 %) pro hlavní osteoporotické zlomeniny 7,22 % (decily: 1,4-14,9 %) pro zlomeninu 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 kalcium (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 400 IU).

Účinek na vertebrální zlomeniny

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

Tabulka 2. Účinek denosumabu na riziko nových vertebrálních zlomenin

	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 proximálního femuru

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

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

Účinek na všechny klinické zlomeniny

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

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

	Podíl žen se zlomeninou (%) ⁺		Absolutní snížení rizika (%) (95% CI)	Relativní snížení 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 vertebrální zlomenina	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53; 80)***
Nevertebrální zlomenina ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Hlavní nevertebrální zlomenina ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*
Hlavní osteoporotická zlomenina ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22; 45)***

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

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

¹ Zahrnuje klinické vertebrální zlomeniny a nevertebrální zlomeniny.

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

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

⁴ Zahrnuje klinické vertebrální zlomeniny, zlomeniny kyčle, předloktí a humeru, dle definice WHO.

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

Snížení incidence nových vertebrálních zlomenin, nevertebrálních zlomenin a zlomenin 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 %, trochanterické části 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 když byl denosumab podán poprvé.

Otevřená prodloužená studie u léčby postmenopauzální osteoporózy

Do 7letého, mezinárodního, multicentrického, otevřeného, 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 60 mg denosumabu každých 6 měsíců a rovněž každý den užívaly kalcium (nejméně 1 g) a vitamin D (nejméně 400 IU). Celkem 2 626 subjektů (58 % žen zahrnutých do prodloužení studie, tj. 34 % žen zahrnutých do pivotní studie) dokončilo prodloužení studie.

U 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 1/3 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 ($n = 1\,278$). Pacientky, které nedokončily studii z jakéhokoli důvodu, měly při léčbě vyšší míru zlomenin.

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

Klinická účinnost a bezpečnost u mužů s osteoporózou

Účinnost a bezpečnost denosumabu podávaného jednou za 6 měsíců po dobu 1 roku byla studována u 242 mužů ve věku 31-84 let. Subjekty s $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ byly ze studie vyřazeny. Všichni muži každý den užívali kalcium (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 800 IU).

Primární proměnnou účinnosti byla procentuální změna BMD v bederní páteři, účinek na výskyt fraktur nebyl hodnocen. Denosumab během 12 měsíců signifikantně zvýšil BMD ve všech měřených klinických místech oproti placebu: o 4,8 % v bederní páteři, o 2,0 % v celkovém proximálním femuru, o 2,2 % v krčku femuru, o 2,3 % v trochanterické části femuru a o 0,9 % v distální 1/3 radia (všechna $p < 0,05$). Denosumab zvýšil BMD v bederní páteři oproti výchozí hodnotě u 94,7 % mužů po 1 roce. Signifikantní vzestup BMD v bederní páteři, celkovém proximálním femuru, krčku femuru a trochanterické části 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 na 1-3letou léčbu denosumabem. V rámci prodloužení studie u postmenopauzálních žen s osteoporózou se padesát devět žen zúčastnilo podstudie s kostní biopsií v měsíci 24 ($n = 41$) a/nebo v měsíci 84 ($n = 22$). Histologické vyšetření kosti bylo rovněž provedeno u 17 mužů s osteoporózou po roční léčbě denosumabem. Výsledky kostní biopsie vykazovaly normální stavbu 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 studována u mužů s histologicky potvrzeným nemetastazujícím karcinomem prostaty léčených ADT (1 468 mužů ve věku 48-97 let) se zvýšeným rizikem vzniku zlomeniny (definováno jako věk > 70 let, nebo věk < 70 let s T-skóre BMD bederní páteře, celkového proximálního femuru nebo krčku femuru < -1,0 nebo osteoporotická zlomenina v anamnéze). Všichni muži každý den užívali kalcium (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, o 6,9 % v distální 1/3 radia a o 4,7 % v celém těle (všechna $p < 0,0001$). V prospektivně plánované explorativní analýze byl zaznamenán signifikantní vzestup BMD v bederní páteři, celkovém proximálním femuru, krčku femuru a trochanterické části femuru za 1 měsíc po podání úvodní dávky.

Denosumab vykazoval signifikantní relativní snížení rizika nových vertebrálních zlomenin: 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 studovány u žen s nemetastazujícím karcinomem prsu (252 žen ve věku 35-84 let) a vstupním T-skóre BMD v rozmezí -1,0 až -2,5 v bederní páteři, celkovém proximálním femuru a krčku femuru. Všechny ženy užívaly kalcium (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 400 IU) denně.

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

Léčba ztráty kostní hmoty související se systémovou léčbou glukokortikoidy

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

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

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

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

Studie nebyla zaměřena na prokázání 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 hodnota nejmenších čtverců (LS) průměrné (standardní chyba, SE) změny oproti výchozí hodnotě BMD podle Z-skóre bederní páteře 1,01 (0,12).

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

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

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

V jedné multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami, které se zúčastnilo 24 pediatrických pacientů ve věku od 5 do 17 let s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou a která hodnotila změny BMD podle Z-skóre bederní páteře oproti výchozí hodnotě, nebyly bezpečnost a účinnost stanoveny, a proto se denosumab pro tuto indikaci nesmí používat.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

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

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

Linearita/nelinearita

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

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

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

Kancerogenní potenciál denosumabu nebyl v dlouhodobých studiích na zvířatech hodnocen.

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

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

V další studii u makaků jávských, kteří dostávali denosumab po dobu březosti v expozicích AUC až 119krát vyšších, než je dávka u člověka (60 mg každých 6 měsíců), byl zjištěn zvýšený výskyt narozených mrtvých plodů a postnatální mortality; abnormální růst kostí vedoucí k jejich nižší pevnosti, snížená hematopoeza a chybné postavení zubů; chybějící periferní lymfatické uzliny; a pomalejší neonatální růst. Nebyla stanovena hladina, při níž ještě nebyly zjištěny reprodukční nežádoucí účinky. Po 6 měsících po narození se kostní změny upravily a nebyl zjištěn žádný vliv na prořezávání zubů. Účinky na lymfatické uzliny a chybné postavení zubů však přetrvávaly a u jednoho zvířete byla pozorována minimální až střední mineralizace v různých tkáních (souvislost s léčbou není jasná). Nebylo prokázáno poškození matek před porodem; nežádoucí účinky se při porodu vyskytly u matek vzácně. Vývoj mléčné žlázy u matek byl normální.

V preklinických studiích, zabývajících se kvalitou kostí u opic dlouhodobě léčených denosumabem, bylo snížení kostního obratu spojeno se zlepšením pevnosti kosti a normálním histologickým obrazem kosti. U opic po ovariectomii, léčených denosumabem, byly hladiny kalcia přechodně nižší a hladiny parathormonu se přechodně zvýšily.

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

Knockoutované myši (viz bod 4.6) postrádající RANK nebo RANKL měly nižší tělesnou hmotnost, snížený růst kosti a nedostatečné prořezávání zubů. U novorozených potkanů byla inhibice RANKL (cíl léčby denosumabem) vysokými dávkami komplexu osteoprotegerinu vázaného na Fc (OPG-Fc) spojena s inhibicí růstu kosti a prořezávání zubů. V tomto modelu byly tyto změny částečně reverzibilní po přerušení dávek inhibitorů RANKL. Dospívající primáti, kterým byl podáván denosumab ve 27 a 150násobku klinické expozice (dávka 10 a 50 mg/kg), měli abnormality růstových plotének. Léčba denosumabem může tedy narušit růst kostí u dětí s otevřenými růstovými ploténkami a může i bránit prořezávání zubů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ledová kyselina octová*

Hydroxid sodný (k úpravě pH)*

Sorbitol (E420)

Polysorbát 20 (E432)

Voda pro injekci

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

Roztok s pH v rozmezí 5,0 – 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

2 roky.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, 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 29 gauge z nerezové oceli, s brombutylovou zátkou pístu potaženou vrstvou fluoropolymeru a s bezpečnostním krytem jehly.

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

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 má odlišnou barvu.
- Přípravkem netřepejte.
- Předplněnou injekční stříkačku nechte před podáním přípravku dosáhnout pokojové teploty (do 25 °C) a roztok aplikujte pomalu – předejdete tím nepříjemným pocitům v místě vpichu.
- Aplikujte celý obsah předplněné injekční stříkačky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1937/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. června 2025.

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <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.

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 informační karty pacienta týkající se osteonekrózy čelisti.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ZADENVI 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
denosumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Ledová kyselina octová; hydroxid sodný; sorbitol (E420); polysorbát 20; voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním krytem jehly.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Přípravkem netřepejte.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabíčce, 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/1/25/1937/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ZADENVI

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

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA S BEZPEČNOSTNÍM KRYTEM JEHLY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ZADENVI 60 mg, injekce
denosumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

logo společnosti Zentiva

TEXT NA UPOMÍNACÍ KARTĚ (součást balení)

Upomínací karta

ZADENVI 60 mg injekce
denosumab

s.c.

Další injekce za 6 měsíců:

Přípravek ZADENVI používejte tak dlouho, jak Vám lékař předepíše.

logo společnosti Zentiva

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

ZADENVI 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 informační kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které potřebujete vědět před léčbou a během léčby přípravkem ZADENVI.

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek ZADENVI a k čemu se používá

Co je přípravek ZADENVI a jak účinkuje

Přípravek ZADENVI obsahuje denosumab, bílkovinu (monoklonální protilátku), která zasahuje do účinku jiné bílkoviny s cílem léčit úbytek kostní hmoty a osteoporózu. Léčba denosumabem 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. Může tak vzniknout onemocnění zvané osteoporóza. Osteoporóza se může vyskytnout také u mužů z mnoha důvodů včetně stárnutí a/nebo nízké hladiny mužského hormonu testosteronu. Může se také vyskytnout u pacientů užívajících glukokortikoidy. Mnoho pacientů s osteoporózou nemá žádné příznaky, přesto jsou však ohroženy zlomeninami, zejména páteře, kyčlí a zápěstí.

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. Kosti slábnou a snadněji se lámou.

K čemu se přípravek ZADENVI používá

Přípravek ZADENVI 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 ZADENVI používat

Nepoužívejte přípravek ZADENVI

- 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 ZADENVI se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Při léčbě přípravkem ZADENVI 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 (flegmóna - zánět kůže a podkožní tkáně) a stav může být doprovázen horečkou. Informujte, prosím, neodkladně svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne některý z těchto příznaků.

Při léčbě přípravkem ZADENVI máte užívat také doplněk vápníku a vitamínu D. Lékař se s Vámi domluví na jejich užívání.

Pokud užíváte přípravek ZADENVI, můžete mít nízkou hladinu vápníku v krvi. Informujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte některý 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 hypokalcemii do dvou týdnů po úvodní dávce.

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

Potíže s ústy, zuby nebo čelistmi

U pacientů léčených denosumabem pro osteoporózu byl hlášen vzácně (může postihnout až 1 z 1 000 pacientů) nežádoucí účinek nazývaný osteonekróza čelisti (ONJ) (poškození kosti v čelisti). Riziko výskytu ONJ se zvyšuje u pacientů léčených dlouhou dobu (může postihnout až 1 z 200 pacientů, pokud je léčen 10 let). ONJ se může rovněž 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 řekněte svému lékaři nebo zdravotní sestře (zdravotnickému pracovníkovi) pokud:

- máte problémy v ústech nebo se zuby jako je špatný stav zubů, parodontóza nebo plánované trhání zubu.
- nechodíte 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 ZADENVI podstoupil(a) zubní prohlídku.

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

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 denosumabem 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 ZADENVI se nemá používat u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek ZADENVI

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

Přípravek ZADENVI nepoužívejte zároveň s jiným přípravkem obsahujícím denosumab.

Těhotenství a kojení

Přípravek ZADENVI nebyl zkoušen u těhotných žen. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Pokud jste těhotná, podávání přípravku ZADENVI se nedoporučuje. Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během léčby přípravkem ZADENVI a minimálně po dobu 5 měsíců po ukončení léčby přípravkem ZADENVI používat účinnou metodu antikoncepce.

Pokud během léčby přípravkem ZADENVI nebo v období kratším než 5 měsíců po ukončení léčby přípravkem ZADENVI otěhotníte, informujte, prosím, svého lékaře.

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

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

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Přípravek ZADENVI obsahuje sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg sorbitolu (E420) v jednom ml roztoku.

Přípravek ZADENVI obsahuje sodík

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

Přípravek ZADENVI obsahuje polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 20 (E432) v jedné injekční stříkačce, což odpovídá 0,1 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek ZADENVI používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Doporučená dávka je jedna předplněná injekční stříkačka s 60 mg denosumabu, podávaná jednou za 6 měsíců ve formě jednorázové podkožní (subkutánní) injekce. Nejlepším místem pro podání injekce je horní část stehna a břicho. Osoba, která o Vás pečuje, může k podání použít rovněž vnější plochu horní části Vaší paže. O datu možného podání další injekce se prosím poraďte se svým lékařem. Každé balení přípravku ZADENVI obsahuje upomínací kartu, kterou lze použít k zaznamenání data podání další injekce.

Při léčbě přípravkem ZADENVI máte užívat také vápník a vitamin D. Váš lékař se s Vámi domluví na jejich užívání.

Váš lékař může rozhodnout, zda bude pro Vás lepší, když si budete injekce přípravku ZADENVI podávat sám/sama, případně Vám je bud podávat osoba, která o Vás pečuje. Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám (nebo osobě, která o Vás pečuje) ukážou, jak přípravek ZADENVI používat. Přečtěte si, prosím, pokyny, jak podávat přípravek ZADENVI, uvedené v příslušném bodě na konci této příbalové informace.

Přípravkem netřepejte.

Roztok před podáním pečlivě prohlédněte. Roztok nepodávejte, pokud obsahuje částice, je zakalen nebo má odlišnou barvu.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek ZADENVI

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek ZADENVI

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Méně často se mohou u pacientů léčených přípravkem ZADENVI vyskytnout kožní infekce (hlavně tzv. flegmóna – zánět kůže a podkožní tkáně). **Informujte, prosím, neodkladně svého lékaře,** vyskytne-li se u Vás během léčby přípravkem ZADENVI některý 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 ZADENVI vyskytnout bolest v ústech a/nebo čelisti, otok nebo nehojící se rány v ústech nebo na čelisti, výtok, necitlivost nebo pocit tíže v čelisti nebo vypadnutí zubu. Může se jednat o příznaky poškození kosti v čelisti (osteonekróza). Pokud se u Vás objeví takové příznaky během léčby přípravkem ZADENVI nebo po jejím ukončení, **řekněte to ihned svému lékaři a zubaři.**

Vzácně mohou mít pacienti léčení přípravkem ZADENVI 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 nebo záškuby nebo křeče a/nebo necitlivost nebo brnění prstů na rukou, nohou nebo okolo úst, a/nebo epileptické záchvaty, zmatenost nebo ztrátu vědomí. Pokud se u Vás objeví některý z těchto příznaků, **oznamte to ihned svému lékaři**. Nízká hladina vápníku v krvi může vést ke změně srdečního rytmu, nazývané prodloužení QT intervalu, které lze pozorovat na elektrokardiogramu (EKG).

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

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

- bolest kostí, kloubů a/nebo svalů, která je někdy závažná,
- bolest 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,
- břišní obtíže,
- 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 břiše (divertikulitida),
- infekce ucha,
- vyrážka, která se může objevit na kůži, nebo vředy v ústech (lichenoidní erupce způsobené léky).

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

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

Není známo (z dostupných údajů nelze četnost určit):

- poraďte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. 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 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 ZADENVI 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 krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněná injekční stříkačka může být před podáním přípravku ponechána mimo chladničku, aby dosáhla pokojové teploty (do 25 °C). Předejdete tím nepříjemným pocitům v místě vpichu. Jakmile přípravek ZADENVI v předplněné injekční stříkačce ponecháte při pokojové teplotě (do 25 °C), musíte jej použít během 30 dní.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ZADENVI 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 (E420); polysorbát 20 (E432) a voda pro injekci.

Jak přípravek ZADENVI vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek ZADENVI je bezbarvá nažloutlá kapalina k injekčnímu podání, dodávaná v předplněné injekční stříkačce připravené k přímému použití.

Jedno balení obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku s bezpečnostním krytem jehly.

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

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

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

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: <https://www.ema.europa.eu>.

Návod k použití

Přečtěte si tyto pokyny předtím, než začnete používat předplněné injekční stříkačky přípravku ZADENVI s bezpečnostním krytem jehly a pokaždé, když dostanete nové balení. Mohou se objevit nové informace. O Vašem zdravotním stavu nebo léčbě byste se také měl(a) poradit s lékařem.

Tento návod k použití si uchovejte, abyste si ho mohl(a) v případě potřeby znovu přečíst.

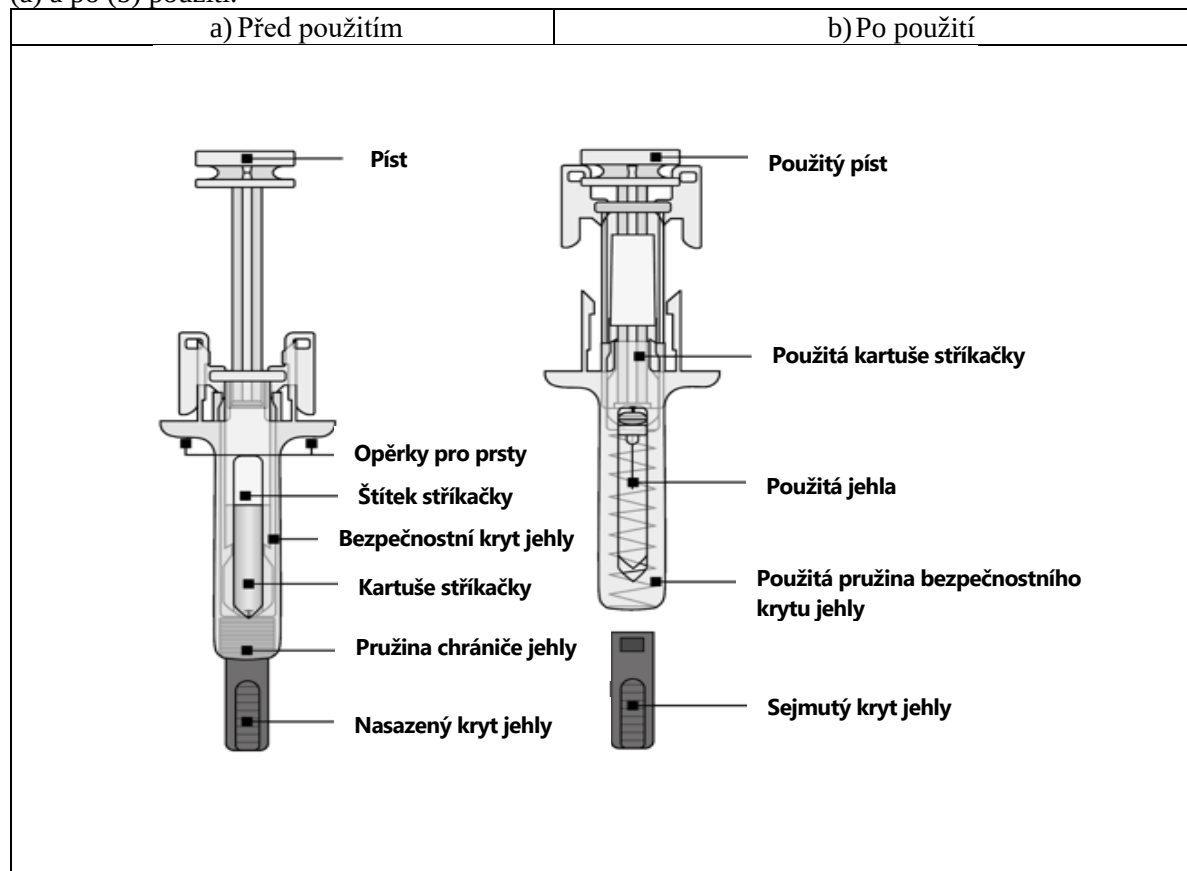
DŮLEŽITÉ INFORMACE

Důležité informace, které potřebujete vědět před podáním přípravku ZADENVI:

- Je důležité, abyste se nepokoušel(a) podat si sám(sama) injekci, pokud nejste řádně proškolen(a) lékařem nebo zdravotnickým pracovníkem ohledně správného podání injekce přípravku ZADENVI.
- Přípravek ZADENVI je určen pouze k podání formou subkutánní injekce (injekční podání těsně pod kůži).
- **Neotvírejte** krabičku, dokud nejste připraven(a) na podání přípravku.
- **Nesnímejte** z předplněné injekční stříkačky kryt jehly, dokud nejste připraven(a) na podání injekce.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud Vám upadla na tvrdý povrch. Použijte novou předplněnou injekční stříkačku a informujte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka.
- **Nepokoušejte se** aktivovat předplněnou injekční stříkačku před podáním injekce.
- **Nepokoušejte se** z předplněné injekční stříkačky odstranit bezpečnostní kryt jehly.

V případě otázek týkajících se správné techniky podání injekce přípravku ZADENVI zavolejte svému lékaři nebo zdravotnickému pracovníkovi.

Obrázek 1 znázorňuje, jak vypadá předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním krytem jehly před (a) a po (b) použití.



Obrázek 1

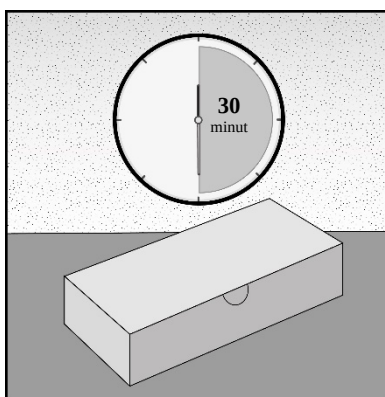
1. Připravte se na podání injekce přípravku ZADENVI

Připravte si pomůcky

- Na čistou, dobře osvětlenou pracovní plochu si připravte pomůcky potřebné k podání injekce:
 - Krabičku s předplněnou injekční stříkačkou přípravku ZADENVI
 - Alkoholové tampóny
 - Buničinový nebo gázový polštářek
 - Náplast
 - Nádobu na ostrý odpad

Temperujte přípravek na pokojovou teplotu

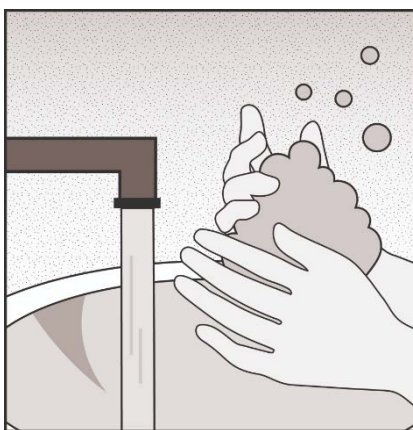
- Aby byla injekce příjemnější, ponechte před podáním krabičku s předplněnou injekční stříkačkou při pokojové teplotě po dobu asi 30 minut (**Obrázek A**).
 - **Nepokoušejte se** předplněnou injekční stříkačku ohřát pomocí zdrojů tepla, např. v horké vodě nebo v mikrovlnné troubě.
 - **Nenechávejte** předplněnou injekční stříkačku na přímém slunečním světle.
 - **Netřepte** předplněnou injekční stříkačkou.
 - **Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku mimo dohled a dosah dětí.**



Obrázek A

Umyjte si ruce

- Pečlivě si umyjte ruce vodou a mýdlem (**Obrázek B**).

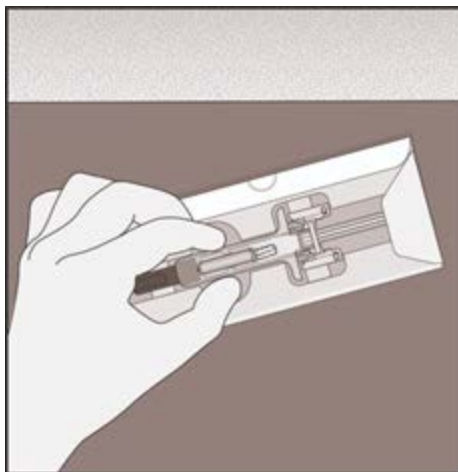


Obrázek B

Předplněnou injekční stříkačku vyjměte z krabičky

- Otevřete krabičku.
- Uchopte předplněnou injekční stříkačku za tělo stříkačky (**Obrázek C**).
- Vyjměte injekční stříkačku přímým tahem z krabičky.

- Položte injekční stříkačku na čistou a rovnou pracovní plochu.
- Z důvodu bezpečnosti:
- **Neberte** stříkačku za píst.
 - **Neberte** stříkačku za kryt jehly.



Obrázek C

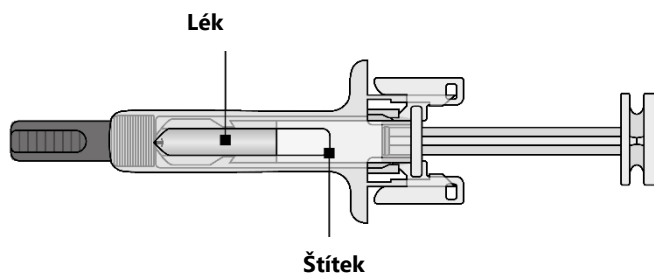
Zkontrolujte lék a předplněnou injekční stříkačku

- Zkontrolujte, že je na štítku vytištěno jméno přípravku „ZADENVI“ (**obrázek D**).
- Zkontrolujte, že je na štítku vytištěno datum expirace (**obrázek D**).
- Zkontrolujte, že lék je čirý, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok (**obrázek D**).
- Zkontrolujte, že předplněná injekční stříkačka není jakkoliv poškozená.

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud:

- Je lék zakalen nebo obsahuje pevné částice.
- Se některá část zdá být prasklá nebo rozbitá.
- Kryt jehly chybí nebo není bezpečně nasazen.
- Uplynul poslední den měsíce uvedeného na štítku jako datum expirace.

Ve všech těchto případech volejte svému lékaři nebo zdravotnickému pracovníkovi.



Obrázek D

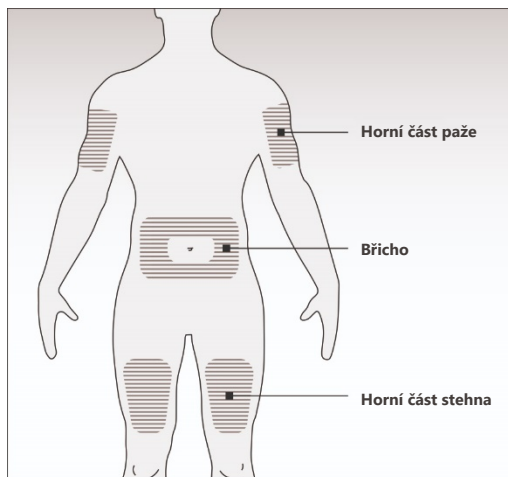
2. Připravte se

Připravte místo pro podání injekce

- Vyberte místo podání injekce (**obrázek E**):

Můžete použít:

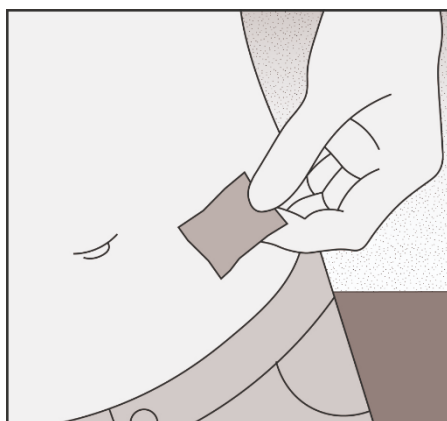
- Horní část stehna
- Břicho kromě oblasti 5 cm okolo pupku
- Vnější stranu horní části paže (pouze pokud Vám injekci podává někdo jiný)
- Injekci **nepodávejte** do míst, kde je kůže jemná, pohmožděná, zarudlá nebo tvrdá. Nepodávejte injekci do oblastí s jizvami nebo strijemi.



Obrázek E

Očistěte místo pro podání injekce.

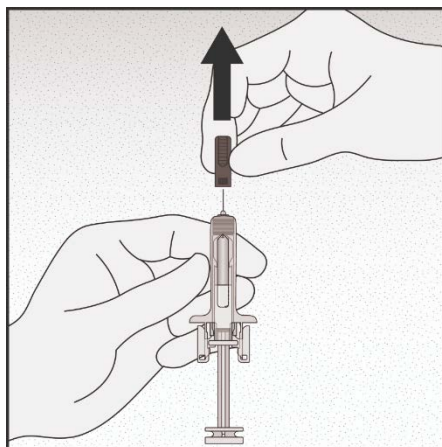
- Místo podání očistěte alkoholovým tamponem (**Obrázek F**).
- Nechte kůži oschnout.
- Před podáním se **nedotýkejte** místa injekce.



Obrázek F

Odstraňte kryt jehly

- Opatrně sejměte kryt jehly rovným tahem směrem od těla (**Obrázek G**).
- Kryt jehly zlikvidujte.
- **Nesnažte** se kryt nasadit zpět na jehlu.

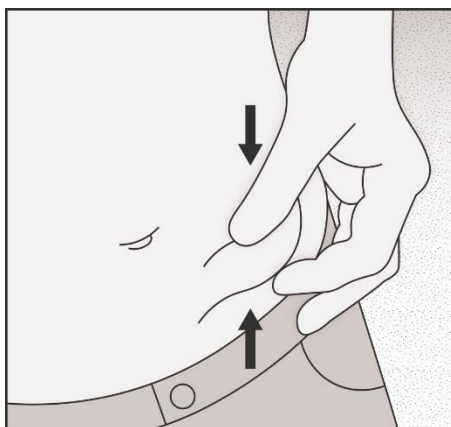


Obrázek G

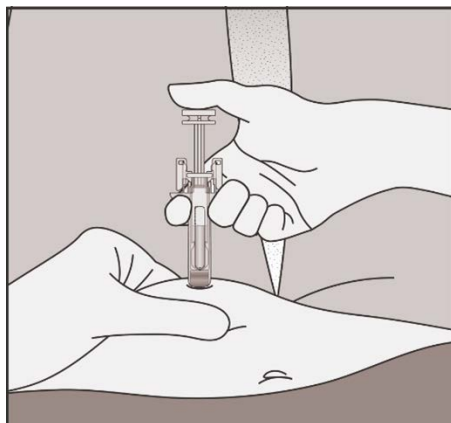
3. Podejte injekci přípravku ZADENVI

Vpíchněte jehlu

- Vytvořte kožní řasu v místě pro podání injekce, aby vznikl pevný povrch (**obrázek H**).
- **Nedotýkejte se** oblasti s očištěnou kůží.
- **Poznámka:** Při podání injekce je důležité držet kožní řasu.
- Vpíchněte jehlu pod úhlem 45 až 90 stupňů do kožní řasy (**Obrázek I**).



Obrázek H

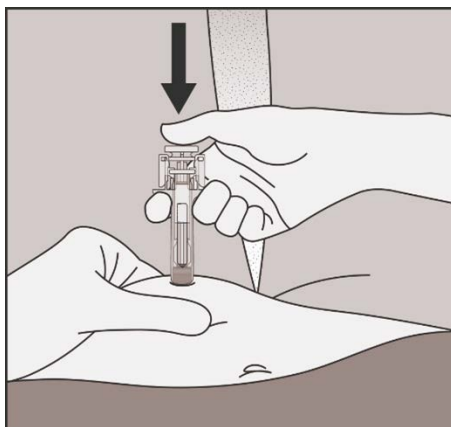


Obrázek I

Podejte injekci přípravku ZADENVI

- Stlačujte píst pomalu až do chvíle, kdy dojde k podání veškeré kapaliny a k vyprázdnění injekční stříkačky (**obrázek J**).

Poznámka: Píst se musí stlačit až dolů, aby se zajistilo podání celé dávky a aby se aktivoval bezpečnostní kryt jehly.



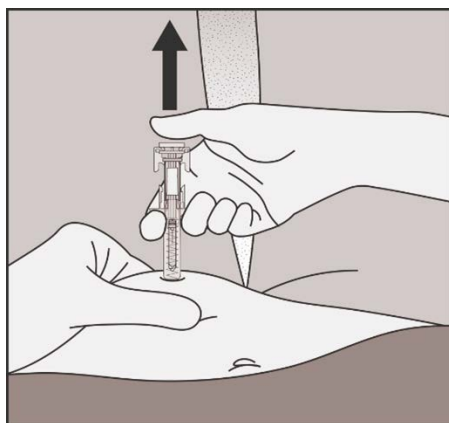
Obrázek J

Uvolněte palec

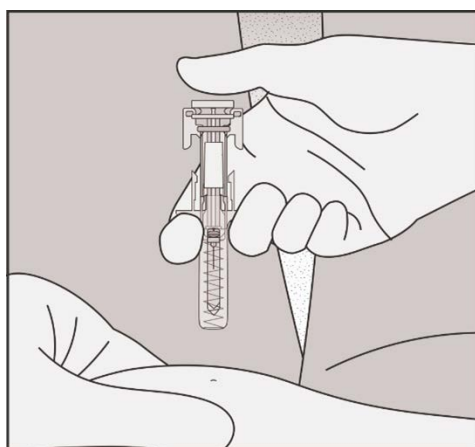
- Uvolněte palec z pístu, aby mohl bezpečnostní kryt zakrýt jehlu (**obrázek K**).
- Poté injekční stříkačku vytáhněte z kůže (**obrázek L**).
- Uvolněte kožní řasu.

V následujících případech okamžitě volejte lékaři nebo zdravotnickému pracovníkovi:

- Nepodařilo se Vám podat celou dávku.
- Bezpečnostní kryt jehly se po podání léku neaktivoval.



Obrázek K

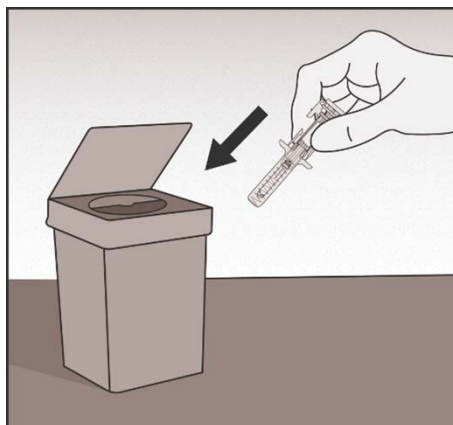


Obrázek L

4. Zlikvidujte přípravek ZADENVI

Zlikvidujte injekční stříkačku

- Předplněnou injekční stříkačku a další pomůcky vyhod'te do nádoby na ostrý odpad (**obrázek M**).
Poznámka: Léky musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky. Zeptejte se svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka, jak zlikvidovat léky, které už nepotřebujete. Tato opatření pomohou chránit životní prostředí.
- Kryt jehly **nenasazujte** zpět na použitou injekční stříkačku
- Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte** znovu, i když nedošlo k podání celého množství léku.
- Předplněné injekční stříkačky **nerecyklujte**, ani je nevyhazujte do domácího odpadu.
- **Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku a nádobu na ostrý odpad mimo dohled a dosah dětí.**



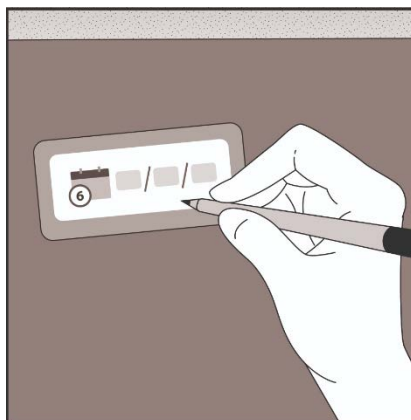
Obrázek M

Zkontrolujte místo vpichu

- Pokud se objeví krev, přiložte na místo vpichu buničinový nebo gázový polštářek.
- Místo vpichu **netřete**. Pokud je třeba, přelepte místo vpichu náplastí.

Zaznamenejte datum další injekce

Na upomínací kartu, která je součástí balení, zaznamenejte datum další injekce (**obrázek N**).



Obrázek N

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY
V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) denosumabu (v indikaci léčba osteoporózy a úbytku kostní hmoty vzniklého následkem hormonální ablace u karcinomu prostaty) dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje o snížení denzity kostního minerálu po vysazení denosumabu z klinického hodnocení a rovněž popsané v nedávno publikované literatuře, dospěl zpravodaj výboru PRAC k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících denosumab (v indikaci léčba osteoporózy a úbytku kostní hmoty vzniklého následkem hormonální ablace u karcinomu prostaty) mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se denosumabu (v indikaci léčba osteoporózy a úbytku kostní hmoty vzniklého následkem hormonální ablace u karcinomu prostaty) výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících denosumab (v indikaci léčba osteoporózy a úbytku kostní hmoty vzniklého následkem hormonální ablace u karcinomu prostaty) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.