

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Degeyma 120 mg ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 120 mg δενοσουμάμπη σε 1,7 ml διαλύματος (70 mg/ml).

Η δενοσουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2 που παράγεται σε κυτταρική σειρά θηλαστικού (κύτταρα ωοθήκης κινέζικου κρικητού) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε 1,7 ml διαλύματος περιέχει 80 mg σορβιτόλης (E420).

Κάθε 1,7 ml διαλύματος περιέχει 0,17 mg πολυσορβικού 20.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο).

Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο διάλυμα με pH μεταξύ 4,9-5,5.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων (παθολογικό κάταγμα, ακτινοβολία των οστών, συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή χειρουργική των οστών) σε ενήλικες με προχωρημένες κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά (βλ. παράγραφο 5.1).

Θεραπεία των ενηλίκων και των σκελετικά ώριμων εφήβων με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών που είναι ανεγχείρητος ή όταν η χειρουργική εκτομή είναι πιθανό να οδηγήσει σε σοβαρή νοσηρότητα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Degeyma πρέπει να χορηγείται υπό την ευθύνη ενός επαγγελματία υγείας.

Δοσολογία

Απαιτείται η συμπληρωματική χορήγηση τουλάχιστον 500 mg ασβεστίου και 400 IU βιταμίνης D ημερησίως σε όλους τους ασθενείς εκτός και αν παρατηρείται υπερασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.4).

Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Degeyma θα πρέπει να δίνονται το φύλλο οδηγιών χρήσης και η κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

Πρόληψη των σκελετικών συμβαμάτων σε ενήλικες με προχωρημένες κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά

Η συνιστώμενη δόση είναι 120 mg χορηγούμενη ως εφάπαξ υποδόρια ένεση μια φορά κάθε 4 εβδομάδες στο μηρό, την κοιλιακή χώρα ή το άνω μέρος του βραχίονα.

Γιγαντοκυτταρικός όγκος των οστών (GCTB)

Η συνιστώμενη δόση του Degeyma είναι 120 mg χορηγούμενη ως εφάπαξ υποδόρια ένεση μία φορά κάθε 4 εβδομάδες στο μηρό, την κοιλιακή χώρα ή το άνω μέρος του βραχίονα με επιπρόσθετες δόσεις των 120 mg τις ημέρες 8 και 15 της χορήγησης του πρώτου μήνα της θεραπείας.

Οι ασθενείς της μελέτης φάσης II που υποβλήθηκαν σε πλήρη εκτομή του γιγαντοκυτταρικού όγκου των οστών έλαβαν επιπλέον 6 μήνες θεραπείας μετά τη χειρουργική επέμβαση, σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης.

Οι ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών πρέπει να αξιολογούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα για να διαπιστώνεται εάν συνεχίζουν να έχουν όφελος από τη θεραπεία. Σε ασθενείς των οποίων η νόσος βρίσκεται υπό έλεγχο με το Degeyma, δεν έχει αξιολογηθεί η επίδραση της διακοπής ή του τερματισμού της θεραπείας, ωστόσο περιορισμένα δεδομένα σε αυτούς τους ασθενείς δεν υποδεικνύουν υποτροπή με τη διακοπή της θεραπείας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 για συστάσεις σχετικά με την παρακολούθηση του ασβεστίου, 4.8 και 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δενοσουμάμπης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δενοσουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 18 ετών) εκτός των σκελετικά ώριμων εφήβων (ηλικίας 12-17 ετών) με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών.

Το Degeyma δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 18 ετών) εκτός των σκελετικά ώριμων εφήβων (ηλικίας 12-17 ετών) με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών (βλ. παράγραφο 4.4).

Θεραπεία των σκελετικά ώριμων εφήβων με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών που είναι ανεγχείρητος ή όταν η χειρουργική εκτομή είναι πιθανό να οδηγήσει σε σοβαρή νοσηρότητα: η δοσολογία είναι η ίδια όπως για τους ενήλικες.

Η αναστολή του RANK/RANK ligand (RANKL) σε μελέτες με ζώα συνδέθηκε με την αναστολή της ανάπτυξης του οστού και την έλλειψη έκφυσης δοντιών, αλλά αυτές οι αλλαγές ήταν μερικώς αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της αναστολής του RANKL (βλ. παράγραφο 5.3).

Τρόπος χορήγησης

Για υποδόρια χρήση.

Η χορήγηση του φιαλιδίου 120 mg/1,7 ml θα πρέπει να πραγματοποιείται αποκλειστικά από επαγγελματία υγείας.

Για οδηγίες σχετικά με την χρήση, τον χειρισμό και την απόρριψη, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρή υπασβεστιαμία για την οποία οι ασθενείς δεν έχουν λάβει θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη επουλωμένες βλάβες από οδοντική χειρουργική επέμβαση ή εγχείρηση στόματος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D

Απαιτείται η συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D σε όλους τους ασθενείς εκτός και αν παρατηρείται υπερασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπασβεστιαμία

Η προϋπάρχουσα υπασβεστιαμία πρέπει να διορθώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Degenma. Υπασβεστιαμία μπορεί να συμβεί ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Degenma. Η παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου πρέπει να διενεργείται (i) πριν την αρχική δόση του Degenma, (ii) εντός δύο εβδομάδων μετά την αρχική δόση, (iii) σε περίπτωση εμφάνισης πιθανών συμπτωμάτων υπασβεστιαμίας (βλ. παράγραφο 4.8 για τα συμπτώματα). Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επιπρόσθετης παρακολούθησης των επιπέδων ασβεστίου κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για υπασβεστιαμία, ή εάν ενδείκνυται για άλλους λόγους με βάση την κλινική κατάσταση του ασθενή.

Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να αναφέρουν συμπτώματα ενδεικτικά της υπασβεστιαμίας. Αν προκληθεί υπασβεστιαμία κατά τη χορήγηση του Degenma, πιθανόν να χρειαστεί χορήγηση επιπλέον συμπληρωμάτων ασβεστίου και επιπρόσθετη παρακολούθηση.

Στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχει αναφερθεί σοβαρή συμπτωματική υπασβεστιαμία (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών) (βλ. παράγραφο 4.8), με τα περισσότερα περιστατικά να εμφανίζονται τις πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, αλλά μπορεί να εμφανιστούν και αργότερα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπασβεστιαμίας. Ο κίνδυνος εμφάνισης υπασβεστιαμίας και συνοδών αυξήσεων της παραθορμόνης αυξάνει με την αύξηση του βαθμού της νεφρικής δυσλειτουργίας. Η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου είναι ιδιαίτερα σημαντική σε αυτούς τους ασθενείς.

Οστεονέκρωση της γνάθου (ΟΝΓ)

Έχει αναφερθεί ΟΝΓ συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν δενοσουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Η έναρξη θεραπείας/νέου κύκλου θεραπείας θα πρέπει να καθυστερείται σε ασθενείς με μη επουλωμένες ανοιχτές βλάβες μαλακών μορίων στο στόμα. Οδοντιατρικός έλεγχος με προληπτική οδοντιατρική παρέμβαση και ατομική αξιολόγηση οφέλους έναντι κινδύνων συνιστάται πριν από τη θεραπεία με δενοσουμάμπη.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν αξιολογείται ο κίνδυνος εμφάνισης ΟΝΓ στον ασθενή:

- η αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο αναστέλλει την οστική απορρόφηση (υψηλότερος κίνδυνος για τις ουσίες με υψηλή αποτελεσματικότητα), την οδό χορήγησης (υψηλότερος κίνδυνος για την παρεντερική χορήγηση) και την αθροιστική δόση της θεραπείας για την οστική απορρόφηση.
- καρκίνος, καταστάσεις συννοσηρότητας (π.χ. αναιμία, διαταραχές πήκτικότητας, λοιμώξεις), κάπνισμα.
- συγχορηγούμενες θεραπείες: κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπεία, αναστολείς αγγειογένεσης, ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου.
- κακή στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, κακώς εφαρμοσμένες οδοντοστοιχίες, προϋπάρχουσα οδοντική νόσος, επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις (π.χ. εξαγωγή οδόντων).

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να υποβάλλονται σε τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους, και να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε στοματικά συμπτώματα όπως οδοντική κινητικότητα, άλγος ή οίδημα, ή μη επούλωση ελκών ή εκκρίσεων κατά τη διάρκεια θεραπείας με τη δενοσουμάμπη. Ενώ βρίσκονται υπό θεραπεία, οι επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις θα πρέπει να διεξάγονται μόνο μετά από προσεκτική εξέταση και να αποφεύγονται σε μικρή χρονικά απόσταση από την χορήγηση του Degeyma.

Το σχέδιο διαχείρισης των ασθενών που εμφανίζουν ΟΝΓ πρέπει να καθοριστεί με στενή συνεργασία μεταξύ του θεράποντος ιατρού και ενός οδοντιάτρου ή χειρουργού στόματος με εμπειρία σε ΟΝΓ. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της προσωρινής διακοπής της θεραπείας με το Degeyma έως ότου η κατάσταση υποχωρήσει και οι συμβάλλοντες παράγοντες κινδύνου μετριαστούν, όταν αυτό είναι δυνατόν.

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου αναφέρθηκε με τη χρήση δενοσουμάμπης. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου περιλαμβάνονται η χρήση στεροειδών και η χημειοθεραπεία, και/ή τοπικοί παράγοντες κινδύνου όπως κάποια λοίμωξη ή τραυματισμός. Σε ασθενείς που λαμβάνουν δενοσουμάμπη και παρουσιάζουν συμπτώματα στο αυτί, όπως χρόνιες λοιμώξεις του αυτιού, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν δενοσουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού μπορούν να συμβούν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό στην υποτροchanτήρια περιοχή και περιοχές της διάφυσης του μηριαίου. Τα συμβάματα αυτά χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένα ακτινολογικά ευρήματα. Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με συγκεκριμένες παθήσεις συννοσηρότητας (π.χ. ανεπάρκεια βιταμίνης D, ρευματοειδή αρθρίτιδα, υποφωσφαταιμία) και με τη χρήση συγκεκριμένων φαρμακευτικών παραγόντων (π.χ. διφωσφονικά, γλυκοκορτικοειδή, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων). Τα συμβάματα αυτά έχουν επίσης παρατηρηθεί χωρίς αντιαπορροφητική θεραπεία. Παρόμοια κατάγματα τα οποία έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με διφωσφονικά είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστόν πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν δενοσουμάμπη και που έχουν υποστεί κάταγμα της διάφυσης του μηριαίου άξονα. Η διακοπή του Degeyma σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του ισοζυγίου κινδύνου-οφέλους. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με δενοσουμάμπη οι ασθενείς θα πρέπει να ευαισθητοποιούνται ώστε να αναφέρουν νέο ή μη σύνηθες πόνο στο μηρό, ισχίο ή στη βουβωνική χώρα. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τα συμπτώματα αυτά θα πρέπει να αξιολογούνται για ατελές μηριαίο κάταγμα.

Υπερασβεσταιμία μετά τη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών και σε ασθενείς με σκελετό σε ανάπτυξη

Έχει αναφερθεί κλινικά σημαντική υπερασβεσταιμία που απαιτούσε νοσηλεία και ήταν επιπλεγμένη από οξεία νεφρική βλάβη σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών που λάμβαναν θεραπεία με δενοσουμάμπη, εβδομάδες έως και μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας, παρακολουθήστε τους ασθενείς για σημεία και συμπτώματα υπερασβεσταιμίας, εξετάστε το ενδεχόμενο περιοδικής αξιολόγησης του ασβεστίου στον ορό και επαναξιολογήστε τις ανάγκες του ασθενούς όσον αφορά τη συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Degeyma δεν συνιστάται σε ασθενείς με σκελετό σε ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 4.2). Έχει επίσης αναφερθεί κλινικά σημαντική υπερασβεσταιμία σε αυτή την ομάδα ασθενών εβδομάδες έως και μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Άλλα

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Degeyma δεν πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δενοσουμάμπη (για ενδείξεις οστεοπόρωσης).

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Degeyma δεν πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα διφωσφονικά.

Η κακοήθεια στο γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών ή η εξέλιξη σε μεταστατική νόσο είναι ένα ασύνηθες συμβάν και ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ακτινολογικά σημεία κακοήθειας, νέας ακτινοδιαύγειας ή οστεόλυσης. Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών που λαμβάνουν θεραπεία με δενοσουμάμπη.

Προειδοποιήσεις για τα έκδοχα

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει σορβιτόλη. Η αθροιστική επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η με την διατροφή λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση των 120 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,17 mg πολυσορβικού 20 ανά δόση των 120 mg που ισοδυναμούν με 0,1 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Σε κλινικές δοκιμές, η δενοσουμάμπη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με κλασική αντικαρκινική θεραπεία και σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει διφωσφονικά. Δε σημειώθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοδυναμική και στη χαμηλότερη συγκέντρωση της δενοσουμάμπης στον ορό (creatinine adjusted urinary N-telopeptide, uNTX/Cr) από τη συγχρηγούμενη χημειοθεραπεία και/ή ορμονοθεραπεία ή από την προηγούμενη έκθεση σε ενδοφλέβια διφωσφονικά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δеноσουμάμπης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Degeyma δεν συνιστάται για χρήση σε έγκυες γυναίκες καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Οι γυναίκες πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να μη μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά τη θεραπεία με το Degeyma. Οι όποιες επιδράσεις της δеноσουμάμπης είναι πιθανό να είναι μεγαλύτερες κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης καθώς τα μονοκλωνικά αντισώματα μεταφέρονται μέσω του πλακούντα με γραμμικό τρόπο καθώς εξελίσσεται η κύηση, με τη μεγαλύτερη ποσότητα να μεταφέρεται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δеноσουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Μελέτες σε ποντίκια knockout έδειξαν ότι η απουσία του RANKL κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να επηρεάσει την ωρίμανση του μαζικού αδένου οδηγώντας σε μείωση της παραγωγής γάλακτος μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με Degeyma, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το νεογνίδιο/βρέφος και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση της δеноσουμάμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Degeyma δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας είναι συνεπές σε όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις του Degeyma.

Έχει αναφερθεί πολύ συχνά υπασβεσταιμία έπειτα από τη χορήγηση δеноσουμάμπης, κυρίως εντός των 2 πρώτων εβδομάδων. Η υπασβεσταιμία μπορεί να είναι σοβαρή και συμπτωματική (βλ. παράγραφο 4.8 – περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Οι μειώσεις στο ασβέστιο ορού γενικά αντιμετωπίστηκαν κατάλληλα με συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη δеноσουμάμπη είναι το μυοσκελετικό άλγος. Έχουν συχνά παρατηρηθεί περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 – περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών) σε ασθενείς που λαμβάνουν δеноσουμάμπη.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε τέσσερις κλινικές μελέτες φάσης III, δύο κλινικές μελέτες φάσης II και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη κατάταξη (βλ. πίνακα 1) με βάση τα ποσοστά επίπτωσης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (που δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας και κατηγορίας οργάνου συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά, πολλαπλό μυέλωμα, ή με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών

Κατηγορία οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολύποδων)	Συχνές	Νέα πρωτοπαθής κακοήθεια ¹
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Υπερευαισθησία σε φάρμακο ¹
	Σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση ¹
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπασβεσταιμία ^{1,2}
	Συχνές	Υποφωσφαταιμία
	Όχι συχνές	Υπερασβεσταιμία μετά τη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών ³
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές	Δύσπνοια
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Διάρροια
	Συχνές	Εξαγωγή οδόντος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Υπεριδρωσία
	Όχι συχνές	Λειχηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα ¹
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικό άλγος ¹
	Συχνές	Οστεονέκρωση της γνάθου ¹
	Όχι συχνές	Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού ¹
	Μη γνωστής συχνότητας	Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου ^{3,4}

¹ Βλ. παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

² Βλ. παράγραφο Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

³ Βλ. παράγραφο 4.4

⁴ Επίδραση κατηγορίας

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπασβεσταιμία

Υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπασβεσταιμίας μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δενοσουμάμπη σε σύγκριση με το ζολενδρονικό οξύ έχει παρατηρηθεί στις κλινικές δοκιμές πρόληψης των SRE.

Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπασβεσταιμίας παρατηρήθηκε σε μια δοκιμή φάσης III σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα. Η υπασβεσταιμία αναφέρθηκε στο 16,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δενοσουμάμπη και στο 12,4% των ασθενών που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ. Μείωση βαθμού 3 στα επίπεδα ασβεστίου στον ορό παρατηρήθηκε στο 1,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δενοσουμάμπη και στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ. Μείωση βαθμού 4 στα επίπεδα ασβεστίου στον ορό παρατηρήθηκε στο 0,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δενοσουμάμπη και στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ.

Σε τρεις ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης III σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά, αναφέρθηκε υπασβεσταιμία στο 9,6% των ασθενών που έλαβαν δενοσουμάμπη και στο 5,0% των ασθενών που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ.

Προκλήθηκε μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού βαθμού 3 στο 2,5% των ασθενών που έλαβαν δενοσουμάμπη και στο 1,2% των ασθενών που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ. Επίσης, προκλήθηκε

μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού βαθμού 4 στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν δеноσουμάμπη και στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε δύο κλινικές δοκιμές φάσης II μονού σκέλους σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών, αναφέρθηκε υπασβεστιαμία στο 5,7% των ασθενών. Καμία από τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν θεωρήθηκε σοβαρή.

Στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχει αναφερθεί σοβαρή συμπτωματική υπασβεστιαμία (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών), με τα περισσότερα περιστατικά να εμφανίζονται τις πρώτες εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Παραδείγματα κλινικών εκδηλώσεων της σοβαρής συμπτωματικής υπασβεστιαμίας έχουν συμπεριλάβει παράταση του διαστήματος QT, τετανία, σπασμούς και μεταβληθείσα νοητική κατάσταση (συμπεριλαμβανομένου του κόματος) (βλ. παράγραφο 4.4). Τα συμπτώματα της υπασβεστιαμίας στις κλινικές μελέτες περιλάμβαναν παραισθησίες ή δυσκαμψία μυών, συσπάσεις, σπασμούς και μυϊκές κράμπες.

Οστεονέκρωση της γνάθου (ΟΝΓ)

Σε κλινικές δοκιμές, η επίπτωση της ΟΝΓ ήταν υψηλότερη σε μεγαλύτερη διάρκεια έκθεσης, η ΟΝΓ έχει επίσης διαγνωστεί μετά τη διακοπή θεραπείας με δеноσουμάμπη εμφανιζόμενη στην πλειονότητα των περιστατικών έπειτα από 5 μήνες μετά την τελευταία χορήγηση. Οι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ΟΝΓ ή οστεομυελίτιδας της γνάθου, ενεργό πρόβλημα των οδόντων ή της γνάθου που απαιτούσε εγχείρηση στόματος, χειρουργική επέμβαση στους οδόντες/τη γνάθο που δεν είχε επουλωθεί, ή με οποιαδήποτε προγραμματισμένη επεμβατική οδοντιατρική παρέμβαση εξαιρέθηκαν από τις κλινικές δοκιμές.

Μία υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΟΝΓ μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δеноσουμάμπη σε σύγκριση με το ζολενδρονικό οξύ παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές πρόληψης SRE. Η υψηλότερη επίπτωση ΟΝΓ παρατηρήθηκε σε μία μελέτη φάσης III σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα. Στην διπλά τυφλή φάση θεραπείας αυτής της δοκιμής, η ΟΝΓ επιβεβαιώθηκε στο 5,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δеноσουμάμπη (διάμεση έκθεση 19,4 μήνες, εύρος: 1-52) και στο 3,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ζολενδρονικό οξύ. Κατά την ολοκλήρωση της διπλά τυφλής φάσης θεραπείας αυτής της δοκιμής, η προσαρμοσμένη επίπτωση ετών-ασθενών με επιβεβαιωμένη ΟΝΓ στην ομάδα της δеноσουμάμπης (διάμεση έκθεση 19,4 μήνες, εύρος: 1-52), ήταν 2,0 ανά 100 έτη-ασθενών κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας, 5,0 κατά το δεύτερο έτος και 4,5 στη συνέχεια. Ο διάμεσος χρόνος για τη ΟΝΓ ήταν 18,7 μήνες (εύρος: 1-44).

Στις αρχικές φάσεις θεραπείας σε τρεις ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης III σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά, επιβεβαιώθηκε η εμφάνιση ΟΝΓ στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν δеноσουμάμπη (διάμεση έκθεση 12,0 μήνες, εύρος: 0,1-40,5) και στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ. Τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των περιστατικών ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Μεταξύ των ασθενών με επιβεβαιωμένη ΟΝΓ, οι περισσότεροι (81% και στις δύο ομάδες θεραπείας) είχαν ιστορικό εξαγωγής οδόντος, κακής στοματικής υγιεινής και/ή χρήσης οδοντιατρικής συσκευής. Οι περισσότεροι ασθενείς λάμβαναν ή είχαν λάβει χημειοθεραπεία.

Οι δοκιμές σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή καρκίνο του προστάτη περιλάμβαναν μία παράταση φάσης θεραπείας με δеноσουμάμπη (διάμεση συνολική έκθεση 14,9 μήνες, εύρος: 0,1-67,2). Η ΟΝΓ επιβεβαιώθηκε στο 6,9% των ασθενών με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του προστάτη κατά τη διάρκεια της φάσης επέκτασης της θεραπείας.

Η συνολική συχνότητα εμφάνισης προσαρμοσμένη στα έτη-ασθενών της επιβεβαιωμένης ΟΝΓ ήταν 1,1 ανά 100 έτη-ασθενών κατά το πρώτο έτος θεραπείας, 3,7 κατά το δεύτερο έτος και 4,6 στη συνέχεια. Ο μέσος χρόνος ΟΝΓ ήταν 20,6 μήνες (εύρος: 4-53).

Μια μη τυχαιοποιημένη, αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε 2.877 ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με δеноσουμάμπη ή ζολενδρονικό οξύ σε Σουηδία, Δανία και Νορβηγία κατέδειξε ότι τα ποσοστά πενταετούς επίπτωσης ιατρικώς επιβεβαιωμένης ΟΝΓ ήταν 5,7% (95% CI: 4,4, 7,3, διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 20 μήνες [εύρος 0,2-60]) σε μια κοόρτη ασθενών που έλαβαν

δενোসουμάμπη και 1,4% (95% CI: 0,8, 2,3, διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 13 μήνες [εύρος 0,1-60]) σε διαφορετική κοόρτη ασθενών που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ. Το ποσοστό πενταετούς επίπτωσης ONΓ σε ασθενείς που άλλαξαν από ζολενδρονικό οξύ σε δενোসουμάμπη ήταν 6,6% (95% CI: 4,2, 10,0, διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 13 μήνες [εύρος 0,2-60]).

Σε κλινική δοκιμή φάσης III σε ασθενείς με μη-μεταστατικό καρκίνο του προστάτη (ένα πληθυσμό ασθενών για τον οποίο το Degenera δεν ενδείκνυται), με μεγαλύτερη έκθεση στη θεραπεία έως 7 έτη, η διορθωμένη επίπτωση επιβεβαιωμένης ONΓ σε έτη ασθενούς ήταν 1,1 ανά 100 έτη-ασθενών κατά τον πρώτο χρόνο θεραπείας, 3,0 στον δεύτερο χρόνο και 7,1 στη συνέχεια.

Σε μια μακροπρόθεσμη κλινική δοκιμή Φάσης II, ανοικτής επισημάνσης, σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών, (μελέτη 6, βλ. παράγραφο 5.1), η ONΓ επιβεβαιώθηκε στο 6,8% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένου ενός εφήβου (διάμεσος αριθμός 34 δόσεων, εύρος 4-116). Κατά την ολοκλήρωση της δοκιμής, ο διάμεσος χρόνος στη δοκιμή, συμπεριλαμβανομένης της φάσης παρακολούθησης της ασφάλειας, ήταν 60,9 μήνες (εύρος: 0-112,6). Η προσαρμοσμένη στα έτη-ασθενών επίπτωση της επιβεβαιωμένης ONΓ ήταν 1,5 ανά 100 έτη-ασθενών συνολικά (0,2 ανά 100 έτη-ασθενών κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας, 1,5 κατά το δεύτερο έτος, 1,8 κατά το τρίτο έτος, 2,1 κατά το τέταρτο έτος, 1,4 κατά το πέμπτο έτος και 2,2 στη συνέχεια). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την ONΓ ήταν 41 μήνες (εύρος: 11-96).

Η μελέτη 7 διεξήχθη για να συνεχιστεί η παρακολούθηση των ασθενών με GCTB που έλαβαν θεραπεία στη μελέτη 6 για επιπλέον 5 ή περισσότερα έτη. Αναφέρθηκε ONΓ σε 6 ασθενείς (11,8%) από τους 51 ασθενείς που είχαν εκτεθεί με διάμεσες συνολικές 42 δόσεις δενোসουμάμπης. Τρία από αυτά τα περιστατικά ONΓ επιβεβαιώθηκαν ιατρικά.

Σχετιζόμενες με το φάρμακο αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, περιπτώσεις σχετιζόμενης με το φάρμακο υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των σπάνιων συμβαμάτων αναφυλακτικών αντιδράσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τη δενোসουμάμπη.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού (AFF)

Στο κλινικό πρόγραμμα συνολικά, άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού έχουν αναφερθεί όχι συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τη δενোসουμάμπη και ο κίνδυνος ήταν αυξημένος σε μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας. Παρατηρήθηκαν συμβάματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 9 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Στο πρόγραμμα της κλινικής δοκιμής για GCTB, άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού έχουν αναφερθεί συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τη δενোসουμάμπη. Στη μελέτη 6, η επίπτωση των επιβεβαιωμένων AFF ήταν 0,95% (5/526) σε ασθενείς με GCTB. Στη μελέτη παρακολούθησης 7, η επίπτωση των επιβεβαιωμένων AFF ήταν 3,9% (2/51) των ασθενών που είχαν εκτεθεί στη δενোসουμάμπη.

Μυοσκελετικό άλγος

Στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχει αναφερθεί μυοσκελετικό άλγος, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιστατικών, σε ασθενείς που λάμβαναν δενোসουμάμπη. Σε κλινικές δοκιμές, το μυοσκελετικό άλγος ήταν πολύ συχνό τόσο στην ομάδα θεραπείας με τη δενোসουμάμπη όσο και στην ομάδα θεραπείας με το ζολενδρονικό οξύ. Μυοσκελετικό άλγος που να οδηγεί σε διακοπή της υπό μελέτης θεραπείας ήταν όχι συχνό.

Νέα πρωτοπαθής κακοήθεια

Στις αρχικές διπλά τυφλές φάσεις θεραπείας σε τέσσερις ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης III σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά, αναφέρθηκε νέα πρωτοπαθής κακοήθεια σε 54/3.691 (1,5%) από τους ασθενείς που έλαβαν δενোসουμάμπη (διάμεση έκθεση 13,8 μήνες, εύρος: 1,0-51,7) και σε 33/3.688 (0,9%) από τους ασθενείς που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ (διάμεση έκθεση 12,9 μηνών, εύρος: 1,0-50,8).

Η αθροιστική επίπτωση στο ένα έτος ήταν 1,1% για τη δενοσουμάμπη και 0,6% για το ζολενδρονικό οξύ αντίστοιχα.

Κανένα πρότυπο σχετιζόμενο με τη θεραπεία σε μεμονωμένους καρκίνους ή ομαδοποιήσεις καρκίνων δεν ήταν εμφανές.

Σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών, η επίπτωση νέων κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένων κακοηθειών που εμπλέκουν τα οστά και εκτός των οστών ήταν 3,8% (20/526) στη μελέτη 6. Στη μελέτη παρακολούθησης 7, η επίπτωση ήταν 11,8% (6/51) των ασθενών που είχαν εκτεθεί στη δενοσουμάμπη.

Λειχηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα

Έχουν αναφερθεί λειχηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα (π.χ. αντιδράσεις με εικόνα ομαλού λειχήνα) σε ασθενείς στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δενοσουμάμπη μελετήθηκε σε μία δοκιμή ανοικτής επισημάνσης που συμπεριέλαβε 28 ώριμους σκελετικά εφήβους με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών. Με βάση αυτά τα περιορισμένα δεδομένα, το προφίλ των ανεπιθύμητων συμβάντων φάνηκε να είναι παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων.

Έχει αναφερθεί κλινικά σημαντική υπερασβεσταιμία μετά τη διακοπή της θεραπείας στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς χωρίς προχωρημένο καρκίνο με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση, υπήρχε μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης υπασβεσταιμίας απουσία συμπληρωματικής χορήγησης ασβεστίου. Ο κίνδυνος εμφάνισης υπασβεσταιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη δενοσουμάμπη είναι μεγαλύτερος όσο αυξάνεται ο βαθμός της νεφρικής ανεπάρκειας. Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς χωρίς προχωρημένο καρκίνο, το 19% των ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) και το 63% των ασθενών που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση εμφάνισαν υπασβεσταιμία παρά τη συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου. Η συνολική επίπτωση της κλινικά σημαντικής υπασβεσταιμίας ήταν 9%.

Συνοδές αυξήσεις της παραθορμόνης παρατηρήθηκαν επίσης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση και λάμβαναν τη δενοσουμάμπη. Η παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου και της επαρκούς πρόσληψης ασβεστίου και βιταμίνης D είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία σε κλινικές μελέτες. Η δενοσουμάμπη έχει χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας δόσεις έως 180 mg κάθε 4 εβδομάδες και 120 mg κάθε εβδομάδα για 3 εβδομάδες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για θεραπεία παθήσεων των οστών – άλλα φάρμακα δρώντα στην οστική δομή και στην επιμετάλλωση, κωδικός ATC: M05BX04

Το Degeynta είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Μηχανισμός δράσης

Το RANKL υπάρχει ως διαμεμβρανική ή διαλυτή πρωτεΐνη και είναι απαραίτητο για το σχηματισμό, τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών, του μόνου τύπου κυττάρων που ευθύνονται για την οστική αποδόμηση. Η αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα, που διεγείρεται από το RANKL, αποτελεί βασικό διαμεσολαβητή της καταστροφής των οστών στη μεταστατική οστική νόσο και το πολλαπλό μυέλωμα. Η δеноσουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG2) που στοχεύει και συνδέεται με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα με το RANKL, προλαμβάνοντας την αλληλεπίδραση RANKL/RANK με αποτέλεσμα τη μείωση του αριθμού και της λειτουργίας των οστεοκλαστών, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο την οστική αποδόμηση και τη σχετιζόμενη με τον καρκίνο οστική καταστροφή.

Οι γιγαντοκυτταρικοί όγκοι των οστών χαρακτηρίζονται από νεοπλασματικά στρωματοειδή κύτταρα που εκφράζουν συνδέτες του RANK και γιγαντοκύτταρα που προσομοιάζουν με οστεοκλάστες και εκφράζουν το RANK. Σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών, η δеноσουμάμπη προσδένεται στο συνδέτη του RANK, μειώνοντας σημαντικά ή εξαφανίζοντας τα γιγαντοκύτταρα που προσομοιάζουν με οστεοκλάστες. Συνεπώς, μειώνεται η οστεόλυση και το στρώμα πολλαπλασιασμού του όγκου αντικαθίσταται από μη πολλαπλασιαζόμενο, διαφοροποιημένο, πυκνά δομημένο νέο οστό.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες φάσης II σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά, η υποδόρια (SC) χορήγηση δеноσουμάμπης είτε κάθε 4 εβδομάδες (Q4W), είτε κάθε 12 εβδομάδες οδήγησε σε ταχεία μείωση των δεικτών οστικής αποδόμησης (uNTX/Cr, CTx ορού), με διάμεση μείωση των επιπέδων uNTX/Cr κατά περίπου 80% εντός 1 εβδομάδας, ανεξαρτήτως της προηγούμενης θεραπείας με διφωσφονικά ή των επιπέδων uNTX/Cr κατά την έναρξη. Στις κλινικές δοκιμές φάσης III, των ασθενών με προχωρημένες κακοήθειες που περιλαμβάνουν οστά, διατηρήθηκε η διάμεση μείωση των επιπέδων uNTX/Cr κατά 80% περίπου κατά τη διάρκεια των 49 εβδομάδων της θεραπείας με δеноσουμάμπη (120 mg κάθε Q4W).

Ανοσογονικότητα

Ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα έναντι της δеноσουμάμπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δеноσουμάμπη. Δεν έχει παρατηρηθεί εμφανής συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων και της φαρμακοκινητικής, της κλινικής ανταπόκρισης ή των ανεπιθύμητων συμβάντων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις από συμπαγείς όγκους

Συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια 120 mg δеноσουμάμπης χορηγούμενης SC κάθε 4 εβδομάδες ή 4 mg ζολενδρονικού οξέος (προσαρμογή της δόσης για μειωμένη νεφρική λειτουργία) χορηγούμενου IV κάθε 4 εβδομάδες σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά, οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως λάβει ενδοφλέβια διφωσφονικά: ενήλικες με καρκίνο του μαστού (μελέτη 1), άλλους συμπαγείς όγκους ή πολλαπλό μυέλωμα (μελέτη 2) και καρκίνο του προστάτη ανθεκτικό στον ευνουχισμό (μελέτη 3). Η ασφάλεια εκτιμήθηκε σε 5.931 ασθενείς εντός των συγκεκριμένων ελεγχόμενων με ενεργό φάρμακο κλινικών δοκιμών. Οι ασθενείς με προηγούμενο

ιστορικό ΟΝΓ ή οστεομυελίτιδας της γνάθου, ενεργά προβλήματα των δοντιών και της γνάθου που έχρηζαν χειρουργικής επέμβασης στο στόμα, πληγές που δεν είχαν ακόμη επουλωθεί μετά από χειρουργική επέμβαση στα δόντια/στο στόμα ή οποιαδήποτε προγραμματισμένη επεμβατική οδοντιατρική παρέμβαση, δεν ήταν επιλέξιμοι για ένταξη σε αυτές τις μελέτες. Μέσα από τα κύρια και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία εκτιμήθηκε η εμφάνιση ενός ή περισσότερων σκελετικών συμβαμάτων (SREs). Σε μελέτες που αποδεικνύουν την υπεροχή της δеноσομαμπίης έναντι του ζολενδρονικού οξέος, προσφέρθηκε στους ασθενείς δеноσομαμπίη ανοικτής επισήμανσης σε μία προκαθορισμένη επέκταση φάσης θεραπείας 2 ετών. Ως SRE ορίστηκε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: παθολογικό κάταγμα (σπονδυλικό ή μη σπονδυλικό), ακτινοθεραπεία στα οστά (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης ραδιοϊσοτόπων), χειρουργική επέμβαση οστού ή συμπίεση του νωτιαίου μυελού.

Η δеноσομαμπίη μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης ενός SRE και πολλαπλών SRE (πρώτο και επόμενο) σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις από συμπαγείς όγκους (βλ. πίνακα 2).

Πίνακας 2. Αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά

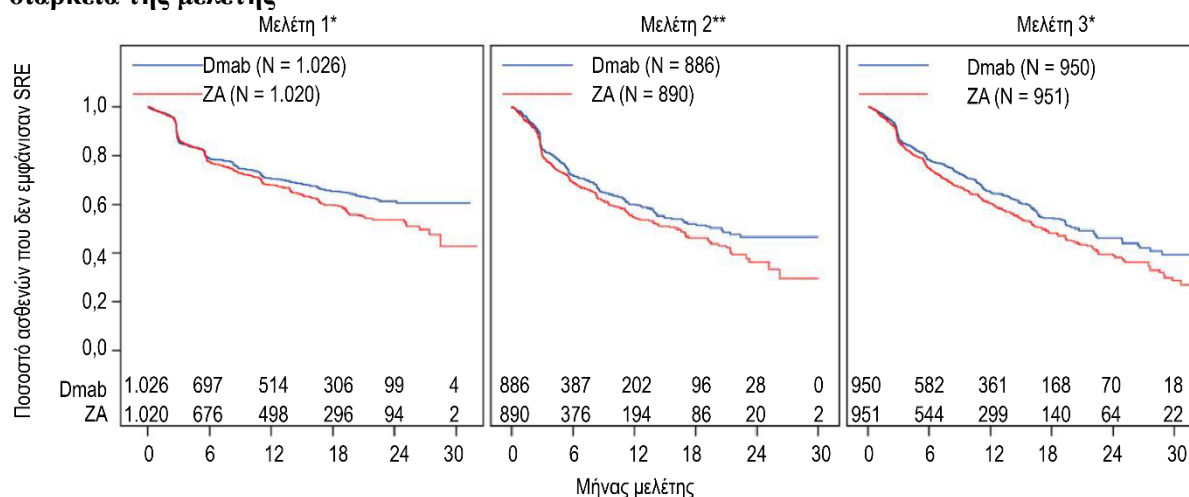
	Μελέτη 1 καρκίνος του μαστού		Μελέτη 2 άλλοι συμπαγείς όγκοι** ή πολλαπλό μυέλωμα		Μελέτη 3 καρκίνος του προστάτη		Συνδυασμός μελετών προχωρημένος καρκίνος	
	δеноσομαμπίη	ζολενδρονικό οξύ	δеноσομαμπίη	ζολενδρονικό οξύ	δеноσομαμπίη	ζολενδρονικό οξύ	δеноσομαμπίη	ζολενδρονικό οξύ
N	1.026	1.020	886	890	950	951	2.862	2.861
Πρώτο SRE								
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Διαφορά διάμεσου χρόνου (μήνες)	NA		4,2		3,5		8,2	
HR (95% CI) / RRR (%)	0,82 (0,71, 0,95) / 18		0,84 (0,71, 0,98) / 16		0,82 (0,71, 0,95) / 18		0,83 (0,76, 0,90) / 17	
Τιμές p μη κατωτερότητας/ υπεροχής	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Ποσοστό ασθενών (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Πρώτο και επόμενο SRE*								
Μέσος αριθμός/ ασθενή	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Αναλογία ποσοστού (95% CI) / RRR (%)	0,77 (0,66, 0,89) / 23		0,90 (0,77, 1,04) / 10		0,82 (0,71, 0,94) / 18		0,82 (0,75, 0,89) / 18	
Τιμή p υπεροχής	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
SMR ανά έτος	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81

	Μελέτη 1 καρκίνος του μαστού		Μελέτη 2 άλλοι συμπαγείς όγκοι** ή πολλαπλό μυέλωμα		Μελέτη 3 καρκίνος του προστάτη		Συνδυασμός μελετών προχωρημένος καρκίνος	
	δενοσουμά μνη	ζολενδρον ικό οξύ	δενοσουμά μνη	ζολενδρον ικό οξύ	δενοσουμά μνη	ζολενδρον ικό οξύ	δενοσουμά μνη	ζολενδρον ικό οξύ
Πρώτο SRE ή HCM								
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (95% CI) / RRR (%)	0,82 (0,70, 0,95) / 18		0,83 (0,71, 0,97) / 17		0,83 (0,72, 0,96) / 17		0,83 (0,76, 0,90) / 17	
Τιμή p υπεροχής	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Πρώτη ακτινοβολία των οστών								
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
HR (95% CI) / RRR (%)	0,74 (0,59, 0,94) / 26		0,78 (0,63, 0,97) / 22		0,78 (0,66, 0,94) / 22		0,77 (0,69, 0,87) / 23	
Τιμή p υπεροχής	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NR = δεν επετεύχθη, NA = δεν διατίθεται, HCM = υπερασβεστιαμία κακοήθους νόσου, SMR = ποσοστό σκελετικής νοσηρότητας, HR = αναλογία κινδύνου, RRR = μείωση του σχετικού κινδύνου. †Παρουσιάζονται οι προσαρμοσμένες τιμές-p για τις μελέτες 1, 2 και 3 (καταληκτικά σημεία που αφορούν το πρώτο SRE, καθώς επίσης το πρώτο και τα επόμενα SRE), *Αφορά όλα τα σκελετικά συμβάματα στο πέρασμα του χρόνου, αλλά μετρώνται μόνο τα συμβάματα που εμφανίστηκαν ≥ 21 ημέρες μετά το προηγούμενο σύμβαμα.

** Μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται ο ΜΜΚΠ, το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, ο ορθοκολικός καρκίνος, ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης, ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου, ο καρκίνος του γαστρεντερικού/ουρογεννητικού συστήματος και άλλοι καρκίνοι, εξαιρουμένου του καρκίνου του μαστού και του προστάτη.

Εικόνα 1. Γραφήματα Kaplan-Meier που δείχνουν το χρόνο εμφάνισης του πρώτου SRE κατά τη διάρκεια της μελέτης



Dmab = Δενοσουμάμνη 120 mg Q4W

ZA = Ζολενδρονικό Οξύ 4 mg Q4W

N = Αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν

* = Στατιστικά σημαντική για ανωτερότητα, ** = Στατιστικά σημαντική για μη κατωτερότητα

Εξέλιξη της νόσου και συνολική επιβίωση με οστικές μεταστάσεις από συμπαγείς όγκους

Η εξέλιξη της νόσου ήταν παρόμοια μεταξύ της δενοσουμάμνης και του ζολενδρονικού οξέος και στις τρεις μελέτες, καθώς επίσης στην προκαθορισμένη ανάλυση και των τριών μελετών σε συνδυασμό.

Στις μελέτες 1, 2 και 3, η συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια μεταξύ της δενοσουμάμπης και του ζολενδρονικού οξέος σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά: ασθενείς με καρκίνο του μαστού (η αναλογία κινδύνου και το διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95% ήταν 0,95 [0,81, 1,11]), ασθενείς με καρκίνο του προστάτη (η αναλογία κινδύνου και το διάστημα εμπιστοσύνης 95% ήταν 1,03 [0,91, 1,17]) και ασθενείς με άλλους συμπαγείς όγκους ή πολλαπλό μυέλωμα (η αναλογία κινδύνου και το διάστημα εμπιστοσύνης 95% ήταν 0,95 [0,83, 1,08]). Σε μία post-hoc ανάλυση στη μελέτη 2 (ασθενείς με άλλους συμπαγείς όγκους ή πολλαπλό μυέλωμα) εξετάστηκε η συνολική επιβίωση για τους τρεις τύπους καρκίνου που χρησιμοποιήθηκαν για τη στρωματοποίηση (μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, πολλαπλό μυέλωμα και άλλο). Η συνολική επιβίωση ήταν μεγαλύτερη για τη δενοσουμάμπη στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (αναλογία κινδύνου [95% CI] 0,79 [0,65, 0,95], n = 702) και μεγαλύτερη για το ζολενδρονικό οξύ στο πολλαπλό μυέλωμα (αναλογία κινδύνου [95% CI] 2,26 [1,13, 4,50], n = 180) και παρόμοια μεταξύ της δενοσουμάμπης και του ζολενδρονικού οξέος σε άλλους τύπους καρκίνου (αναλογία κινδύνου [95% CI] 1,08 [0,90, 1,30], n = 894). Σε αυτήν τη μελέτη δεν έγινε έλεγχος για προγνωστικούς παράγοντες και αντινεοπλασματικές θεραπείες. Σε μια συνδυασμένη προκαθορισμένη ανάλυση των μελετών 1, 2 και 3, η συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια μεταξύ της δενοσουμάμπης και του ζολενδρονικού οξέος (αναλογία κινδύνου και 95% CI 0,99 [0,91, 1,07]).

Επίδραση στο άλγος

Ο χρόνος βελτίωσης του πόνου (δηλ., μείωση ≥ 2 βαθμούς από την έναρξη στη βαθμολογία χειρότερου πόνου στη BPI-SF) ήταν παρόμοιος για τη δενοσουμάμπη και το ζολενδρονικό οξύ σε κάθε μελέτη και στις ενοποιημένες αναλύσεις. Σε μια post-hoc ανάλυση του συνδυασμένου συνόλου δεδομένων, ο διάμεσος χρόνος επιδείνωσης του πόνου (βαθμολογία χειρότερου πόνου > 4 βαθμούς) σε ασθενείς με ήπιο ή καθόλου πόνο κατά την έναρξη καθυστέρησε κατά τη χορήγηση δενοσουμάμπης έναντι ζολενδρονικού οξέος (198 έναντι 143 ημέρες) ($p = 0,0002$).

Κλινική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα

Η δενοσουμάμπη αξιολογήθηκε σε μια διεθνή, τυχαιοποιημένη (1:1), διπλά-τυφλή, ενεργά-ελεγχόμενη μελέτη σύγκρισης της δενοσουμάμπης με το ζολενδρονικό οξύ σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα, μελέτη 4.

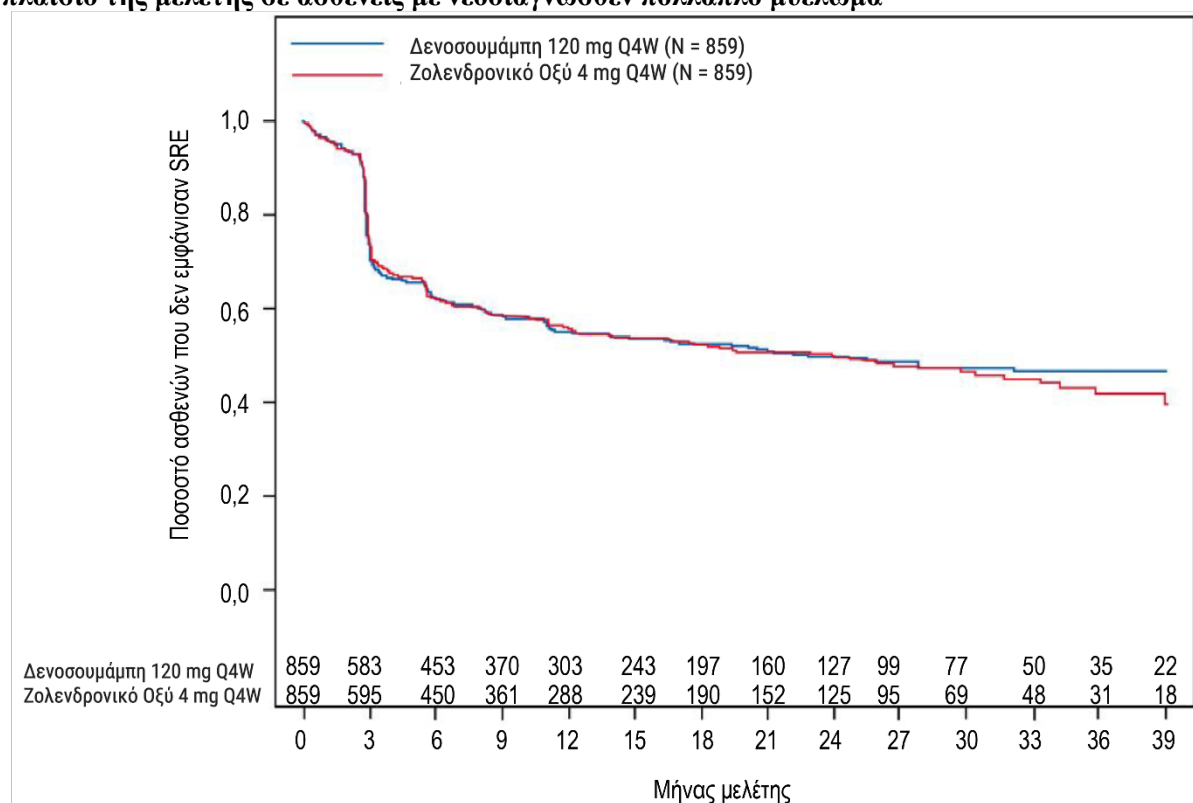
Σε αυτή τη μελέτη, 1.718 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα με τουλάχιστον μία οστική βλάβη τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 120 mg δενοσουμάμπης υποδορίως κάθε 4 εβδομάδες (Q4W) ή 4 mg ζολενδρονικό οξύ ενδοφλεβίως (IV) κάθε 4 εβδομάδες (με προσαρμογή δόσης για νεφρική λειτουργία). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η απόδειξη της μη κατωτερότητας, ως προς το χρόνο εμφάνισης του πρώτου σκελετικού συμβάματος (SRE) σε σύγκριση με το ζολενδρονικό οξύ. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την ανωτερότητα ως προς το χρόνο εμφάνισης του πρώτου SRE, την ανωτερότητα του χρόνου εμφάνισης του πρώτου και του επόμενου SRE και τη συνολική επιβίωση. Ως SRE ορίστηκε οποιοδήποτε από τα παρακάτω: παθολογικά κατάγματα (σπονδυλικά ή μη σπονδυλικά), ακτινοθεραπεία στα οστά (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης των ραδιοϊσοτόπων), χειρουργική επέμβαση στα οστά ή συμπίεση του νωτιαίου μυελού.

Σε αμφότερα τα σκέλη μελέτης, το 54,5% των ασθενών σκόπευαν να υποβληθούν σε αυτόλογη μεταμόσχευση PBSC, το 95,8% των ασθενών χρησιμοποιούσαν / σχεδίαζαν να χρησιμοποιήσουν ένα νεότερο αντι-μυελωματικό παράγοντα (οι νεότερες θεραπείες περιλαμβάνουν βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη ή θαλιδομίδη) στη θεραπεία πρώτης γραμμής και το 60,7% των ασθενών είχαν προηγούμενο SRE. Σε αμφότερα τα σκέλη μελέτης, ο αριθμός των ασθενών με ISS στάδιο I, στάδιο II, και στάδιο III στη διάγνωση ήταν 32,4%, 38,2% και 29,3% αντίστοιχα.

Ο διάμεσος αριθμός των δόσεων που χορηγήθηκαν ήταν 16 για τη δενοσουμάμπη και 15 για το ζολενδρονικό οξύ.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη 4 παρουσιάζονται στο σχήμα 2 και στον πίνακα 3.

Εικόνα 2. Καμπύλη Kaplan-Meier για χρονικό διάστημα μέχρι την πρώτη εμφάνιση SRE στο πλαίσιο της μελέτης σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα



N = Αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν

Πίνακας 3. Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη δενосуμάμπη σε σύγκριση με το ζολενδρονικό οξύ σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα

	Δενοσουμάμπη (N = 859)	Ζολενδρονικό Οξύ (N = 859)
Πρώτο SRE		
Αριθμός ασθενών που είχαν σκελετικά συμβάματα (SRE) (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση σκελετικού συμβάματος (μήνες)	22,8 (14,7, NE)	23,98 (16,56, 33,31)
Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)	0,98 (0,85, 1,14)	
Πρώτο και επακόλουθα SRE		
Μέσος αριθμός συμβαμάτων/ασθενούς	0,66	0,66
Αναλογία Τιμών (95% CI)	1,01 (0,89, 1,15)	
Ποσοστό σκελετικής νοσηρότητας ανά έτος	0,61	0,62
Πρώτο SRE ή HCM		
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	22,14 (14,26, NE)	21,32 (13,86, 29,7)
Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)	0,98 (0,85, 1,12)	
Πρώτη ακτινοβολία των οστών		
Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)	0,78 (0,53, 1,14)	

	Δενοσουμάμπη (N = 859)	Ζολενδρονικό Οξύ (N = 859)
Συνολική επιβίωση		
Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)	0,90 (0,70, 1,16)	

NE = μη εκτιμώμενο

HCM = υπερασβεστιαμία κακοήθους νόσου

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ενήλικες και σκελετικά ώριμους εφήβους με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δενοσουμάμπης μελετήθηκαν σε δύο μελέτες Φάσης II ανοικτής επισήμανσης μονού σκέλους (μελέτες 5 και 6) που συμπεριέλαβαν 554 ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο οστών που είτε ήταν ανεγχείρητος είτε για τον οποίο η χειρουργική επέμβαση θα συνδεόταν με σοβαρή νοσηρότητα και σε μία προοπτική, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη φάσης IV (μελέτη 7) που παρείχε μακροπρόθεσμη παρακολούθηση ασφάλειας για ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη 6. Οι ασθενείς λάμβαναν 120 mg δενοσουμάμπης υποδορίως κάθε 4 εβδομάδες με μία συμπληρωματική δόση 120 mg τις ημέρες 8 και 15. Οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με δενοσουμάμπη στη συνέχεια εισήλθαν στη φάση παρακολούθησης ασφάλειας για τουλάχιστον 60 μήνες. Η επαναληπτική θεραπεία με δενοσουμάμπη κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ασφάλειας επιτρεπόταν για ασθενείς που κατέδειξαν αρχικά ανταπόκριση στη δενοσουμάμπη (π.χ. σε περίπτωση υποτροπιάζουσας νόσου).

Στη μελέτη 5 εντάχθηκαν 37 ενήλικοι ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο ανεγχείρητο ή υποτροπιάζοντα γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών. Το κύριο καταληκτικό σημείο της δοκιμής ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης, που ορίζεται είτε ως εξάλειψη των γιγαντοκυττάρων τουλάχιστον κατά 90% σε σχέση με την έναρξη (ή πλήρης εξάλειψη των γιγαντοκυττάρων σε περιστατικά όπου τα γιγαντοκύτταρα αντιπροσωπεύουν ποσοστό < 5% των κυττάρων όγκου), είτε ως απουσία εξέλιξης της στοχευμένης βλάβης μέσω ακτινογραφικών μετρήσεων σε περιστατικά όπου δεν ήταν διαθέσιμη ιστοπαθολογική εξέταση. Από τους 35 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση της αποτελεσματικότητας, το 85,7% (95% CI: 69,7, 95,2) είχαν ανταπόκριση στη θεραπεία με τη δενοσουμάμπη. Και οι 20 ασθενείς (100%) με ιστολογική αξιολόγηση πληρούσαν τα κριτήρια ανταπόκρισης. Από τους εναπομείναντες 15 ασθενείς, στους 10 (67%) οι ακτινολογικές μετρήσεις δεν έδειξαν εξέλιξη της στοχευμένης βλάβης.

Στη μελέτη 6 εντάχθηκαν 535 ενήλικες ή σκελετικά ώριμοι έφηβοι με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών. Από αυτούς τους ασθενείς, οι 28 ήταν ηλικίας 12-17 ετών. Οι ασθενείς εκχωρήθηκαν σε μία από τρεις κοορτές: η κοορτή 1 περιλάμβανε ασθενείς με χειρουργικά μη διασώσιμη νόσο (π.χ. βλάβες του ιερού οστού, της σπονδυλικής στήλης ή πολλαπλές βλάβες, συμπεριλαμβανομένων πνευμονικών μεταστάσεων), η κοορτή 2 περιλάμβανε ασθενείς με χειρουργικά διασώσιμη νόσο των οποίων η προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση συνδεόταν με σοβαρή νοσηρότητα (π.χ. εκτομή άρθρωσης, ακρωτηριασμός άκρου ή ημιπυελεκτομή) και η κοορτή 3 περιλάμβανε ασθενείς που συμμετείχαν προηγουμένως στη μελέτη 5 και μετακινήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη. Ο κύριος στόχος ήταν η αξιολόγηση του προφίλ ασφάλειας της δενοσουμάμπης σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης περιλάμβαναν το χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου (με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή) για την κοορτή 1 και την αναλογία ασθενών χωρίς χειρουργική επέμβαση τον μήνα 6 για την κοορτή 2.

Στην κοορτή 1 κατά την τελική ανάλυση, 28 από τους 260 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία (10,8%) παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου. Στην κοορτή 2, 219 από τους 238 (92,0%; 95% CI: 87,8%, 95,1%) αξιολογήσιμους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δενοσουμάμπη δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση έως τον μήνα 6. Από τους 239 ασθενείς στην κοορτή 2 των οποίων η θέση της βλάβης στόχου στην έναρξη ή στη διάρκεια της μελέτης δεν ήταν στους πνεύμονες ή τα μαλακά μόρια, συνολικά 82 ασθενείς (34,3%) κατάφεραν να αποφύγουν τη χειρουργική επέμβαση στη διάρκεια της μελέτης. Συνολικά, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας σε σκελετικά ώριμους εφήβους ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

Στη μελέτη 7 εγγράφηκαν 85 ενήλικες ασθενείς που είχαν προηγουμένως εγγραφεί και ολοκληρώσει τη μελέτη 6. Στους ασθενείς επιτρεπόταν να λάβουν θεραπεία με δενοσουμάμπη για GTCB και όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνταν επί 5 έτη. Ο κύριος στόχος ήταν η αξιολόγηση του προφίλ μακροπρόθεσμης ασφάλειας της δενοσουμάμπης σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών.

Επίδραση στο άλγος

Στην τελική ανάλυση των κοορτών 1 και 2 συνδυαστικά, αναφέρθηκε μια κλινικά σημαντική μείωση του χειρότερου άλγους (δηλ., ≥ 2 βαθμούς μείωση από την αρχική τιμή) για το 30,8% των ασθενών σε κίνδυνο (δηλ., εκείνων που είχαν βαθμολογία ≥ 2 για το χειρότερο άλγος κατά την έναρξη) εντός 1 εβδομάδας θεραπείας, και $\geq 50\%$ την εβδομάδα 5. Αυτές οι βελτιώσεις στο άλγος διατηρήθηκαν σε όλες τις επακόλουθες αξιολογήσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει δενοσουμάμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη σχετικών σκελετικών συμβάντων σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις και σε υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού ηλικίας κάτω των 12 ετών στη θεραπεία του γιγαντοκυτταρικού όγκου των οστών (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Στη μελέτη 6, η δενοσουμάμπη αξιολογήθηκε σε ένα υποσύνολο 28 εφήβων ασθενών (ηλικίας 13-17 ετών) με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών οι οποίοι είχαν φθάσει σε σκελετική ωριμότητα οριζόμενη από 1 τουλάχιστον ώριμο μακρύ οστό (π.χ. κλειστή βραχιόνια επιφυσαϊκή πλάκα αύξησης) και σωματικό βάρος ≥ 45 kg. Ένας έφηβος ασθενής με χειρουργικά μη διασώσιμη νόσο (N = 14) παρουσίασε υποτροπή της νόσου κατά τη διάρκεια της αρχικής θεραπείας. Δεκατρείς από τους 14 ασθενείς με χειρουργικά διασώσιμη νόσο, των οποίων η προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση συνδεόταν με σοβαρή νοσηρότητα, δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση μέχρι το μήνα 6.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από υποδόρια χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα ήταν 62%.

Βιομετασχηματισμός

Η δενοσουμάμπη αποτελείται αποκλειστικά από αμινοξέα και υδατάνθρακες ως φυσική ανοσοσφαιρίνη και είναι μικρή η πιθανότητα να αποβληθεί μέσω μηχανισμών ηπατικού μεταβολισμού. Ο μεταβολισμός και η απέκκρισή του αναμένεται να ακολουθήσουν τις οδούς κάθαρσης των ανοσοσφαιρινών, με αποτέλεσμα τη διάσπασή του σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα.

Αποβολή

Σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, οι οποίοι έλαβαν πολλαπλές δόσεις των 120 mg κάθε 4 εβδομάδες παρατηρήθηκε περίπου διπλάσια συσσώρευση στις συγκεντρώσεις της δενοσουμάμπης στον ορό, ενώ επιτεύχθηκε σταθερή κατάσταση εντός 6 μηνών, γεγονός που παραπέμπει σε φαρμακοκινητική ανεξάρτητη από το χρόνο. Σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα τα οποία έλαβαν 120 mg κάθε 4 εβδομάδες, η διάμεση τιμή των ελάχιστων επιπέδων μεταβλήθηκε λιγότερο από 8% στους 6 με 12 μήνες. Σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών που έλαβαν 120 mg κάθε 4 εβδομάδες με μία συμπληρωματική δόση τις ημέρες 8 και 15, τα επίπεδα σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν εντός του πρώτου μήνα της θεραπείας. Μεταξύ των εβδομάδων 9 και 49, τα διάμεσα χαμηλότερα επίπεδα είχαν διαφοροποίηση μικρότερη του 9%. Στους ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με 120 mg κάθε 4 εβδομάδες, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 28 ημέρες (εύρος 14 έως 55 ημερών).

Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού δεν έδειξε κλινικά σημαντικές μεταβολές της συστηματικής έκθεσης στη δеноσουμάμπη σε σταθερή κατάσταση σε σχέση με την ηλικία (18-87 ετών), τη φυλή/εθνικότητα (ερευνήθηκαν άτομα της μαύρης φυλής, Ισπανόφωνοι, Ασιάτες και Καυκάσιοι), το φύλο ή τους τύπους συμπαγών όγκων ή ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα. Η αύξηση του σωματικού βάρους συσχετίστηκε με μείωση της συστηματικής έκθεσης και το αντίστροφο. Ωστόσο, οι μεταβολές αυτές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές εφόσον οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις βάσει των δεικτών οστικής εναλλαγής παρέμειναν ίδιες σε μεγάλο εύρος σωματικού βάρους.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η δеноσουμάμπη επέδειξε μη γραμμική φαρμακοκινητική σε ευρύ φάσμα δόσεων, αλλά σχεδόν ανάλογη με τη δόση αύξηση της έκθεσης για δόσεις 60 mg (ή 1 mg/kg) και άνω. Η μη γραμμικότητα πιθανόν να οφείλεται σε διαμεσολαβούμενη από το φαρμακολογικό στόχο οδό απέκκρισης με σημείο κορεσμού η οποία είναι σημαντική σε χαμηλές συγκεντρώσεις.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μελέτες με τη δеноσουμάμπη (60 mg, n = 55 και 120 mg, n = 32) σε ασθενείς χωρίς προχωρημένο καρκίνο αλλά σε διάφορα στάδια νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων ασθενών υπό εξωνεφρική κάθαρση, ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της δеноσουμάμπης, συνεπώς δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη νεφρική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη χορήγηση του Degeyma.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία ειδική μελέτη σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Σε γενικές γραμμές, τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν απομακρύνονται μέσω μηχανισμών ηπατικού μεταβολισμού. Η φαρμακοκινητική της δеноσουμάμπης δεν αναμένεται να επηρεαστεί από την έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκαν γενικές διαφορές ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών. Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της δеноσουμάμπης σε ασθενείς άνω των 65 ετών με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά αποκάλυψαν παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ηλικιωμένους και νεότερους ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε σκελετικά ώριμους εφήβους (ηλικίας 12-17 ετών) με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών, οι οποίοι λάμβαναν 120 mg κάθε 4 εβδομάδες με συμπληρωματική δόση τις ημέρες 8 και 15, η φαρμακοκινητική της δеноσουμάμπης ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με GCTB.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Εφόσον η βιολογική δράση της δеноσουμάμπης σε ζώα είναι ειδική για μη ανθρώπινα πρωτεΐοντα θηλαστικά, αξιολογήθηκαν γενετικά τροποποιημένοι ποντικοί (knockout) ή χρησιμοποιήθηκαν άλλοι βιολογικοί αναστολείς της οδού RANK/RANKL, όπως η συνδεδεμένη στο μόριο Fc οστεοπροτεγερίνη (OPG-Fc) και το συνδεδεμένο στο μόριο Fc RANK (RANK-Fc), για την εκτίμηση των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων της δеноσουμάμπης σε μοντέλα τρωκτικών.

Σε μοντέλα οστικών μεταστάσεων σε ποντικούς με ανθρώπινο καρκίνο του μαστού θετικό ή αρνητικό στους υποδοχείς οιστρογόνων, καρκίνο του προστάτη και μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, η OPG-Fc μείωσε τις οστεολυτικές, οστεοβλαστικές και οστεολυτικές/οστεοβλαστικές βλάβες, καθυστέρησε το σχηματισμό de novo οστικών μεταστάσεων και μείωσε την ανάπτυξη σκελετικών όγκων. Όταν η OPG-Fc συνδυάστηκε με ορμονική θεραπεία (ταμοξιφαίνη) ή χημειοθεραπεία (δοσεταξέλη) σε αυτά τα μοντέλα, σημειώθηκε αθροιστική αναστολή της ανάπτυξης σκελετικών όγκων στον καρκίνο του μαστού και του προστάτη ή του πνεύμονα, αντίστοιχα. Σε ένα μοντέλο επαγωγής όγκων του μαστού σε ποντικούς, το RANK-Fc μείωσε τον επαγόμενο από τις ορμόνες πολλαπλασιασμό του επιθηλίου του μαστού και καθυστέρησε το σχηματισμό όγκων.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι συνήθεις δοκιμασίες για την αξιολόγηση του δυναμικού γονιδιατοξικότητας της δενοσουμάμπης, εφόσον τέτοιες δοκιμασίες δεν είναι σχετικές με το συγκεκριμένο μόριο. Ωστόσο, λόγω των χαρακτηριστικών της, η δενοσουμάμπη θεωρείται απίθανο να έχει οποιοδήποτε δυναμικό γονιδιατοξικότητας.

Το καρκινογόνο δυναμικό της δενοσουμάμπης δεν έχει εκτιμηθεί σε μακροχρόνιες μελέτες με ζώα.

Σε μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους cynomolgus, οι δόσεις δενοσουμάμπης, που οδήγησαν σε 2,7-15 φορές μεγαλύτερη συστηματική έκθεση από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση, δεν είχαν καμία επίπτωση στην καρδιαγγειακή φυσιολογία και την ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα, ούτε προκάλεσαν ειδική τοξικότητα στα όργανα-στόχους.

Σε μία μελέτη σε πιθήκους cynomolgus οι δόσεις δενοσουμάμπης κατά τη διάρκεια περιόδου που ισοδυναμεί με το πρώτο τρίμηνο της κύησης, που οδήγησαν σε 9 φορές μεγαλύτερη συστηματική έκθεση από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση, δεν προκάλεσαν μητρική τοξικότητα ή βλάβες στο έμβρυο κατά τη διάρκεια περιόδου που ισοδυναμεί με το πρώτο τρίμηνο της κύησης, παρόλο που δεν εξετάστηκαν οι εμβρυϊκοί λεμφαδένες.

Σε άλλη μελέτη σε πιθήκους cynomolgus, στους οποίους κατά τη διάρκεια της κύησης χορηγήθηκε δενοσουμάμπη σε δόσεις με 12 φορές μεγαλύτερη συστηματική έκθεση από την ανθρώπινη δόση εμφανίστηκαν αυξημένοι τοκετοί νεκρών εμβρύων και μετα-γεννητική θνησιμότητα, μη φυσιολογική ανάπτυξη των οστών με αποτέλεσμα την μειωμένη ανάπτυξη των οστών, μειωμένη αιμοποίηση και λανθασμένη ευθυγράμμιση των δοντιών, απουσία περιφερικών λεμφαδένων και μειωμένη νεογνική ανάπτυξη. Δεν καθορίστηκε το επίπεδο για μη παρατήρηση ανεπιθύμητων ενεργειών για τις αναπαραγωγικές επιδράσεις. Στη χρονική περίοδο 6 μηνών μετά από την γέννηση, οι αλλαγές που αφορούσαν στα οστά αποκαταστάθηκαν και δεν υπήρξε επίδραση στην έκφυση των δοντιών. Όμως, οι επιδράσεις στους λεμφαδένες και τη λανθασμένη ευθυγράμμιση των δοντιών παρέμειναν και ελάχιστη ως μέτρια μεταλλοποίηση σε πολλαπλούς ιστούς παρατηρήθηκε σε ένα από τα ζώα (συσχέτιση με τη θεραπεία είναι ασαφής). Δεν υπήρξαν στοιχεία βλάβης στην μητέρα πριν από τον τοκετό, ανεπιθύμητα μητρικά συμβάματα παρατηρήθηκαν σπάνια κατά τον τοκετό. Η ανάπτυξη των μητρικών μαστικών αδένων ήταν φυσιολογική.

Σε προκλινικές μελέτες της ποιότητας των οστών σε πιθήκους υπό μακροχρόνια θεραπεία με δενοσουμάμπη, παρόμοια μείωση των δεικτών οστικής εναλλαγής συσχετίστηκε με βελτίωση της οστικής αντοχής και φυσιολογική ιστολογία των οστών.

Σε αρσενικά ποντίκια γενετικά τροποποιημένα ώστε να εκφράζουν το huRANKL (ποντίκια knock-in) στα οποία προκλήθηκε κάταγμα στον φλοιό, η δενοσουμάμπη καθυστέρησε την εξαφάνιση του χόνδρου και την ανακατασκευή του πόρου του κατάρματος σε σύγκριση με το φάρμακο ελέγχου, αλλά η βιομηχανική αντοχή δεν επηρεάστηκε αρνητικά.

Σε προκλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε knockout ποντίκια που στερούνταν το RANK ή το RANKL παρατηρήθηκε απουσία παραγωγής γάλακτος λόγω αναστολής της ωρίμανσης του μαζικού αδένου (ανάπτυξη κυψελωειδών και λοβιακών αδένων κατά τη διάρκεια της κύησης) και διαταραχή του σχηματισμού λεμφαδένων. Νεογνίδια knockout ποντίκια που στερούνταν το RANK ή το RANKL παρουσίασαν μειωμένο σωματικό βάρος, μειωμένη ανάπτυξη των οστών, μη φυσιολογικές αυξητικές πλάκες και μη έκφυση των δοντιών. Μειωμένη ανάπτυξη των οστών, μη φυσιολογικές αυξητικές

πλάκες και παθολογική έκφυση των δοντιών παρατηρήθηκε επίσης σε μελέτες με νεογέννητους αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς του RANKL, ενώ αυτές οι αλλαγές ήταν μερικώς αναστρέψιμες όταν διακόπηκε η χορήγηση του αναστολέα του RANKL. Έφηβα πρωτεύοντα θηλαστικά στα οποία χορηγήθηκε δενοσουμάμπη σε δόσεις 2,7 και 15 φορές μεγαλύτερες (10 και 50 mg/kg) από την κλινική έκθεση εμφάνισαν μη φυσιολογικές αυξητικές πλάκες. Επομένως, η θεραπεία με δενοσουμάμπη μπορεί να μειώσει την ανάπτυξη των οστών στα παιδιά με ανοικτές αυξητικές πλάκες και να αναστείλει την έκφυση των δοντιών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τριένυδρο οξικό νάτριο
Οξικό οξύ, ψυχρό
Σορβιτόλη (E420)
Πολυσορβικό 20
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Εφόσον βγει από το ψυγείο το Degenma μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 30°C) για διάστημα έως 32 ημέρες στον αρχικό περιέκτη. Μην το επαναποθετείτε στο ψυγείο. Πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός του διαστήματος των 32 ημερών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1,7 ml διαλύματος σε φιαλίδιο μιας χρήσης από γυαλί τύπου I με ελαστομερές πώμα επικαλυμμένο με φθοριοπολυμερές και αποσπώμενο πώμα αλουμινίου.

Συσκευασίες του ενός ή των τριών φιαλιδίων.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

- Το κουτί περιέχει φύλλο οδηγιών χρήσης με τις πλήρεις οδηγίες χρήσης και χειρισμού.
- Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα του Degenma πρέπει να ελέγχεται οπτικά. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν είναι νεφελώδες, αποχρωματισμένο ή εάν περιέχει πολλά σωματίδια ή ξένα σωματιδιακή ύλη.
- Μην ανακινείτε.
- Για να αποφύγετε τη δυσφορία στη θέση ένεσης, αφήστε το φιαλίδιο να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 30°C) πριν από την ένεση και εγχύστε αργά.
- Θα πρέπει να εγχύετε όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου.
- Για τη χορήγηση της δενοσουμάμπης συστήνεται βελόνα 27 gauge.

- Δεν θα πρέπει να επανεισέρχεται στο φιαλίδιο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

TEVA GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1985/001
EU/1/25/1985/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Teva Biotech GmbH
Dornierstrasse 10
89079 Ulm
Γερμανία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Merckle GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή. (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι θα θέσει σε ισχύ κάρτα υπενθύμισης για τον ασθενή σχετικά με την οστεονέκρωση της γνάθου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΙΔΙΩΝ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Degeyma 120 mg ενέσιμο διάλυμα
δενοσουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 120 mg δενοσουμάμπης σε 1,7 ml διαλύματος (70 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τριένυδρο οξικό νάτριο, οξικό οξύ, ψυχρό, σορβιτόλη (E420), πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο μιας χρήσης
3 φιαλίδια μιας χρήσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για υποδόρια χρήση.
Μην ανακινείτε.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

TEVA GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1985/001 1 φιαλίδιο μίας χρήσης

EU/1/25/1985/002 3 φιαλίδια μιας χρήσης

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Degeyma 120 mg ενέσιμο
δενοσουμάμπη
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1,7 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Degevma 120 mg ενέσιμο διάλυμα δενοσουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια κάρτα υπενθύμισης για τον ασθενή, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια, τις οποίες πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Degevma.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Degevma και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Degevma
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Degevma
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Degevma
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Degevma και ποια είναι η χρήση του

Το Degevma περιέχει δενοσουμάμπη, μια πρωτεΐνη (μονοκλωνικό αντίσωμα) που δρα επιβραδύνοντας την καταστροφή των οστών που προκαλείται από την εξάπλωση του καρκίνου σε αυτά (μετάσταση στα οστά) ή από γιγαντοκυτταρικό καρκίνο των οστών.

Το Degevma χρησιμοποιείται σε ενήλικες με προχωρημένο καρκίνο για την πρόληψη σοβαρών επιπλοκών που οφείλονται στις οστικές μεταστάσεις (π.χ., κάταγμα, πίεση στο νωτιαίο μυελό ή ανάγκη λήψης ακτινοθεραπείας ή διενέργειας χειρουργικής επέμβασης).

Το Degevma χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία του γιγαντοκυτταρικού καρκίνου των οστών, ο οποίος δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με χειρουργική επέμβαση ή όταν η χειρουργική επέμβαση δεν είναι η καλύτερη επιλογή, σε ενήλικες και εφήβους των οποίων τα οστά έχουν σταματήσει να αναπτύσσονται.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Degevma

Μην χρησιμοποιήσετε το Degevma

- σε περίπτωση αλλεργίας στη δενοσουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Ο επαγγελματίας υγείας σας δεν θα σας χορηγήσει Degenma αν έχετε πολύ χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας και δεν έχετε λάβει θεραπεία για την αντιμετώπισή τους.

Ο επαγγελματίας υγείας σας δεν θα σας χορηγήσει Degenma εάν έχετε μη επουλωμένες πληγές από οδοντιατρική θεραπεία ή εγχείρηση στόματος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Degenma.

Συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D

Θα πρέπει να λαμβάνετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D για όσο διάστημα παίρνετε Degenma εκτός και αν έχετε υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα το συζητήσει αυτό μαζί σας. Αν έχετε χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει συμπληρώματα ασβεστίου πριν ξεκινήσετε θεραπεία με Degenma.

Χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα

Παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως εάν έχετε μυϊκούς σπασμούς, μυϊκές συσπάσεις ή κράμπες και/ή αίσθημα μούδιασματος ή μυρμηκίασης στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών ή γύρω από το στόμα και/ή επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση ή απώλεια των αισθήσεων κατά το διάστημα που λαμβάνετε Degenma. Ενδέχεται να έχετε χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε ποτέ σοβαρά προβλήματα στους νεφρούς, νεφρική ανεπάρκεια ή αν χρειάστηκε να υποβληθείτε σε εξωνεφρική κάθαρση, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπασβεσταιμίας, ειδικά αν δεν παίρνετε συμπληρώματα ασβεστίου.

Προβλήματα στο στόμα, στα δόντια ή στη γνάθο

Μια παρενέργεια που λέγεται οστεονέκρωση της γνάθου (βλάβη του οστού της γνάθου) έχει αναφερθεί συχνά (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα) σε ασθενείς που λαμβάνουν ενέσεις δενοσουμάμπης για καταστάσεις που σχετίζονται με τον καρκίνο. Η οστεονέκρωση της γνάθου μπορεί επίσης να εμφανιστεί και μετά την διακοπή της θεραπείας.

Είναι σημαντικό να προσπαθήσετε να προλάβετε την εμφάνιση της οστεονέκρωσης της γνάθου καθώς μπορεί να είναι μια επώδυνη κατάσταση και μπορεί να είναι δύσκολη να θεραπευτεί. Για να μειώσετε τον κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης της γνάθου, υπάρχουν μερικές προφυλάξεις που μπορείτε να πάρετε:

- Πριν την έναρξη της θεραπείας, ενημερώστε τον γιατρό/νοσοκόμο σας (επαγγελματία υγείας) εάν έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα με το στόμα ή τα δόντια σας. Ο γιατρός σας μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη της θεραπείας σας εάν έχετε μη επουλωμένες πληγές από οδοντιατρική θεραπεία ή εγχείρηση στόματος. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει μια οδοντιατρική εξέταση πριν από την έναρξη της θεραπείας με Degenma.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να διατηρείτε καλή στοματική υγιεινή και να κάνετε τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους ρουτίνας. Εάν φοράτε τεχνητή οδοντοστοιχία θα πρέπει να βεβαιωθείτε ότι εφαρμόζει σωστά.
- Εάν λαμβάνετε οδοντιατρική θεραπεία ή πρόκειται να υποβληθείτε σε οδοντιατρική επέμβαση (π.χ. εξαγωγή δοντιού), ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με την οδοντική θεραπεία σας και ενημερώστε τον οδοντίατρο σας για την θεραπεία με Degenma που λαμβάνετε.
- Επικοινωνήστε με τον γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως αν παρουσιάσετε οποιοδήποτε πρόβλημα στο στόμα ή στα δόντια σας όπως χαλαρά δόντια, πόνο ή πρήξιμο, μη επούλωση πληγών ή εκκρίσεων καθώς αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις οστεονέκρωσης της γνάθου.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και /ή ακτινοθεραπεία, λαμβάνουν στεροειδή ή αντι-αγγειογενετικά φάρμακα (τα οποία χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του καρκίνου), υποβάλλονται σε οδοντιατρική επέμβαση οι οποίοι δεν λαμβάνουν τακτική οδοντιατρική φροντίδα ή έχουν νόσο των

ούλων ή οι οποίοι είναι καπνιστές μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης της γνάθου.

Μη σύνηθες κάταγμα του μηριαίου οστού

Κάποιοι ασθενείς έχουν εμφανίσει μη σύνηθες κάταγμα του μηριαίου οστού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Degevm. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν νιώσετε νέο ή μη σύνηθες πόνο στο ισχίο σας, στη βουβωνική χώρα ή στο μηρό σας.

Υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα μετά τη διακοπή της θεραπείας με Degevm

Κάποιοι ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό καρκίνο των οστών έχουν εμφανίσει υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα εβδομάδες έως και μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για σημεία και συμπτώματα υψηλών επιπέδων ασβεστίου, αφού σταματήσετε να λαμβάνετε το Degevm.

Παιδιά και έφηβοι

Το Degevm δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών εκτός των εφήβων με γιγαντοκυτταρικό καρκίνο των οστών, των οποίων τα οστά έχουν σταματήσει να αναπτύσσονται. Η χρήση της δενοσουμάμπης δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους με άλλους καρκίνους που έχουν εξαπλωθεί στα οστά.

Άλλα φάρμακα και Degevm

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμπεριλαμβάνει φάρμακα που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας αν υποβάλλεστε σε θεραπεία με

- κάποιο άλλο φάρμακο που περιέχει δενοσουμάμπη
- διφωσφονικά

Δεν πρέπει να λαμβάνετε Degevm ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που περιέχουν δενοσουμάμπη ή διφωσφονικά.

Κύηση και θηλασμός

Η δενοσουμάμπη δεν έχει δοκιμαστεί σε εγκύους. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Το Degevm δεν συνιστάται αν είστε έγκυος. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά το διάστημα θεραπείας με Degevm και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Degevm.

Αν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Degevm ή σε διάστημα μικρότερο των 5 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Degevm, παρακαλείστε όπως ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν η δενοσουμάμπη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα διακόψετε το θηλασμό ή τη θεραπεία με Degevm λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος του Degevm για τη μητέρα.

Αν θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Degevm παρακαλείστε όπως ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Degeνma δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Degeνma περιέχει σορβιτόλη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 80 mg σορβιτόλης σε κάθε φιαλίδιο.

Το Degeνma περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση των 120 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Το Degeνma περιέχει πολυσορβικό 20

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,17 mg πολυσορβικού 20 ανά δόση των 120 mg που ισοδυναμούν με 0,1 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Degeνma

Το Degeνma πρέπει να χορηγείται υπό την ευθύνη ενός επαγγελματία υγείας.

Η συνιστώμενη δόση του Degeνma είναι 120 mg χορηγούμενη μια φορά στις 4 εβδομάδες, ως εφάπαξ ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια). Το Degeνma ενίεται στο μηρό, την κοιλιακή χώρα ή το άνω μέρος του βραχίονα. Εάν λαμβάνετε θεραπεία για γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών, θα λάβετε από μία επιπρόσθετη δόση 1 εβδομάδα και 2 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση.

Μην ανακινείτε.

Θα πρέπει επίσης να λαμβάνετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D για όσο διάστημα παίρνετε Degeνma εκτός εάν έχετε περίσσεια ασβεστίου στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα το συζητήσει αυτό μαζί σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Παρακαλείστε όπως ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως αν παρουσιάσετε κάποια από τα ακόλουθα συμπτώματα ενώ βρίσκεστε σε αγωγή με Degeνma (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- μυϊκούς σπασμούς, μυϊκές συσπάσεις, κράμπες, αίσθημα μούδιασματος ή μυρμηκίασης στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών ή γύρω από το στόμα και/ή επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση ή απώλεια των αισθήσεων. Αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν σημεία χαμηλών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα. Τα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε αλλαγή του καρδιακού ρυθμού που ονομάζεται παράταση του QT, η οποία διαπιστώνεται με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ).

Παρακαλείστε όπως ενημερώσετε τον γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως αν παρουσιάσετε κάποια από τα ακόλουθα συμπτώματα ενώ βρίσκεστε σε αγωγή με Degenma ή μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Degenma (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους):

- επίμονο πόνο στο στόμα και/ή στη γνάθο και/ή οίδημα ή πληγές στο στόμα ή στη γνάθο που δεν επουλώνονται, εκκρίσεις, μούδιασμα ή αίσθημα βάρους στη γνάθο ή χαλάρωση ενός δοντιού θα μπορούσαν να είναι σημεία βλάβης στο οστό της γνάθου (οστεονέκρωση).

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- πόνος στα οστά, στις αρθρώσεις και/ή τους μύες που μερικές φορές είναι σοβαρός,
- δύσπνοια,
- διάρροια.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα (υποφωσφαταιμία),
- αφαίρεση δοντιού,
- υπερβολική εφίδρωση,
- σε ασθενείς με όγκο προχωρημένου σταδίου: ανάπτυξη όγκου άλλου τύπου.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υπερασβεστιαϊμία) μετά τη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό καρκίνο των οστών,
- νέος ή μη συνήθης πόνος στο ισχίο σας, στη βουβωνική χώρα ή στο μηρό σας (καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί πρόωμη ένδειξη ενός πιθανού κατάγματος του μηριαίου οστού),
- εξάνθημα που ενδέχεται να εμφανιστεί στο δέρμα ή πληγές στο στόμα (λειχνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. συριγμός (σφύριγμα) ή δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας, του λαιμού ή άλλων μερών του σώματος, εξάνθημα, φαγούρα ή κνίδωση στο δέρμα). Σε σπάνιες περιπτώσεις οι αλλεργικές αντιδράσεις ενδέχεται να είναι σοβαρές.

Μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητά τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε πόνο στο αυτί, έκκριση από το αυτί, και/ή λοίμωξη στο αυτί. Αυτά μπορεί να είναι σημάδια οστικής βλάβης στο αυτί.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Degenma

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μπορείτε να αφήσετε το φιαλίδιό σας εκτός ψυγείου μέχρι να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 30°C) πριν από την ένεση. Έτσι η ένεση θα γίνει πιο άνετα. Εάν αφήσετε το φιαλίδιό σας να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 30°C), μην το επανατοποθετήσετε στο ψυγείο και θα πρέπει να το χρησιμοποιήσετε μέσα σε 32 ημέρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Degevma

- Η δραστική ουσία είναι η δενοσουμάμπη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 120 mg δενοσουμάμπης σε 1,7 ml διαλύματος (που αντιστοιχεί σε 70 mg/ml).
- Τα άλλα συστατικά είναι τριένυδρο οξικό νάτριο, οξικό οξύ, ψυχρό, σορβιτόλη (E420), πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Degevma και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Degevma είναι ένα ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο).

Το Degevma είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο διάλυμα.

Κάθε συσκευασία περιέχει ένα ή τρία φιαλίδια μίας χρήσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

TEVA GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Γερμανία

Παρασκευαστής

Merckle GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 (0) 731 402 02

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

- Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα του Degeyma πρέπει να ελέγχεται οπτικά. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν είναι νεφελώδες, αποχρωματισμένο ή εάν περιέχει πολλά σωματίδια ή ξένη σωματιδιακή ύλη.
- Μην ανακινείτε.
- Για να αποφύγετε τη δυσφορία στη θέση ένεσης, αφήστε το φιαλίδιο να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 30°C) πριν από την ένεση και εγχύστε αργά.
- Θα πρέπει να εγχύετε όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου.
- Για τη χορήγηση της δενοσουμάμπης συστήνεται βελόνα 27 gauge.
- Δεν θα πρέπει να επανεισέρχεται στο φιαλίδιο.

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.