|  |
| --- |
| Ez a dokumentum a Xgeva jóváhagyott kísérőiratait képezi, és változáskövetéssel jelölve tartalmazza a kísérőiratokat érintő előző eljárás (EMEA/H/C/002173/IB/0086/G) óta eszközölt változtatásokat.  További információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján található: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva> |

**I. MELLÉKLET**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

XGEVA 120 mg oldatos injekció

XGEVA 120 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

120 mg denoszumabot tartalmaz 1,7 ml oldatban (70 mg/ml) injekciós üvegenként.

120 mg denoszumabot tartalmaz 1,0 ml oldatban (120 mg/ml) előretöltött fecskendőnként.

A denoszumab emlős (kínaihörcsög‑ovarium‑sejt) sejtvonalban, rekombináns DNS‑technológiával előállított, humán monoklonális IgG2‑antitest.

Ismert hatású segédanyag:

Az oldat 1,7 milliliterenként 78 mg szorbitot (E420) tartalmaz.

Az oldat 1,0 milliliterenként 37 mg szorbitot (E420) és 6,1 mg L-fenilalanint tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

XGEVA 120 mg oldatos injekció

Oldatos injekció (injekció).

XGEVA 120 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta, színtelen vagy halványsárga oldat, amely nyomokban áttetsző‑fehér, fehérjeszerű részecskéket tartalmazhat.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

4.1 Terápiás javallatok

Csontrendszert érintő események (patológiás csonttörés, a csontok besugárzása, gerincvelő‑kompresszió vagy csontműtét) megelőzése előrehaladott, a csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő felnőtteknél (lásd 5.1 pont).

Óriássejtes csontdaganatban szenvedő felnőttek és érett csontrendszerrel rendelkező serdülők kezelése, akiknél a daganat nem távolítható el, vagy akiknél a sebészeti beavatkozás valószínűleg súlyos megbetegedést eredményezne.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az XGEVA‑t egészségügyi szakember felügyelete alatt kell beadni.

Adagolás

Minden betegnél szükséges naponta legalább 500 mg kalcium és 400 NE D‑vitamin pótlása, kivéve, ha hypercalcaemia áll fenn (lásd 4.4 pont).

Az XGEVA‑val kezelt betegek részére át kell adni a betegtájékoztatót és a betegemlékeztető kártyát.

*Csontrendszert érintő események megelőzése előrehaladott, a csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő felnőtteknél*

Az ajánlott adag 120 mg, amelyet 4 hetente egyszer, subcutan injekcióban a combba, a hasfalba vagy a felkarba kell beadni.

*Óriássejtes csontdaganat*

Az XGEVA ajánlott adagja 120 mg, amelyet 4 hetente egyszer, subcutan injekcióban a combba, a hasfalba vagy a felkarba kell beadni, és amelyet a terápia első hónapja során – a kezelés 8. és 15. napján – további 120 mg‑os adagokkal kell kiegészíteni.

Az óriássejtes csontdaganat teljes eltávolításán átesett, II. fázisú vizsgálatban részt vevő betegek a sebészeti beavatkozást követően további 6 hónapon át kapták az XGEVA‑t, a vizsgálat protokollja szerint.

Rendszeres időközönként felül kell vizsgálni, hogy az óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegek számára előnyös‑e az XGEVA további alkalmazása. Azoknál a betegeknél, ahol az XGEVA‑kezelés kontrollálta a betegséget, a kezelés megszakításának vagy felfüggesztésének hatását nem vizsgálták, de korlátozott számú adatok arra utalnak, hogy az XGEVA‑kezelés megszakítása nem vezet visszacsapási effektushoz.

*Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az adagolás módosítása (lásd a 4.4 pontot a kalciumszint monitorozására vonatkozó javaslatokhoz, lásd továbbá: 4.8 és 5.2 pont).

*Májkárosodás*

A denoszumab biztonságosságát és hatásosságát májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

*Idősek (65 éves vagy idősebb betegek)*

Idős betegek esetében nem szükséges az adagolás módosítása (lásd 5.2 pont).

*Gyermekek és serdülők*

Az XGEVA biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták, kivéve az érett csontrendszerrel rendelkező, óriássejtes csontdaganatban szenvedő 12−17 éves serdülőket.

Az XGEVA alkalmazása (18 évesnél fiatalabb) gyermekeknél és serdülőknél nem javasolt, kivételt képeznek az érett csontrendszerrel rendelkező, óriássejtes csontdaganatban szenvedő 12−17 éves serdülők (lásd 4.4 pont).

Óriássejtes csontdaganatban szenvedő, érett csontrendszerrel rendelkező serdülők kezelése, akiknél a daganat nem távolítható el, vagy akiknél a sebészeti beavatkozás valószínűleg súlyos megbetegedést eredményezne: az adagolás megegyezik a felnőttek esetében javasolt adagolással.

A RANK/RANK ligand (RANKL) gátlása az állatkísérletekben a csontok növekedésének gátlásával és a fogak áttörésének hiányával járt együtt. Ezek a változások a RANKL‑gátlás felfüggesztésekor részben reverzibilisek voltak (lásd 5.3 pont).

Az alkalmazás módja

Subcutan alkalmazásra.

Az XGEVA 120 mg/1,7 ml oldat egyszer használatos injekciós üvegben:

A 120 mg/1,7 ml-es injekciós üvegből a beadást kizárólag egészségügyi szakember végezheti.

Az XGEVA 120 mg/1,0 ml oldat előretöltött fecskendőben:

A 120 mg/1,0 ml-es előretöltött fecskendőből a beadást olyan beteg vagy gondozó is elvégezheti, akit egészségügyi szakember betanított az injekciózási technikákra. Az XGEVA előretöltött fecskendőből a beteg általi első önálló beadást egészségügyi szakembernek kell felügyelnie.

Az alkalmazásra, kezelésre és megsemmisítésre vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos, kezeletlen hypocalcaemia (lásd 4.4 pont).

Fogászati vagy szájsebészeti beavatkozásokból eredő, be nem gyógyult sebek.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Kalcium‑ és D‑vitamin‑pótlás

Minden betegnél szükséges a kalcium‑ és a D‑vitamin‑pótlás, kivéve, ha hypercalcaemia áll fenn (lásd 4.2 pont).

Hypocalcaemia

A korábban fennálló hypocalcaemiát az XGEVA‑kezelés elkezdése előtt korrigálni kell. Hypocalcaemia az XGEVA‑kezelés alatt bármikor előfordulhat. A kalciumszint ellenőrzése szükséges (i) az XGEVA‑kezelés megkezdése előtt, (ii) a kezelés megkezdését követő 2 héten belül, (iii) hypocalcaemiára utaló tünetek megjelenésekor (lásd 4.8 pont). A kezelés során további kalciumszint‑ellenőrzés megfontolandó a hypocalcaemia kialakulásának szempontjából kockázatnak kitett betegek esetében, és minden olyan esetben, amikor a beteg klinikai állapota ezt indokolttá teszi.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy hypocalcaemiára utaló tünetek észlelésekor tájékoztassák kezelőorvosukat. Ha az XGEVA alkalmazása során hypocalcaemia alakul ki, kiegészítő kalciumpótlásra és ismételt kalciumszint‑ellenőrzésre lehet szükség.

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során súlyos, tünetekkel járó hypocalcaemiát (köztük halálos kimenetelű eseteket is) jelentettek (lásd 4.8 pont) – ezek többsége a kezelés megkezdését követő első néhány hétben alakul ki, de jelentkezhet később is.

Vesekárosodás

A súlyos vesekárosodásban (kreatinin‑clearance < 30 ml/perc) szenvedő vagy dialíziskezelésben részesülő betegeknél nagyobb a hypocalcaemia kialakulásának kockázata. A vesekárosodás mértékének növekedésével nő a hypocalcaemia kialakulásának kockázata és a társuló parathormonszint‑emelkedés mértéke. Ezen betegek esetében a kalciumszint rendszeres ellenőrzése különösen fontos.

Az állcsont osteonecrosisa (ONJ)

Gyakran számoltak be ONJ‑ről olyan betegeknél, akik XGEVA‑t kapnak (lásd 4.8 pont).

El kell halasztani a kezelés indítását/az újabb kezelést azoknál a betegeknél, akiknek szájüregében még nem gyógyult, nyílt lágyrész‑elváltozás található. A denoszumab‑kezelés előtt javasolt a megelőző fogászati kezeléssel egybekötött fogorvosi vizsgálat és az előny/kockázat egyéni értékelése.

Az ONJ kockázatának egyéni meghatározásakor a következő kockázati tényezőket kell figyelembe venni:

* a csontfelszívódást gátló gyógyszer hatékonysága (a hatékonyabb készítményeknél magasabb a kockázat), az alkalmazás módja (parenteralis alkalmazáskor magasabb a kockázat), és a csontfelszívódást gátló készítmény kumulatív adagja.
* daganatos betegség, kísérőbetegségek (például vérszegénység, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás.
* egyidejű kezelések: kortikoszteroidok, kemoterápia, angiogenezis‑gátlók, a fej‑nyaki régió sugárkezelése.
* nem megfelelő szájápolás, fogágybetegség, nem megfelelően illeszkedő műfogsor, fogászati betegség a kórtörténetben, invazív fogászati beavatkozások (például foghúzás).

Minden beteg figyelmét fel kell hívni a helyes szájápolás és rendszeres fogászati ellenőrzés fontosságára, illetve arra, hogy kezelőorvosukat haladéktalanul tájékoztassák, amennyiben bármilyen fogászati vagy szájüregi tünetet– úgymint meglazult fog, fájdalom vagy duzzanat, illetve nem gyógyuló sebek vagy váladékozás – észlelnek a denoszumab‑kezelés alatt. A kezelés ideje alatt invazív fogászati beavatkozásra csak gondos mérlegelést követően kerülhet sor, és közvetlenül az XGEVA alkalmazása előtt vagy után kerülendő az ilyen beavatkozás.

Azoknak a betegeknek a kezelési tervét, akiknél ONJ alakul ki, a kezelőorvos és az ONJ kezelésében jártas fogorvos vagy szájsebész szakorvos szoros együttműködésével kell kialakítani. Az állapot rendeződéséig és ahol lehetséges, a rizikófaktorok lecsökkentésének idejéig, meg kell fontolni az XGEVA‑kezelés átmeneti felfüggesztését.

A külső hallójárat osteonecrosisa

A denoszumab alkalmazásakor a külső hallójárat osteonecrosisát jelentették. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetséges kockázati tényezői közé a szteroidhasználat és a kemoterápia és/vagy helyi kockázati tényezők tartoznak, mint például a fertőzés vagy a trauma. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetőségét figyelembe kell venni azoknál a denoszumabbal kezelt betegeknél, akiknél fültünetek jelentkeznek, beleértve a krónikus fülgyulladást is.

A combcsont atípusos törései

Denoszumabbal kezelt betegeknél atípusos femur‑töréseket jelentettek (lásd 4.8 pont). Az atípusos femur‑törés előfordulhat csekély trauma hatására vagy trauma nélkül is a combcsont subtrochanter és diaphysealis régiójában. Ezeket az eseményeket specifikus radiológiai leletek jellemzik. Bizonyos komorbid állapotokban (pl. D‑vitamin‑hiányban, rheumatoid arthritisben, hypophosphatasiában) szenvedő és bizonyos gyógyszereket (pl. biszfoszfonátokat, glükokortikoidokat, protonpumpagátlókat) alkalmazó betegeknél szintén atípusos femur‑töréseket jelentettek. Ezek az események antireszorptív kezelés nélkül is előfordultak. A biszfoszfonátokhoz kapcsolódóan jelentett hasonló törések gyakran bilaterálisak, ezért azoknál a denoszumabbal kezelt betegeknél, akiknek femur diaphysis törése van, az ellenoldali combcsontot is meg kell vizsgálni. Azoknál a betegeknél, akiknél fennáll az atípusos femur‑törés gyanúja, a beteg előny/kockázat arányának egyedi értékelése alapján fontolóra kell venni az XGEVA‑kezelés abbahagyását. A denoszumab‑kezelés alatt a betegeket tájékoztatni kell, hogy az új vagy szokatlan comb‑, csípő‑ vagy lágyékfájdalomról számoljanak be. Az ilyen tünetekkel jelentkező betegeknél vizsgálni kell az inkomplett femur‑törést.

A kezelés befejezését követő hypercalcaemia óriássejtes csontdaganatos betegeknél és fejlődésben lévő csontrendszerrel rendelkező betegeknél

Kórházi kezelést igénylő és akut vesekárosodással együttjáró, klinikailag jelentős hypercalcaemiát jelentettek az XGEVA‑val kezelt, óriássejtes csontdaganattal rendelkező betegeknél hetekkel vagy hónapokkal a kezelés befejezését követően.

A kezelés befejezését követően a betegeknél monitorozni kell a hypercalcaemia okozta panaszokat és tüneteket, mérlegelni kell a szérumkalciumszint rendszeres időközönkénti mérését, és ismételten értékelni kell a beteg kalcium‑ és D‑vitamin‑pótlásának szükségességét (lásd 4.8 pont).

Az XGEVA nem javasolt fejlődésben lévő csontrendszerrel rendelkező betegeknél (lásd 4.2 pont). Ebben a betegcsoportban hetekkel, hónapokkal a kezelés befejezését követően klinikailag jelentős hypercalcaemiát is jelentettek.

Egyéb

Az XGEVA‑val kezelt betegeket nem szabad egyidejűleg más, denoszumabot tartalmazó gyógyszerrel kezelni (osteoporosis‑indikációban).

Az XGEVA‑val kezelt betegeket nem szabad egyidejűleg biszfoszfonátokkal kezelni.

Az óriássejtes csontdaganat rosszindulatú elfajulása vagy áttéte egy ritkán előforduló esemény és egy az óriássejtes csontdaganatos betegek esetében létező ismert kockázat. A betegeknél figyelni kell a malignus elfajulás, új radiolucens elváltozás vagy osteolysis radiológiai jeleit. A rendelkezésre álló klinikai adatok nem utalnak arra, hogy az XGEVA‑val kezelt óriássejtes csontdaganatos betegekben növekedne a malignus elfajulás kockázata.

Segédanyagokra vonatkozó figyelmeztetések

Ez a gyógyszer szorbitot tartalmaz. Az egyidejűleg alkalmazott szorbit (vagy fruktóz) tartalmú készítmények vagy a szorbit (vagy fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 120 mg‑os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Fenilketonuriában (PKU) szenvedő betegek

Az egyszer használatos injekciós üvegben lévő XGEVA 120 mg/1,7 ml oldat nem tartalmaz fenilalanint. A PKU-ban szenvedő betegek esetében az 1,7 ml oldatban 120 mg-ot tartalmazó, egyszer használatos injekciós üvegből kell az XGEVA készítményt alkalmazni.

Minden egyes, egyadagos előretöltött fecskendőben lévő XGEVA 120 mg/1,0 ml oldat 6,1 mg fenilalanint tartalmaz. A fenilalanin ártalmas lehet fenilketonuriában (PKU) – egy ritka genetikai rendellenességben, amely a fenilalanin felhalmozódásával jár, mert azt a szervezet nem képes megfelelően eltávolítani – szenvedő betegek esetében.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A klinikai vizsgálatokban az XGEVA‑t standard daganatellenes kezeléssel együtt, továbbá korábban biszfoszfonátokat kapott betegeknél alkalmazták. A denoszumab maradék szérumkoncentrációjában és farmakodinamikájában (kreatininre korrigált vizelet N‑telopeptid, uNTX/Cr) nem okozott klinikai szempontból számottevő változásokat az egyidejű kemoterápia és/vagy hormonkezelés, sem a korábbi intravénás biszfoszfonát‑expozíció.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A denoszumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukcióra kifejtett toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Az XGEVA alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy az XGEVA‑kezelés alatt és az azt követő legalább 5 hónap során ne essenek teherbe. Az XGEVA magzatra gyakorolt hatása a terhesség második és harmadik harmadában nagyobb lehet, mivel a monoklonális antitestek placentán történő átjutása a terhesség előrehaladtával fokozódik, a legnagyobb mértékét az utolsó harmadban éri el.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a denoszumab kiválasztódik‑e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A „génkiütött” egereken elvégzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a RANKL hiánya a vemhesség során akadályozhatja az emlőmirigy érését és az ellést követően a tejelválasztás károsodásához vezethet (lásd 5.3 pont). Az XGEVA alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét az újszülött/csecsemő, valamint a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nincsenek adatok a denoszumabnak az emberi termékenységre kifejtett hatásáról. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az XGEVA nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

Az XGEVA átfogó biztonságossági profilja minden jóváhagyott indikációban egyező.

Nagyon gyakran jelentettek hypocalcaemiát az XGEVA alkalmazását követően, leginkább az első 2 hétben. A hypocalcaemia lehet súlyos és szimptomatikus (lásd 4.8 pont – kiválasztott mellékhatások leírása). A szérumkalcium csökkenését általában kalcium‑ és D‑vitamin‑pótlással megfelelően kezelték. Az XGEVA‑val kapcsolatban tapasztalt leggyakoribb mellékhatás a csont‑ és izomrendszeri fájdalom. Az állcsont‑osteonecrosis (lásd 4.4 és 4.8 pont – kiválasztott mellékhatások leírása) eseteit gyakran megfigyelték XGEVA‑t kapó betegeknél.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások osztályozására az alábbi, négy III. fázisú, két II. fázisú klinikai vizsgálatban és a forgalomba hozatalt követően mutatkozó előfordulási gyakoriságon alapuló konvenciót alkalmazták (lásd 1. táblázat): nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – <1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 ‑ < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 ‑ < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert gyakoriságú (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon, illetve szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

**1. táblázat – Előrehaladott, csontot is érintő, rosszindulatú daganatos, myeloma multiplexes vagy óriássejtes csontdaganatos betegeknél jelentett mellékhatások**

| **MedDRA szervrendszeri kategória** | **Gyakorisági kategória** | **Mellékhatások** |
| --- | --- | --- |
| Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) | Gyakori | Új, primer rosszindulatú daganat1 |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | Ritka | Gyógyszer‑túlérzékenység1 |
| Ritka | Anaphylaxiás reakció1 |
| Anyagcsere‑ és táplálkozási betegségek és tünetek | Nagyon gyakori | Hypocalcaemia1, 2 |
| Gyakori | Hypophosphataemia |
| Nem gyakori | A kezelés befejezését követő hypercalcaemia óriássejtes csontdaganatos betegeknél3 |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Nagyon gyakori | Nehézlégzés |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | Nagyon gyakori | Hasmenés |
| Gyakori | Foghúzás |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | Gyakori | Hyperhidrosis |
| Nem gyakori | Lichenoid gyógyszerkiütések1 |
| A csont‑ és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Nagyon gyakori | Csont‑ és izomrendszeri fájdalom1 |
| Gyakori | Állcsont‑osteonecrosis1 |
| Nem gyakori | Atípusos femur‑törés1 |
| Nem ismert | A külső hallójárat osteonecrosisa3,4 |

1 Lásd a „Kiválasztott mellékhatások leírása” című részt

2 Lásd az „Egyéb különleges betegcsoportok” című részt

3 Lásd 4.4 pont

4 Gyógyszercsoportra jellemző mellékhatás

Kiválasztott mellékhatások leírása

*Hypocalcaemia*

A zoledronsavval összehasonlítva, a denoszumabbal kezelt betegeknél nagyobb arányban figyelték meg a hypocalcaemiát a csontrendszert érintő események (SRE) megelőzésére irányuló klinikai vizsgálatokban.

A hypocalcaemiát legnagyobb gyakorisággal egy myeloma multiplexben szenvedő betegeken végzett, III. fázisú klinikai vizsgálatban figyelték meg. Az XGEVA‑val kezelt betegek 16,9%‑ánál és a zoledronsavval kezeltek 12,4%‑ánál számoltak be hypocalcaemiáról. A szérumkalciumszint 3‑as fokozatú csökkenését az XGEVA‑val kezelt betegek 1,4%‑ánál és a zoledronsavval kezelt betegek 0,6%‑ánál észlelték. A szérumkalciumszint 4‑es fokozatú csökkenését az XGEVA‑val kezelt betegek 0,4%‑ánál és a zoledronsavval kezelt betegek 0,1%‑ánál észlelték.

Három, előrehaladott, csont érintettségű, rosszindulatú daganatos betegeken végzett, III. fázisú, aktívkontrollos klinikai vizsgálatban az XGEVA‑val kezelt betegek 9,6%‑ánál és a zoledronsavval kezeltek 5,0%‑ánál számoltak be hypocalcaemiáról.

A szérumkalciumszint 3‑as fokozatú csökkenését az XGEVA‑val kezelt betegek 2,5%‑ánál és a zoledronsavval kezeltek 1,2%‑ánál tapasztalták. A szérumkalciumszint 4‑es fokozatú csökkenését az XGEVA‑val kezelt betegek 0,6%‑ánál és a zoledronsavval kezeltek 0,2%‑ánál észlelték (lásd 4.4 pont).

Két, óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegeken végzett, II. fázisú, egykarú klinikai vizsgálatban a betegek 5,7%‑ánál számoltak be hypocalcaemiáról. Egyik mellékhatást sem minősítették súlyosnak.

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során súlyos, tünetekkel járó hypocalcaemiát (köztük halálos kimenetelű eseteket is) jelentettek, melyek többsége a kezelés első heteiben jelentkezett. A súlyos, tünetekkel járó hypocalcaemia klinikai megjelenési formái között szerepelt QT‑intevallum megnyúlása, tetánia, görcsroham és módosult tudatállapot (köztük kóma) (lásd 4.4 pont). A klinikai vizsgálatokban a hypocalcaemia tünetei között paraesthesiák vagy izommerevség, izomrángás, spazmus és izomgörcsök szerepeltek.

*Állcsont‑osteonecrosis (ONJ)*

A klinikai vizsgálatok során az ONJ gyakorisága hosszabb kezelés alatt magasabb volt; az XGEVA‑kezelés befejezése után is előfordult ONJ, az esetek többségében az utolsó adag utáni 5 hónapban. A klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében ONJ vagy az állcsont osteomyelitise szerepelt, akik aktív, szájsebészeti beavatkozást igénylő fog‑ vagy állcsont‑megbetegedésben szenvedtek, akik fogászati/szájsebészeti beavatkozás után még nem épültek fel, vagy akik bármilyen invazív fogászati beavatkozás előtt álltak.

A zoledronsavval összehasonlítva, a denoszumabbal kezelt betegeknél nagyobb arányban figyelték meg az ONJ‑t a csontrendszert érintő események (SRE) megelőzésére irányuló klinikai vizsgálatokban. Az ONJ‑t legnagyobb gyakorisággal egy myeloma multiplexben szenvedő betegeken végzett, III. fázisú klinikai vizsgálatban figyelték meg. Ennek a klinikai vizsgálatnak a kettős vak kezelési szakaszában az XGEVA‑val kezelt betegek 5,9%‑ánál (medián expozíció 19,4 hónap; tartomány: 1 – 52) és a zoledronsavval kezelt betegek 3,2%‑ánál igazolták az ONJ kialakulását. Ebben a klinikai vizsgálatban a kettős vak kezelési szakasz befejezésekor a beteg‑évre korrigált, igazolt ONJ előfordulási gyakorisága az XGEVA‑val kezelt betegek esetében (medián expozíció 19,4 hónap; tartomány: 1 – 52) 2,0/100 beteg‑év volt a kezelés első évében, 5,0/100 beteg‑év a második évben és 4,5/100 beteg‑év azt követően. Az ONJ megjelenéséig eltelt medián idő 18,7 hónap volt (tartomány: 1 − 44).

Három előrehaladott, csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegeken végzett, III. fázisú, aktívkontrollos klinikai vizsgálat elsődleges kezelési szakaszában az XGEVA‑val kezelt betegek 1,8%‑ánál (medián expozíció 12,0 hónap; tartomány: 0,1 – 40,5) és a zoledronsavval kezeltek 1,3%‑ánál igazolták az ONJ kialakulását. Ezeknek az eseteknek a klinikai jellemzői mindkét terápiás csoportban hasonlóak voltak. Az igazolt ONJ‑ben szenvedő betegek többségének (mindkét terápiás csoportban 81%) kórelőzményében foghúzás, elégtelen szájhigiénia, és/vagy fogpótlás használata szerepelt. A betegek többsége aktuálisan vagy korábban kemoterápiában részesült.

Az emlő‑ vagy prostatacarcinomás betegeken végzett vizsgálatoknak része volt egy XGEVA kiterjesztett kezelési szakasz (medián teljes expozíció 14,9 hónap; tartomány: 0,1 – 67,2). A kiterjesztett kezelési szakaszban az emlő‑ vagy prostatacarcinomás betegek 6,9%‑ánál igazolták az ONJ kialakulását.

A beteg‑évre korrigált, igazolt ONJ teljes előfordulási gyakorisága 1,1/100 beteg‑év volt a kezelés első évében, 3,7/100 beteg‑év a második évben és 4,6/100 beteg‑év azt követően.Az ONJ megjelenéséig eltelt medián idő 20,6 hónap volt (tartomány: 4 – 53).

Egy Svédországban, Dániában és Norvégiában XGEVA‑val vagy zoledronsavval kezelt 2877 daganatos betegen végzett, nem randomizált, retrospektív, megfigyeléses vizsgálat azt mutatta, hogy az orvosilag igazolt ONJ ötéves incidenciaaránya 5,7% volt (95%‑os konfidenciaintervallum [CI]: 4,4, 7,3; 20 hónapos medián utánkövetési idő mellett [tartomány: 0,2 ‑ 60]) egy XGEVA‑t kapó betegekből álló kohorszban, és 1,4% volt (95%‑os CI: 0,8, 2,3; 13 hónapos medián utánkövetési idő mellett [tartomány: 0,1 ‑ 60]) egy ettől különböző, zoledronsavat kapó betegekből álló kohorszban. Az ONJ ötéves incidenciaaránya a zoledronsavról XGEVA‑ra átváltó betegek esetén 6,6% volt (95%‑os CI: 4,2, 10,0; 13 hónapos medián utánkövetési idő mellett [tartomány: 0,2 ‑ 60]).

Egy III. fázisú, nem metasztatikus prosztatarákos betegek bevonásával végzett vizsgálatban (egy olyan betegpopulációban, melyben az XGEVA nem javallott) a hosszabb ideig, de legfeljebb 7 évig tartó kezelés során az igazolt ONJ beteg‑évre korrigált gyakorisága az első évben 1,1/100 beteg‑év, a második évben 3,0/100 beteg‑év, majd azt követően 7,1/100 beteg‑év volt.

Egy hosszútávú, II. fázisú, nyílt, óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban (6‑os vizsgálat, lásd 5.1 pont) az ONJ‑t a betegek 6,8%‑ánál erősítették meg, beleértve egy serdülőt is (34 dózis medián száma, tartomány: 4 – 116). A vizsgálat befejeződésekor a vizsgálat medián ideje a biztonsági utánkövetési fázissal együtt 60,9 hónap volt (tartomány: 0 – 112,6). A beteg‑évre korrigált, igazolt ONJ előfordulási gyakorisága összesen 1,5/100 beteg‑év volt (0,2/100 beteg‑év a kezelés első évében, 1,5/100 beteg‑év a második évben, 1,8/100 beteg‑év a harmadik évben, 2,1/100 beteg‑év a negyedik évben, 1,4/100 beteg‑év az ötödik évben, majd azt követően 2,2/100 beteg‑év). Az ONJ megjelenéséig eltelt medián idő 41 hónap volt (tartomány: 11 – 96).

A 7‑es vizsgálatot azzal a céllal végezték, hogy folytassák a 6‑os vizsgálatban kezelt, óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegek utánkövetését további 5 vagy több éven keresztül. Az 51 érintett beteg közül, ahol az összesen kapott denoszumab‑adagok mediánértéke 42 volt, 6 betegnél (11,8%) jelentettek ONJ‑t. Ezen ONJ esetek közül három volt orvosilag igazolt.

*Gyógyszerrel kapcsolatos túlérzékenységi reakciók*

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenység eseteit, azon belül anaphylaxiás reakciók ritka eseteit jelentették XGEVA‑t kapó betegeknél.

*A combcsont atípusos törései*

A teljes klinikai vizsgálati programban az XGEVA‑val kezelt betegeknél nem gyakori, atípusos femur‑töréseket jelentettek, és a kockázat a hosszabb időtartamú kezeléssel nőtt. Ezek az események a kezelés alatt, és a kezelés abbahagyását követő, legfeljebb 9 hónapban fordultak elő (lásd 4.4 pont).

Az óriássejtes csontdaganat klinikai vizsgálati programjában az XGEVA‑val kezelt betegeknél gyakori, atípusos femur‑töréseket jelentettek. A 6‑os vizsgálatban az igazolt AFF esetek előfordulása 0,95% (5/526) volt az óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegeknél. A 7‑es utánkövetéses vizsgálatban az igazolt AFF esetek előfordulása 3,9% (2/51) volt a denoszumabbal kezelt betegeknél.

*Csont‑ és izomrendszeri fájdalom*

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során az XGEVA‑kezelésben részesülő betegek körében csont‑ és izomrendszeri fájdalom előfordulását, köztük súlyos eseteket jelentettek. A klinikai vizsgálatokban a csont‑ és izomrendszeri fájdalom előfordulása nagyon gyakori volt, mind a denoszumabbal, mind a zoledronsavval kezelt betegek csoportjában. A csont‑ és izomrendszeri fájdalom ritkán vezetett a kezelés megszakításához.

*Új elsődleges rosszindulatú daganat*

Négy, előrehaladott, csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegeken végzett, III. fázisú, aktívkontrollos klinikai vizsgálat elsődleges, kettős vak kezelési szakaszában XGEVA‑kezelés esetében 54/3691 (1,5%) betegnél (medián expozíció 13,8 hónap; tartomány: 1,0 – 51,7), zoledronsav‑kezelés esetében 33/3688 (0,9%) betegnél (medián expozíció 12,9 hónap, tartomány: 1,0 ‑ 50,8) jelentettek új, elsődleges rosszindulatú daganatot.

A kumulatív előfordulási gyakoriság denoszumab esetében 1,1%, zoledronsav esetében 0,6% volt az első évben.

Az egyes rosszindulatú daganatoknál vagy daganatcsoportoknál nem volt megfigyelhető kezeléssel összefüggő mintázat.

A 6‑os vizsgálatban az új malignus elváltozások előfordulása az óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegeknél, beleértve a csontot és a csonton kívüli részeket érintő malignus elváltozásokat, 3,8% (20/526) volt. A 7‑es utánkövetéses vizsgálatban ennek előfordulása 11,8% (6/51) volt a denoszumabbal kezelt betegeknél.

Lichenoid gyógyszerkiütések

Lichenoid gyógyszerkiütéseket (pl. lichen planus‑szerű reakciókat) jelentettek betegeknél a forgalomba hozatalt követő alkalmazás során.

Gyermekek és serdülők

Egy nyílt, 28 érett csontrendszerrel rendelkező, óriássejtes csontdaganatban szenvedő serdülő bevonásával végzett vizsgálatban tanulmányozták az XGEVA‑t. Ezen korlátozott számú adatok alapján úgy tűnik, hogy gyermekek esetében az XGEVA mellékhatásprofilja nem különbözik a felnőtt populáció esetében leírtaktól.

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során gyermekgyógyászati betegeknél a kezelés befejezését követő klinikailag jelentős hypercalcaemiát jelentettek (lásd 4.4 pont).

Egyéb különleges betegcsoportok

*Vesekárosodás*

Egy klinikai vizsgálatban, amelyet súlyos vesekárosodásban (kreatinin‑clearance < 30 ml/perc) szenvedő vagy dialíziskezelésben részesülő, előrehaladott daganatos betegségben nem szenvedő betegeknél végeztek, kalciumpótlás hiányában nagyobb volt a hypocalcaemia kialakulásának kockázata.Az XGEVA‑kezelés során a vesekárosodás mértékének növekedésével nő a hypocalcaemia kialakulásának kockázata. Egy előrehaladott daganatos betegségben nem szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálat során a súlyos vesekárosodásban (kreatinin‑clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegek 19%‑ánál, a dialíziskezelésben részesülő betegek 63%‑ánál a kalciumpótlás ellenére hypocalcaemia alakult ki. A klinikailag szignifikáns hypocalcaemia kialakulásának teljes előfordulási gyakorisága 9% volt.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő vagy dialíziskezelésben részesülő, XGEVA‑t kapó betegeknél a parathormon egyidejű emelkedését is megfigyelték. Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében a kalciumszint rendszeres ellenőrzése és a megfelelő kalcium‑ és D‑vitamin‑pótlás különösen fontos (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

A túladagolásra vonatkozóan nincs a klinikai vizsgálatokból származó tapasztalat. Az XGEVA‑t klinikai vizsgálatok során legfeljebb 180 mg‑ig terjedő dózisokban, 4 hetente vagy 3 héten keresztül adott, heti 120 mg dózisban alkalmazták.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Csontbetegségek kezelésének gyógyszerei – Mineralisatióra és csontstruktúrára ható egyéb gyógyszerek, ATC kód: M05BX04

Hatásmechanizmus

A RANKL transzmembrán (sejtmembránhoz kötött) vagy szolúbilis protein formában létezik. A RANKL nélkülözhetetlen az osteoclastok – a csontreszorpcióért egyedül felelős sejttípus – képződéséhez, működéséhez és túléléséhez. Áttétes csontbetegségben és myeloma multiplexben a RANKL által stimulált fokozott osteoclastaktivitás a csontdestrukció legfőbb mediátora. A denoszumab humán monoklonális antitest (IgG2), amely nagy affinitással és szelektivitással kötődik a RANKL‑hoz, a RANKL/RANK kölcsönhatás kialakulásának megakadályozásával csökkenti az osteoclastok számát és működését, ezáltal mérsékelve a csontreszorpciót és a rákbetegség okozta csontdestrukciót.

Az óriássejtes csontdaganatra jellemző, hogy a daganatos strómasejtek RANK‑ligandot, az osteoclast‑szerű óriássejtek RANK‑ot expresszálnak. Az óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegek esetében a denoszumab hozzákötődik a RANK‑ligandhoz, ennek hatására jelentősen csökken, vagy megszűnik az osteoclast‑szerű óriássejtek jelenléte. Ennek következtében csökkent az osteolysis, és a proliferatív daganatos állomány helyét nem proliferatív, differenciált, sűrű szövésű új csontszövet veszi át.

Farmakodinámiás hatások

Előrehaladott, csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegeken végzett, II. fázisú klinikai vizsgálatokban az XGEVA 4 hetenkénti vagy 12 hetenkénti, subcutan (sc.) adagolása eredményeként gyorsan csökkentek a csontreszorpciós markerek (uNTX/Cr, szérum CTx). Az uNTX/Cr hányados középértékének 1 héten belüli csökkenése kb. 80% volt, tekintet nélkül a korábbi biszfoszfonát‑terápiára vagy az uNTX/Cr hányados kezelés előtti értékére. Előrehaladott, csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegeken végzett, III. fázisú klinikai vizsgálatokban az uNTX/Cr hányados középértékének kb. 80%‑os csökkenése az XGEVA‑kezelés 49 hetén át fennmaradt (120 mg 4 hetenként).

Immunogenitás

A klinikai vizsgálatok során nem észleltek denoszumabbal szembeni neutralizáló antitesteket az előrehaladott rosszindulatú daganatos, illetve az óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegek esetében. Egy érzékeny immuno‑assay alkalmazásakor a denoszumabbal legfeljebb 3 évig kezelt betegek kevesebb, mint 1%‑ánál volt pozitív a vizsgálati eredmény, akiknél nem neutralizáló, kötő antitesteket találtak, és a farmakokinetika, a toxicitás, illetve a klinikai válaszreakció változása sem volt igazolható.

Klinikai hatásosság és biztonságosság szolid tumorok csontáttéteiben szenvedő betegeknél

A 4 hetenként, 120 mg dózisban sc. adott XGEVA, és a 4 hetenként, 4 mg‑os (a károsodott veseműködésnek megfelelően korrigált) dózisban, iv. adott zoledronsav hatásosságát és biztonságosságát 3 randomizált, kettős vak, aktívkontrollos vizsgálat hasonlította össze előrehaladott, csontot is érintő, rosszindulatú megbetegedésben szenvedő, iv. biszfoszfonátokat még nem kapott betegeknél: felnőtt, emlőcarcinomás betegeknél (1. vizsgálat), más szolid tumoros vagy myeloma multiplexes betegeknél (2. vizsgálat) és kasztrációra rezisztens prostatacarcinomás betegeknél (3. vizsgálat). Ezekben az aktívkontrollos vizsgálatokban 5931 betegnél értékelték a biztonságosságot. Ezekbe a vizsgálatokba nem voltak beválaszthatók olyan betegek, akik kórelőzményében ONJ, állcsont‑osteomyelitis, szájsebészeti műtétet igénylő aktív fogászati vagy állcsontbetegség szerepelt, akiknél még nem következett be gyógyulás a fogászati/szájsebészeti beavatkozás után, vagy akiknél valamilyen invazív fogászati beavatkozást terveztek. Az elsődleges és másodlagos végpontok egy vagy több, a csontrendszert érintő események (SRE) bekövetkezését értékelték. Az XGEVA zoledronsavval szembeni szuperioritását igazoló vizsgálatokban a betegeknek nyílt elrendezésben XGEVA‑kezelést ajánlottak fel egy előre meghatározott, 2 éves kiterjesztett kezelési fázisban. A SRE‑t (csontrendszert érintő események) a következők bármelyikeként definiálták: patológiás csonttörés (vertebralis vagy nem vertebralis), a csont sugárkezelése (beleértve az izotópok alkalmazását is), csontműtét vagy gerincvelő‑kompresszió.

Az XGEVA mérsékelte a SRE, továbbá az ismétlődő (első és azt követő) SRE‑k kialakulásának kockázatát szolid tumorok csontáttéteiben szenvedő betegeknél (lásd 2. táblázat).

2. táblázat – Előrehaladott, csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegek kezelésének hatékonysága

|  | **1. vizsgálat: emlőcarcinoma** | | **2. vizsgálat: egyéb szolid tumorok\*\* vagy myeloma multipex** | | **3. vizsgálat: prostatacarcinoma** | | **Előrehaladott daganatos betegségben elért eredmények összegezve** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | XGEVA | zoledron­sav | XGEVA | zoledron­sav | XGEVA | zoledron­sav | XGEVA | zoledron­sav |
| N | 1026 | 1020 | 886 | 890 | 950 | 951 | 2862 | 2861 |
| **Első SRE** | | | | | | | | |
| Medián időtartam (hónap) | NR | 26,4 | 20,6 | 16,3 | 20,7 | 17,1 | 27,6 | 19,4 |
| A medián időtartamok közti különbség (hónap) | NA | | 4,2 | | 3,5 | | 8,2 | |
| HR (95%‑os CI) / RRR (%) | 0,82 (0,71; 0,95) / 18 | | 0,84 (0,71; 0,98) / 16 | | 0,82 (0,71; 0,95) / 18 | | 0,83 (0,76; 0,90) / 17 | |
| Non‑inferioritás / szuperioritás p‑értékei | < 0,0001† / 0,0101† | | 0,0007† / 0,0619† | | 0,0002† / 0,0085† | | < 0,0001 / < 0,0001 | |
| Betegek aránya (%) | 30,7 | 36,5 | 31,4 | 36,3 | 35,9 | 40,6 | 32,6 | 37,8 |
| **Első és ezt követő SRE‑k\*** | | | | | | | | |
| Betegenkénti átlagos szám | 0,46 | 0,60 | 0,44 | 0,49 | 0,52 | 0,61 | 0,48 | 0,57 |
| Relatív kockázat (95%‑os 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 | |
| Szuperioritás p‑értéke | 0,0012† | | 0,1447† | | 0,0085† | | < 0,0001 | |
| Éves SMR | 0,45 | 0,58 | 0,86 | 1,04 | 0,79 | 0,83 | 0,69 | 0,81 |
| **Első SRE vagy HCM** | | | | | | | | |
| Medián időtartam (hónap) | NR | 25,2 | 19,0 | 14,4 | 20,3 | 17,1 | 26,6 | 19,4 |
| HR (95%‑os 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 | |
| Szuperioritás p‑értéke | 0,0074 | | 0,0215 | | 0,0134 | | < 0,0001 | |
| **A csont első sugárkezelése** | | | | | | | | |
| Medián időtartam (hónap) | NR | NR | NR | NR | NR | 28,6 | NR | 33,2 |
| HR (95%‑os 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 | |
| Szuperioritás p‑értéke | 0,0121 | | 0,0256 | | 0,0071 | | < 0,0001 | |

NR = nem érték el; NA = nem áll rendelkezésre; HCM = malignus hypercalcaemia; SMR = skeletalis morbiditási ráta; HR = relatív hazárd; RRR = relatív kockázat csökkenése †A korrigált p‑értékek az 1., 2., és 3. vizsgálatra vonatkozóan kerültek feltüntetésre (első SRE, továbbá első és ezt követő SRE végpontok); \*Tartalmazza az összes, idővel kialakult csontrendszeri eseményt; csak az előző esemény után 21 nappal vagy később bekövetkezett szövődményeket veszi számításba.

\*\* Beleértve: NSCLC, vesesejtes carcinoma, colorectalis carcinoma, kissejtes tüdőcarcinoma, húgyhólyagrák, fej‑nyaki tumor, gastrointestinalis/urogenitalis és egyéb tumorok, kivéve emlő‑ és prostatacarcinoma.

1. ábra – A vizsgálat ideje alatti első SRE bekövetkezéséig eltelt idő Kaplan‑Meier grafikonjai

A vizsgálat során SRE‑t el nem szenvedett betegek részaránya

GRH0447 v2

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 950 | 582 | 361 | 168 | 70 | 18 |
| 951 | 544 | 299 | 140 | 64 | 22 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 886 | 387 | 202 | 96 | 28 | 0 |
| 890 | 376 | 194 | 86 | 20 | 2 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1026 | 697 | 514 | 306 | 99 | 4 |
| 1020 | 676 | 498 | 296 | 94 | 2 |

ZA (N = 951)

Dmab (N = 950)

ZA (N = 890)

Dmab (N = 886)

ZA (N = 1020)

Dmab (N = 1026)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. vizsgálat\* | 2. vizsgálat\*\* | 3. vizsgálat\* |

|  |
| --- |
| 1,0 |
| 0,8 |
| 0,6 |
| 0,4 |
| 0,2 |
| 0,0 |
| Dmab ZA |

Vizsgálati hónap

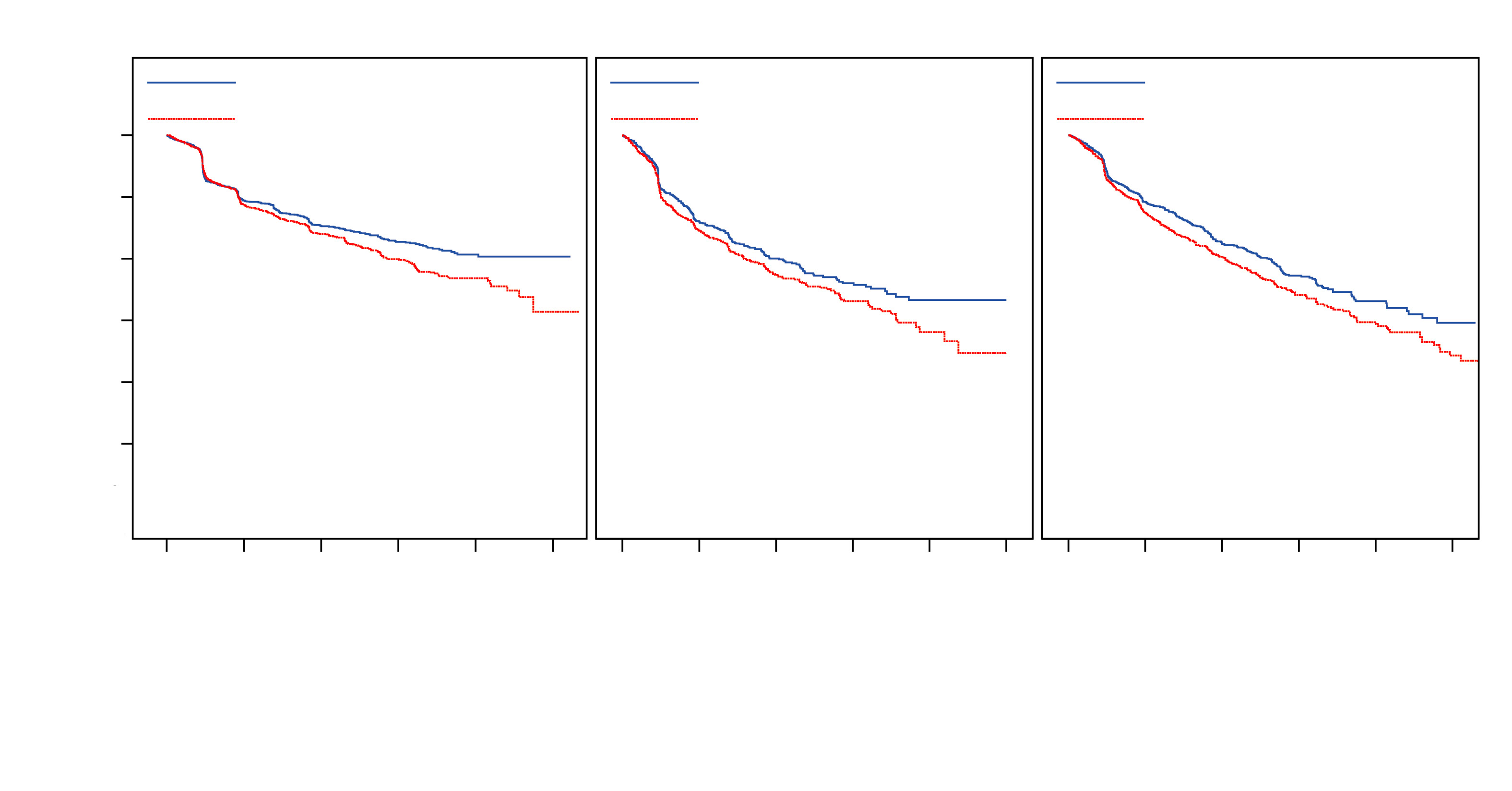
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 |

Dmab = denoszumab 120 mg, 4 hetenként

ZA = zoledronsav 4 mg, 4 hetenként

N = randomizált betegek száma

\* = statisztikailag szignifikáns szuperioritás; \*\* = statisztikailag szignifikáns non‑inferioritás



A betegség progressziója és a teljes túlélés szolid tumorok csontáttéteiben szenvedő betegeknél

A betegség progressziója hasonló volt XGEVA és zoledronsav alkalmazásakor, mind a három vizsgálatban és a három vizsgálat összesített, előre meghatározott elemzése szerint is.

Az 1., 2. és 3. vizsgálatban hasonló volt a teljes túlélés az XGEVA és a zoledronsav esetében, előrehaladott, csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegeknél: emlőcarcinomás betegek (relatív hazárd 0,95, 95%‑os CI [0,81; 1,11]), prostatacarcinomás betegek (relatív hazárd 1,03, 95%‑os CI [0,91; 1,17]) és egyéb szolid tumoros vagy myeloma multiplexes betegek (relatív hazárd 0,95, 95%‑os CI [0,83; 1,08]) esetében. A 2. sz. (egyéb szolid tumoros vagy myeloma multiplexes betegeken végzett) vizsgálat során post hoc elemzéssel a stratifikációhoz használt három tumor típusra (nem kissejtes tüdőcarcinoma, myeloma multiplex, és egyéb) vizsgálták a teljes túlélést. A teljes túlélés hosszabb volt a nem kissejtes tüdőcarcinoma esetében XGEVA‑val (relatív hazárd 0,79, [95%‑os CI] [0,65; 0,95]; n = 702), valamint myeloma multiplex esetében zoledronsavval (relatív hazárd 2,26, [95%‑os CI] [1,13; 4,50]; n = 180), míg a többi tumortípusban mind XGEVA, mind zoledronsav alkalmazásakor hasonló volt (relatív hazárd 1,08, [95%‑os CI] [0,90; 1,30]; n = 894). Ez a vizsgálat nem irányult a prognosztikai tényezőkre és a daganatellenes kezelésekre. Az 1., 2., és 3. vizsgálat előre kitűzött, kombinált elemzése szerint a teljes túlélés hasonló volt az XGEVA, illetve a zoledronsav alkalmazásakor (relatív hazárd 0,99, 95% CI‑os [0,91; 1,07]).

A fájdalomra kifejtett hatás

A fájdalom enyhüléséig (vagyis a BPI‑SF (Brief Pain Inventory‑Short Form) segítségével mért legsúlyosabb fájdalompontszám kezelés előtti értékének ≥ 2 pontnyi csökkenéséig) eltelt idő a három vizsgálat mindegyikében és az integrált elemzésekben is hasonló volt a denoszumab, illetve a zoledronsav alkalmazásakor. Az egyesített adatok post hoc elemzése szerint a fájdalom súlyosbodásáig (4‑nél nagyobb legsúlyosabb fájdalompontszám) – a kezelés előtt fájdalommentes vagy csupán enyhe fájdalmat tapasztaló betegek esetében – eltelt idő mediánértéke nagyobb volt az XGEVA, mint a zoledronsav alkalmazásakor (XGEVA: 198 nap, zoledronsav: 143 nap, p = 0,0002).

Klinikai hatásosság myeloma multiplexben szenvedő betegeknél

Az XGEVA hatásosságát egy nemzetközi, randomizált (1:1), kettős vak, aktívkontrollos klinikai vizsgálatban tanulmányozták az XGEVA‑t zoledronsavval összehasonlítva, újonnan diagnosztizált, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél (4. vizsgálat).

Ebben a vizsgálatban 1718, olyan myeloma multiplexes beteget randomizáltak négyhetenkénti 120 mg subcutan XGEVA‑ra vagy négyhetenkénti 4 mg (a károsodott veseműködésnek megfelelően korrigált) intravénás (iv.) zoledronsavra, akiknek legalább egy csontléziójuk volt. A vizsgálat elsődleges végpontja a non‑inferioritás kimutatása volt az első csontrendszert érintő eseményig (SRE) eltelt idő tekintetében, a zoledronsavval összehasonlítva. A másodlagos végpontok a szuperioritás kimutatása az első SRE‑ig eltelt idő, valamint az első és az ezt követő SRE‑ig eltelt idő tekintetében, és a teljes túlélés volt. Az SRE‑t a következők bármelyikeként definiálták: patológiás csonttörés (vertebralis vagy nem vertebralis), a csont sugárkezelése (beleértve az izotópok alkalmazását is), csontműtét vagy gerincvelő‑kompresszió.

Mindkét vizsgálati karon a betegek 54,5%‑ánál szándékoztak autológ perifériás vér‑őssejt‑ (PBSC) transzplantációt végezni, a betegek 95,8%‑ánál alkalmaztak/terveztek újszerű myeloma‑ellenes gyógyszereket alkalmazni (az újszerű kezelések közé tartozik a bortezomib, a lenalidomid vagy a talidomid) elsővonalbeli kezelésként és a betegek 60,7%‑ánál volt egy korábbi SRE. A diagnózis felállításakor, mindkét vizsgálati karra vonatkozóan, az ISS I stádiumban lévő betegek aránya 32,4%, a II stádiumban lévő betegek aránya 38,2%, valamint a III stádiumban lévő betegek aránya 29,3% volt.

A beadott dózisok medián száma 16 volt az XGEVA esetében és 15 a zoledronsav esetében.

A 4. vizsgálat hatásossági eredményei a 2. ábrán és a 3. táblázatban kerülnek bemutatásra.

**2. ábra – A vizsgálat ideje alatti első SRE bekövetkezéséig eltelt idő Kaplan–Meier‑grafikonja az újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegeknél**

GRH0466v3

denoszumab 120 mg 4 hetenként (N = 859)

zoledronsav 4 mg 4 hetenként (N = 859)

|  |
| --- |
| 1,0 |
| 0,8 |
| 0,6 |
| 0,4 |
| 0,2 |
| 0,0 |

A vizsgálat során SRE‑t el nem szenvedett betegek részaránya

denoszumab 120 mg 4 hetenként

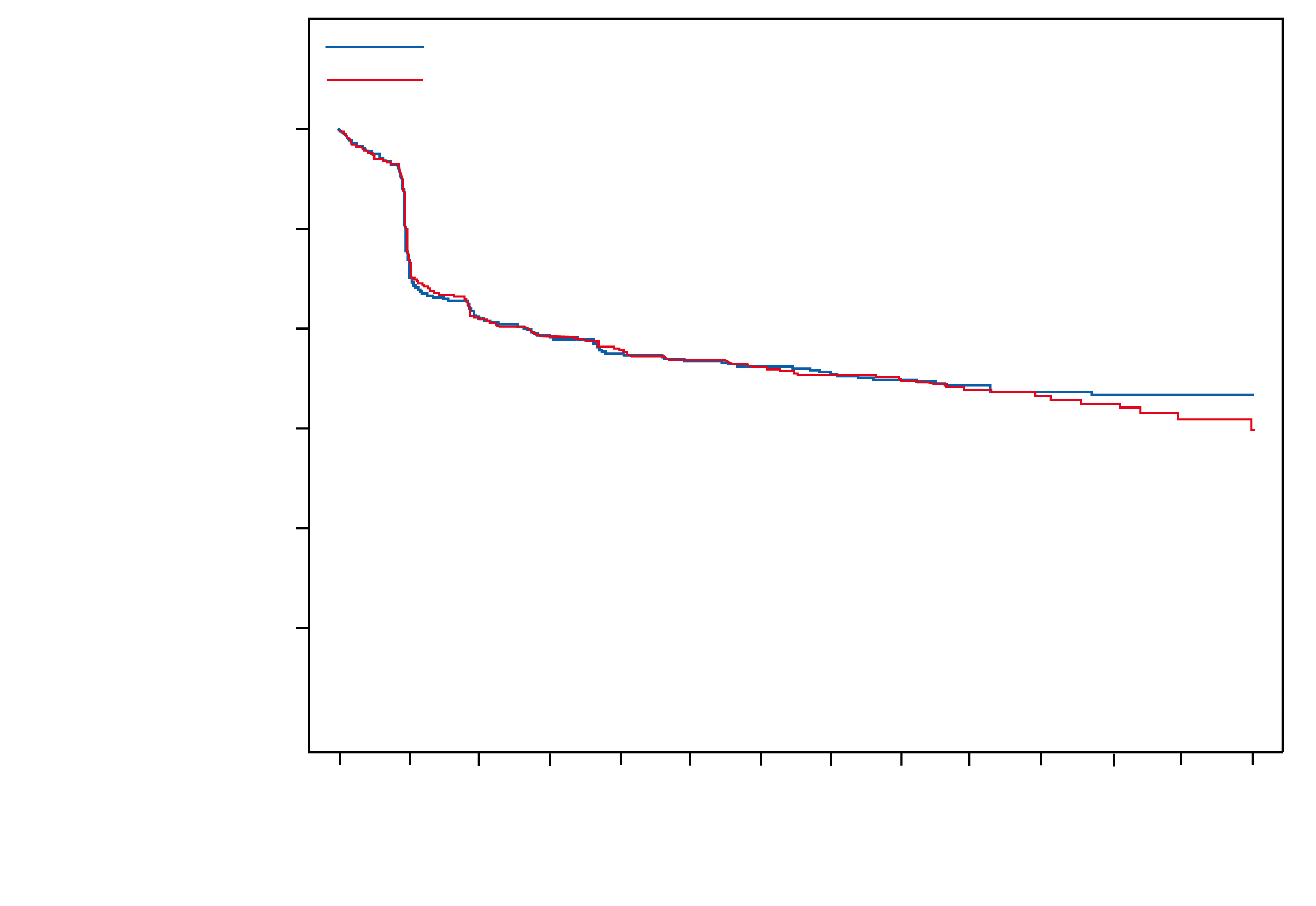
zoledronsav 4 mg 4 hetenként

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 859 | 583 | 453 | 370 | 303 | 243 | 197 | 160 | 127 | 99 | 77 | 50 | 35 | 22 |
| 859 | 595 | 450 | 361 | 288 | 239 | 190 | 152 | 125 | 95 | 69 | 48 | 31 | 18 |

Vizsgálati hónap

N = randomizált betegek száma



**3. táblázat – Az XGEVA hatásossága a zoledronsavval összehasonlítva, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegeknél**

|  | **XGEVA**  **(N = 859)** | **Zoledronsav**  **(N = 859)** |
| --- | --- | --- |
| **Első SRE** | | |
| SRE‑ken átesett betegek száma (%) | 376 (43,8) | 383 (44,6) |
| Az SRE‑ig eltelt medián időtartam (hónap) | 22,8 (14,7; NB) | 23,98 (16,56; 33,31) |
| Kockázati arány (95%‑os CI) | 0,98 (0,85; 1,14) | |
|  | | |
| **Első és ezt követő SRE‑k** | | |
| Az események számának átlaga/beteg | 0,66 | 0,66 |
| Arány (95%‑os CI) | 1,01 (0,89; 1,15) | |
| Éves skeletalis morbiditási ráta | 0,61 | 0,62 |
|  | | |
| **Első SRE vagy HCM** | | |
| Medián időtartam (hónap) | 22,14 (14,26, NB) | 21,32 (13,86; 29,7) |
| Kockázati arány (95%‑os CI) | 0,98 (0,85; 1,12) | |
|  | | |
| **A csont első sugárkezelése** | | |
| Kockázati arány (95%‑os CI) | 0,78 (0,53; 1,14) | |
|  | | |
| **Teljes túlélés** | | |
| Kockázati arány (95%‑os CI) | 0,90 (0,70; 1,16) | |

NB = nem becsülhető

HCM = malignus hypercalcaemia

Klinikai hatásosság és biztonságosság óriássejtes csontdaganatban szenvedő felnőtt és érett csontrendszerrel rendelkező serdülő betegek esetében

Az XGEVA biztonságosságát és hatásosságát két II. fázisú, nyílt, egykarú klinikai vizsgálatban (5‑ös és 6‑os vizsgálat) tanulmányozták, 554 óriássejtes csontdaganatban szenvedő beteg bevonásával, akiknél a daganat nem volt eltávolítható, vagy akiknél a sebészeti beavatkozás súlyos megbetegedéssel járt volna. Valamint egy prospektív, multicentrikus, nyílt elrendezésű, IV. fázisú vizsgálatot (7‑es vizsgálat) is végeztek, amely hosszú távú biztonságossági utánkövetést biztosított azon betegek számára, akik a 6‑os vizsgálatot befejezték. A betegek 120 mg subcutan XGEVA‑t kaptak 4 hetenként, a 8. és a 15. napon 120 mg‑os telítő dózist alkalmazva. Az XGEVA alkalmazását abbahagyó betegek legalább 60 hónapig részt vettek a biztonsági utánkövetési fázisban. Az XGEVA‑val való ismételt kezelés a biztonsági utánkövetés során engedélyezett volt azoknál a betegeknél, akik kezdetben reagáltak az XGEVA‑kezelésre (például kiújuló betegség esetén).

Az 5‑ös vizsgálatban 37 felnőtt beteg vett részt, akik szövettani vizsgálattal igazoltan nem eltávolítható, vagy kiújult óriássejtes csontdaganatos megbetegedésben szenvedtek. A vizsgálat fő végpontja a válaszadási arány volt, azaz vagy az óriássejtek legalább 90%‑ának eliminációja a kiinduláshoz képest (illetve az óriássejtek teljes eliminációja abban az esetben, ha az óriássejtek a daganatos sejtek kevesebb mint 5%‑át tették ki), vagy a target lézió progressziójának hiánya radiológiai vizsgálatokkal igazolva, amennyiben a kórszövettani vizsgálat nem volt elérhető. A hatásosság kiértékelésébe bevont 35 beteg 85,7%‑a (95%‑os konfidencia intervallum [CI]: 69,7; 95,2) adott terápiás választ az XGEVA‑kezelésre. A szövettani vizsgálattal ellenőrzött 20 beteg mindegyike (100%) megfelelt a terápiás válasz követelményeinek. A radiológiai vizsgálattal ellenőrzött maradék 15 beteg közül pedig 10 (67%) esetében nem volt progresszió a target lézióban.

A 6‑os vizsgálatban 535 olyan felnőtt vagy érett csontrendszerrel rendelkező serdülő vett részt, akik óriássejtes csontdaganatban szenvedtek. Közülük 28 beteg volt 12−17 éves. A betegeket három kohorszba osztották: az 1‑es kohorszba az inoperábilis daganattal rendelkező betegek kerültek (pl. keresztcsonti, gerinc- vagy többszörös lézió, beleértve a tüdőáttéteket); a 2‑es kohorszba az operábilis daganattal rendelkező betegek kerültek, akiknél a tervezett sebészeti beavatkozás súlyos megbetegedéssel társult volna (pl. ízület eltávolítása, végtag amputálása vagy hemipelvectomia); a 3‑as kohorszba pedig azok a betegek, akik korábban részt vettek az 5‑ös vizsgálatban és átkerültek ebbe a vizsgálatba. Az elsődleges cél a denoszumab biztonsági profiljának értékelése volt az óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegeknél. A vizsgálat másodlagos végpontja az 1‑es kohorszban a betegség progressziójáig eltelt idő (a vizsgálóorvos értékelése alapján), a 2‑es kohorszban pedig a nem műtött betegek aránya a 6. hónapban.

Az 1‑es kohorszban a végső elemzés szerint a 260 kezelt betegből 28‑nál (10,8%) volt megfigyelhető a betegség progressziója. A 2‑es kohorszban az XGEVA‑val kezelt 238 értékelhető betegből 219 (92,0%; 95%‑os CI: 87,8%, 95,1%) nem esett át műtéten a 6. hónapig. A 2‑es kohorszban lévő 239 beteg közül, akiknél a kiindulási target lézió helye vagy a vizsgálat közben megállapított helye nem a tüdőben vagy a lágyszövetekben volt, összesen 82 beteg (34,3%) kerülte el a vizsgálat közbeni beavatkozást. Az érett csontrendszerrel rendelkező serdülőknél megfigyelt hatásossági eredmények összességében megegyeztek a felnőtteknél megfigyelt eredményekkel.

A 7‑es vizsgálatba 85 olyan felnőtt beteget vontak be, akik korábban a 6‑os vizsgálatban vettek részt és befejezték azt. A betegeknél engedélyezték az óriássejtes csontdaganatra történő denoszumab-kezelést és mindegyiküket 5 éven keresztül utánkövették. Az elsődleges cél a denoszumab hosszú távú biztonságossági profiljának értékelése volt az óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegek esetében.

A fájdalomra kifejtett hatás

A végső elemzés során az 1‑es és 2‑es kohorszban a legsúlyosabb fájdalom klinikailag jelentős mértékű csökkenését észlelték (legalább 2 pontnyi csökkenés a kezelés előtti értékhez képest) a fájdalom szempontjából fokozott kockázatnak kitett (akiknek a kezelés előtti legsúlyosabb fájdalompontszáma legalább 2 volt) betegek 30,8%‑ánál a kezelés megkezdését követő egy héten belül, és legalább 50%‑ánál a kezelés 5. hetére. Ez a javulás a fájdalom tekintetében minden további értékelés során megmaradt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén eltekint az XGEVA csontrendszert érintő események megelőzésére vonatkozó vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a csontáttétekben szenvedő betegek minden korosztályánál, és az óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegek 12 év alatti korosztályánál (lásd 4.2 pont, gyermekekre és serdülőkre vonatkozó információk).

A 6‑os vizsgálat egy alcsoportjában az XGEVA‑t 28 olyan, óriássejtes csontdaganatban szenvedő serdülőkorú (13−17 éves) beteg esetében vizsgálták, akik már elérték a csontrendszeri érettséget, amelynek definíciója legalább 1 érett hosszú csont (pl. bezáródott a felkarcsont epiphysealis lemeze) és a legalább 45 kg‑os testsúly. Az inoperábilis daganattal rendelkező serdülők (N = 14) közül egynél fordult elő a betegség kiújulása a kezelés kezdeti szakaszában. Az operábilis daganattal rendelkező 14 beteg közül, akiknél a tervezett sebészeti beavatkozás súlyos megbetegedést eredményezett volna, tizenhárom esetében nem került sor a műtétre a 6. hónapig.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Subcutan alkalmazás után 62%‑os volt a biohasznosulás.

Biotranszformáció

Mivel a denoszumab natív immunglobulin, és kizárólag aminosavakból és szénhidrátokból áll, ezért a májban zajló metabolizmus mechanizmusain keresztüli eliminációja nem valószínű. Metabolizmusa és eliminációja várhatóan az immunglobulinok kiürülési útvonalait követi, ami kisméretű peptidekre, majd különálló aminosavakra történő lebomlást eredményez.

Elimináció

Előrehaladott, rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedő betegek esetében, akik többszöri, 120 mg‑os dózisokat 4 hetenként kaptak, a denoszumab‑szérumszint kb. kétszeres kumulációját figyelték meg. Az egyensúlyi állapot a 6. hónapra alakult ki, az időtől független farmakokinetikának megfelelően. Myeloma multiplexben szenvedő betegek esetében a 120 mg‑os adagokat 4 hetenként alkalmazva a minimális szérumszintek mediánja a 6. és 12. hónap között 8%‑nál kisebb mértékben változott. Óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegek esetében a 120 mg‑os adagokat 4 hetenként, a telítő dózist a 8. és a 15. napon alkalmazva az egyensúlyi állapot a kezelés első hónapjában kialakult. A 9. és a 49. hét között a szintek közti medián kevesebb, mint 9%‑os eltérést mutatott. A 4 hetenként adott 120 mg‑os dózis alkalmazását abbahagyó betegeknél a felezési idő átlagosan 28 nap (tartomány: 14‑55 nap) volt.

Egy populációs‑farmakokinetikai elemzés nem mutatott ki a szisztémás, egyensúlyi állapotban mért denoszumab‑expozíció klinikai szempontjából jelentős, életkor (18‑87 év), rassz/etnikai hovatartozás (feketebőrűek, latinok, ázsiaiak, fehérek vizsgálata során), nem vagy szolid tumor típus vagy myeloma multiplexben szenvedő betegek szerinti változást. A testtömeg‑gyarapodás a szisztémás expozíció csökkenésével járt, és fordítva. A változásokat nem tekintették klinikai szempontból lényegesnek, mivel a csontanyagcsere‑markereken alapuló farmakodinámiás hatások széles testsúlytartományban következetesen érvényesültek.

Linearitás/nem‑linearitás

A denoszumab farmakokinetikai jellemzői széles dózistartományban nemlineárisan változtak a dózis függvényében, azonban 60 mg‑os (1 mg/kg) vagy nagyobb dózisok esetén az expozíció növekedése nagyjából arányos volt az adaggal. A nemlinearitás valószínűleg a telíthető, célpont által mediált, alacsony koncentráció esetén jelentőséggel bíró eliminációs útnak tulajdonítható.

Vesekárosodás

A különböző mértékben megtartott veseműködésű, dialíziskezelésben részesülő betegeket is magában foglaló, előrehaladott daganatos betegségben nem szenvedő betegeken denoszumabbal (60 mg, n = 55 és 120 mg, n = 32) elvégzett vizsgálatokban a vesekárosodás foka nem befolyásolta a denoszumab farmakokinetikáját; ennek megfelelően vesekárosodás esetén nincs szükség az adagolás módosítására. Az XGEVA adagjának beállítása során nincs szükség a veseműködés ellenőrzésére.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeken nem végeztek specifikus vizsgálatot. Általánosságban véve a monoklonális antitestek nem a májban zajló metabolizmus mechanizmusain keresztül eliminálódnak. A denoszumab farmakokinetikáját várhatóan nem befolyásolja a májkárosodás.

Idősek

Az idős és a fiatalabb betegek között nem figyeltek meg jelentős különbségeket a biztonságosság vagy a hatásosság tekintetében. Az XGEVA 65 évesnél idősebb, előrehaladott, a csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegekkel végzett kontrollos klinikai vizsgálatai hasonló hatásosságot és biztonságosságot mutattak az idősebb és a fiatalabb betegeknél. Idős betegek esetében nem szükséges dózismódosítás.

Gyermekek és serdülők

Az óriássejtes csontdaganatban szenvedő, érett csontrendszerrel rendelkező (12−17 éves) serdülőknél, akik 120 mg‑os adagot kaptak 4 hetenként, a 8. és 15. napon telítő dózist alkalmazva, a denoszumab farmakokinetikája hasonló volt az óriássejtes csontdaganatban szenvedő felnőtteknél megfigyeltekhez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Mivel a denoszumab állatoknál érvényesülő biológiai aktivitása nem‑emberi főemlősökre specifikus, farmakodinámiás tulajdonságainak rágcsálómodelleken történő értékelésére genetikailag módosított („génkiütött”) egereken vagy a RANK/RANKL‑anyagcsereút más biológiai gátlószereivel (pl. OPG‑Fc és RANK‑Fc) végeztek vizsgálatokat.

Az ösztrogénreceptor‑pozitív vagy ‑negatív emberi emlőrák, prosztatarák és nem‑kissejtes tüdőrák csontáttétének murin modelljeiben az OPG‑Fc visszaszorította az osteolyticus, az osteoblastos és az osteolyticus/osteoblastos elváltozásokat, késleltette *új* csontáttétek kialakulását és a csontrendszeri daganatnövekedést. Az OPG‑Fc‑t hormonkezeléssel (tamoxifen) vagy kemoterápiával (docetaxel) ezekben a modellekben kombinálva a csontrendszeri daganatnövekedés additív gátlását figyelték meg emlőcarcinomában, valamint prosztata‑ és tüdőcarcinomában. Az emlőtumor‑indukció egérmodelljében a RANK‑Fc mérsékelte az emlőhám hormonhatásra bekövetkező proliferációját és késleltette a daganatképződést.

A denoszumab esetleges genotoxicitását vizsgáló standard teszteket nem végeztek, mivel ezek a tesztek nem relevánsak erre a molekulára vonatkozóan. A denoszumab azonban jellegénél fogva valószínűleg nem rendelkezik genotoxikus potenciállal.

A denoszumab esetleges rákkeltő hatását nem értékelték hosszú távú állatkísérletekben.

Az egyszeri és az ismételt adagok toxicitását Cynomolgus majmokon értékelő vizsgálatok során az ajánlott humán dózishoz képest 2,7‑15‑ször nagyobb szisztémás expozíciót eredményező denoszumab‑adagok nem befolyásolták a szív és érrendszer élettani működését, a hímek vagy nőstények termékenységét, és célszervspecifikus toxicitást sem idéztek elő.

Egy, a vemhesség első trimeszterének megfelelő időszakban denoszumabot kapó Cynomolgus majmokkal végzett vizsgálatban az ajánlott humán dózishoz képest 9‑szer nagyobb szisztémás expozíciót eredményező denoszumab‑adagok nem idéztek elő anyai toxicitást vagy magzati károsodást az első trimeszternek megfelelő időszakban, bár a magzati nyirokcsomókat nem vizsgálták.

Egy másik, a vemhesség teljes időtartama alatt denoszumabot kapó Cynomolgus majmokkal végzett vizsgálatban a humán dózis mellett észleltnél 12‑szer nagyobb szisztémás expozíciónál megnövekedett a halvaszületés és a születést követő halálozás; rendellenes csontfejlődés volt tapasztalható, amely a csontok erősségének csökkenésében, csökkent vérképzésben és a fogak rendellenes sorbarendeződésében nyilvánult meg; hiányoztak a perifériás nyirokcsomók; és csökkent az újszülöttkori fejlődés. Az a dózisszint, aminél a reprodukcióra kifejtett mellékhatások nem figyelhetők meg, nem került megállapításra. A születés utáni 6 hónapos időszakot követően a csontot érintő elváltozások megszűntek, és a fogak áttörésére nem volt hatással. Ugyanakkor a nyirokcsomókra gyakorolt hatások és a fogak rendellenes sorbarendeződése továbbra is fennállt, és egy állatnál – több szövetben – minimális vagy közepes fokú mineralizáció volt megfigyelhető (a kezeléssel való összefüggése bizonytalan). Az ellést megelőzően nem volt megfigyelhető anyai károsodás, az ellés alatt az anyát érintő mellékhatások nem gyakran fordultak elő. Az anyai emlőmirigyek fejlődése normális volt.

A csontminőséget hosszú távú denoszumab‑kezelésben részesülő majmokon értékelő, preklinikai vizsgálatok során a csontanyagcsere ütemének csökkenése a csontszilárdság javulásával és ép csontszövettani képpel párosult.

Géntechnológiai beavatkozás eredményeként huRANKL‑t expresszáló („knock in”) hím egerekben a corticalis rétegen áthatoló csonttörés előidézése után a denoszumab a kontrollhoz képest késleltette a porc lebontását és a callus átépülését, a biomechanikai szilárdságot azonban nem befolyásolta hátrányosan.

A preklinikai vizsgálatok során RANK‑ vagy RANKL‑hiányos, „génkiütött” egereken az emlőmirigy érésének (a lobulo‑alveolaris mirigyek vemhesség ideje alatt végbemenő fejlődésének) gátlása következtében a tejelválasztás hiányát észlelték, valamint a nyirokcsomó‑képződés zavarát figyelték meg. Az újszülött, RANK/RANKL‑hiányos, génkiütött egerek testsúlya alacsonyabb volt, csökkent a csontnövekedésük, csontnövekedési zónáik rendellenesek voltak, és nem következett be a fogak áttörése. Csökkent csontnövekedést, rendellenes növekedési zónákat, és akadályozott fogáttörést RANKL‑gátlókkal kezelt újszülött patkányok vizsgálata során is észleltek. Ezek a változások a RANKL‑gátló adagolásának abbahagyása után részben reverzibilisek voltak. A klinikai expozíció 2,7‑szereresének, illetve 15‑szörösének megfelelő (10, illetve 50 mg/ttkg) dózisú denoszumabbal kezelt, serdülő főemlősökben rendellenes volt a csontok növekedési zónája. Ennélfogva, gyermekeknél a csontok növekedési zónáinak záródása előtt végzett denoszumab‑kezelés károsíthatja a csontok fejlődését, és meggátolhatja a fogak áttörését.

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

6.1 Segédanyagok felsorolása

Injekciós üveg

Tömény ecetsav\*

Nátrium‑hidroxid (pH beállításához)\*

Szorbit (E420)

Poliszorbát 20

Injekcióhoz való víz

\* Ecetsav és nátrium‑hidroxid elegyítésekor acetátpuffer keletkezik.

Előretöltött fecskendő

Tömény ecetsav\*

Nátrium‑hidroxid (pH beállításához)\*

Szorbit (E420)

L-fenilalaninǂ

Poliszorbát 20

Injekcióhoz való víz

\* Ecetsav és nátrium‑hidroxid elegyítésekor acetátpuffer keletkezik.

ǂ Csak a 120 mg denoszumabot 1,0 ml oldatban tartalmazó, egyadagos előretöltött fecskendő tartalmazza

**6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Injekciós üveg

4 év.

Előretöltött fecskendő

3 év.

Ha kivették a hűtőszekrényből, az XGEVA szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C‑on) legfeljebb 30 napig tárolható az eredeti tartályban; a hűtőszekrénybe visszatenni tilos! Ezen a 30 napos időszakon belül fel kell használni!

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C ‑ 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget vagy az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Injekciós üveg

1,7 milliliter oldat (fluoropolimer‑bevonatú elasztomer) dugóval, (alumínium) zárral és lepattintható kupakkal ellátott, (I‑es típusú üvegből készült) egyszer használatos injekciós üvegben.

Egy, három vagy négy injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

Előretöltött fecskendő

1 ml oldat, I‑es típusú üvegből készült, egyszer használatos, előretöltött fecskendőben (brómbutil elasztomer) záródugattyúval és 27 G méretű, rozsdamentes acél tűvel, automata tűvédővel.

Egy, három vagy négy tűvédővel ellátott, előretöltött fecskendőt tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

* + - * A dobozban teljes használati és kezelési útmutatót tartalmazó betegtájékoztató található.
* Alkalmazás előtt vizuálisan ellenőrizni kell az XGEVA oldatot. Az oldat nyomokban tartalmazhat áttetsző‑fehér, fehérjeszerű részecskéket. Az oldatot nem szabad beadni, ha az zavaros, elszíneződött, vagy ha sok szemcsét vagy szemcsés idegen anyagot tartalmaz.
* Nem szabad felrázni.
* Az injekció beadásának helyén jelentkező tünetek (diszkomfort) elkerülése érdekében meg kell várni, amíg az injekciós üveg vagy az előretöltött fecskendő injekciózás előtt eléri a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25 °C), és az injekciót lassan kell beadni.
* Az injekciós üveg vagy az előretöltött fecskendő teljes tartalmát be kell adni.
* Injekciós üveg használata esetén a denoszumabot 27 G‑s injekciós tűvel ajánlott beadni.
* Az injekciós üveg dugóját nem szabad ismételten átszúrni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Hollandia

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/703/001

EU/1/11/703/002

EU/1/11/703/003

EU/1/11/703/004

EU/1/11/703/005

EU/1/11/703/006

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. július 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. április 4.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján ([http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)) található.

**II. MELLÉKLET**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

**D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Amgen Singapore Manufacturing

1 Tuas View Drive

Szingapúr 637026

Immunex Rhode Island Corporation

40 Technology Way

West Greenwich

Rhode Island, 02817

Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Hollandia

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Írország

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

* **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR‑okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

* **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

* ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
* ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat‑minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
* **Kockázat‑minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni az állcsont‑osteonecrosisról szóló emlékeztető kártya bevezetéséről.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG DOBOZA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

XGEVA 120 mg oldatos injekció

denoszumab

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

120 mg denoszumabot tartalmaz 1,7 ml oldatban (70 mg/ml) injekciós üvegenként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Tömény ecetsav, nátrium‑hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció.

1 db egyszer használatos injekciós üveg

3 db egyszer használatos injekciós üveg

4 db egyszer használatos injekciós üveg

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra.

Nem szabad felrázni.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/703/001 – 1 db egyszer használatos injekciós üveg

EU/1/11/703/002 – 4 db egyszer használatos injekciós üveg

EU/1/11/703/003 – 3 db egyszer használatos injekciós üveg

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

XGEVA 120 mg injekció

denosumab

sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1,7 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

XGEVA 120 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

denoszumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

120 mg denoszumabot tartalmaz 1 ml-es előretöltött fecskendőnként (120 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tömény ecetsav, nátrium‑hidroxid, szorbit (E420), L-fenilalanin, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz. Fenilalanint tartalmaz; további tájékoztatást a betegtájékoztatóban talál.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

1 db egyszer használatos, előretöltött fecskendő automata tűvédővel.

3 db egyszer használatos, előretöltött fecskendő automata tűvédővel.

4 db egyszer használatos, előretöltött fecskendő automata tűvédővel.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Nem szabad felrázni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/703/004 1 db egyszer használatos, előretöltött fecskendő automata tűvédővel.

EU/1/11/703/005 3 db egyszer használatos, előretöltött fecskendő automata tűvédővel.

EU/1/11/703/006 4 db egyszer használatos, előretöltött fecskendő automata tűvédővel.

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

XGEVA

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

XGEVA 120 mg injekció

denosumab

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Amgen Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

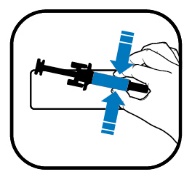
EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

sc.



A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TŰVÉDŐVEL ELLÁTOTT ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

XGEVA 120 mg injekció

denosumab

sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

**Betegtájékoztató: Információk a beteg számára**

XGEVA 120 mg oldatos injekció

denoszumab

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

1. Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
2. További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
3. Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
4. Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
5. Kezelőorvosa átad Önnek egy emlékeztető kártyát. Ez fontos biztonsági információkat tartalmaz, melyekkel tisztában kell lennie az XGEVA‑kezelés előtt és alatt.

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az XGEVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az XGEVA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az XGEVA‑t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az XGEVA‑t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer az XGEVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az XGEVA denoszumab nevű fehérjét (monoklonális antitestet) tartalmaz, amely a csontot is érintő daganatos betegség (csontáttét), vagy óriássejtes csontdaganat okozta csontpusztulás lassításával fejti ki hatását.

Az XGEVA‑t felnőtt, előrehaladott daganatos betegeken alkalmazzák a csontáttétek okozta súlyos szövődményeknek (pl. a csonttöréseknek, a gerincvelőre gyakorolt nyomásnak, sugárkezelésnek vagy műtétet igénylő állapotok kialakulásának) a megelőzésére.

Az XGEVA‑t alkalmazzák még felnőttek és a növekedésben már megállt serdülőkorú betegek óriássejtes csontdaganatának a kezelésére is, amikor a daganat nem operálható, vagy amikor a műtét nem a legjobb megoldás a daganat kezelésére.

**2. Tudnivalók az XGEVA alkalmazása előtt**

**Ne alkalmazza az XGEVA‑t**

* ha allergiás a denoszumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Az Önt kezelő egészségügyi szakember nem fogja beadni Önnek az XGEVA‑t, ha túl alacsony a vérében a kalciumszint és azt nem kezelik.

Az Önt kezelő egészségügyi szakember nem fogja beadni Önnek az XGEVA‑t, ha fogászati vagy szájsebészeti beavatkozásból származó, be nem gyógyult sebe van.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

**Az XGEVA alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.**

Kalcium‑ és D‑vitamin-pótlás

Kalcium‑ és D‑vitamin‑pótló készítményeket kell szednie, amíg XGEVA‑val kezelik, kivéve, ha magas a vérének a kalciumszintje. Kezelőorvosa megbeszéli ezt Önnel. Ha a kalciumszint alacsony a vérében, kezelőorvosa úgy határozhat, hogy kalciumpótló készítményeket ad, mielőtt Ön elkezdené az XGEVA‑kezelést.

Alacsony kalciumszint a vérben

Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha Önnél az XGEVA alkalmazása során izomgörcs vagy izomrángás lép fel, és/vagy zsibbadás vagy bizsergés jelentkezik a kéz‑ vagy lábujjaiban, illetve a szája körül, és/vagy görcsroham, zavartság vagy eszméletvesztés fordul elő. Előfordulhat, hogy alacsony a kalciumszint a vérében.

Vesekárosodás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha súlyos veseproblémái vagy veseelégtelensége van, vagy valaha volt, vagy ha művesekezelésre (dialízis) szorul/szorult, mivel ezek az állapotok fokozhatják az alacsony kalciumszint kialakulásának kockázatát a vérben, különösen akkor, ha nem szed kalciumpótló készítményeket.

Száj‑, fog‑ és állcsontproblémák

Egy gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatásról: állcsontelhalásról (az állcsont károsodásáról) számoltak be a daganatos betegséggel összefüggő állapotok kezelésére XGEVA‑injekciót kapó betegeknél. Az állcsontelhalás a kezelés befejezése után is előfordulhat.

Fontos, hogy megpróbálja megelőzni az állcsontelhalás kialakulását, mivel ez az állapot fájdalmas és nehezen kezelhető lehet. Azért, hogy csökkentse az állcsontelhalás kialakulásának kockázatát, néhány óvintézkedést kell tennie:

* A kezelés előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha bármilyen száj‑ vagy fogproblémája van. Kezelőorvosának el kell halasztania a kezelése elkezdését, ha fogászati vagy szájsebészeti beavatkozásból származó, be nem gyógyult seb van a szájában. Kezelőorvosa fogászati ellenőrzést javasolhat az XGEVA‑kezelés indítása előtt.
* A kezelés ideje alatt megfelelő szájápolást kell végeznie, és rendszeresen részt kell vennie fogászati ellenőrzésen. Ha műfogsort visel, győződjön meg annak megfelelő illeszkedéséről.
* Ha fogászati kezelés alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozásra készül (például foghúzásra), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezelésről, a fogorvosát pedig arról, hogy XGEVA‑kezelésben részesül.
* Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát és fogorvosát, ha bármilyen száj‑ vagy fogproblémát tapasztal (pl. meglazult fogak, fájdalom, duzzanat, illetve nem gyógyuló sebek vagy váladékozás), mivel ezek az állcsontelhalás jelei lehetnek.

Fokozott lehet az állcsontelhalás kockázata azoknál a betegeknél, akik kemoterápiát és/vagy sugárkezelést kapnak, szteroidokat vagy érújdonképződést gátló készítményeket szednek (ezeket a daganatos betegségek kezelésére használják), szájsebészeti beavatkozáson esnek át, nem vesznek részt rendszeres fogászati ellenőrzésen, ínybetegségük van vagy dohányoznak.

Szokatlan combcsonttörések

Az XGEVA‑kezelés alatt néhány embernél szokatlan törések alakultak ki a combcsontban. Keresse fel kezelőorvosát, ha új vagy szokatlan fájdalmat tapasztal csípőjében, lágyékában vagy combjában.

Az XGEVA-kezelés leállítását követő magas kalciumszint a vérben

Néhány óriássejtes csontdaganatos betegnél magas kalciumszint alakult ki a vérben hetekkel vagy hónapokkal a kezelés leállítása után. Kezelőorvosa ellenőrzi majd, hogy nincsenek-e a magas kalciumszintre utaló jelek vagy tünetek az XGEVA-kezelés leállítása után.

**Gyermekek és serdülők**

Az XGEVA alkalmazása 18 éves kor alatti gyermekeknél és serdülőknél nem javasolt, kivéve azokat az óriássejtes csontdaganatban szenvedő serdülőket, akiknek a csontozata befejezte a növekedést. Az XGEVA alkalmazását nem vizsgálták olyan gyermekeknél és serdülőknél, akiknek egyéb daganatos megbetegedése a csontra is átterjedt.

**Egyéb gyógyszerek és az XGEVA**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ebbe beletartoznak a vény nélkül kapható készítmények is. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha a következőkkel kezelik:

* más denoszumab‑tartalmú gyógyszer,
* biszfoszfonát.

Az XGEVA‑t nem szabad együtt alkalmazni más denoszumab‑tartalmú gyógyszerrel vagy biszfoszfonátokkal.

**Terhesség és szoptatás**

Az XGEVA‑t nem vizsgálták terhes nőkön. Fontos beszámolnia kezelőorvosának arról, ha Ön terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy ha terhességet tervez. Az XGEVA alkalmazása nem javasolt terhesség alatt. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az XGEVA‑kezelés alatt, és az XGEVA‑kezelés leállítását követően, legalább 5 hónapon keresztül.

Ha az XGEVA‑kezelés ideje alatt, vagy az XGEVA‑kezelés leállítását követő 5 hónapon belül teherbe esik, kérjük, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Nem ismert, hogy az XGEVA kiválasztódik‑e az anyatejbe. Fontos megmondania kezelőorvosának, ha Ön szoptat, vagy ezt tervezi. Kezelőorvosa ezután segít majd Önnek annak eldöntésében, hogy a szoptatást vagy az XGEVA alkalmazását kell‑e abbahagyni, figyelembe véve a szoptatás gyermekre, valamint a kezelés anyára gyakorolt kedvező hatását.

Ha az XGEVA‑kezelés ideje alatt szoptat, kérjük, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az XGEVA nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

**Az XGEVA szorbitot tartalmaz**

Ez a gyógyszer 78 mg szorbitot tartalmaz injekciós üvegenként.

**Az XGEVA nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 120 mg‑os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

**3. Hogyan kell alkalmazni az XGEVA‑t?**

Az XGEVA‑t egészségügyi szakember felügyelete alatt kell beadni.

Az XGEVA ajánlott adagja 120 mg, 4 hetente egyszer, a bőr alá beadva (szubkután injekcióban). Az XGEVA injekciót a combjába, a hasfalába vagy a felkarjába adják. Amennyiben Önt óriássejtes csontdaganat miatt kezelik, további adagokat fog kapni az első injekció után 1, illetve 2 héttel.

A készítményt nem szabad felrázni.

Kalcium‑ és D‑vitamin‑pótló készítményeket is szednie kell, amíg XGEVA‑val kezelik, kivéve, ha magas a kalciumszint a vérében. Kezelőorvosa ezt megbeszéli Önnel.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

**4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát,** ha a következő tünetek bármelyike jelentkezik Önnél az XGEVA alkalmazása során (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

* izomgörcs, izomrángás, zsibbadás vagy bizsergés a kéz‑ vagy lábujjaiban, illetve a szája körül, és/vagy görcsroham, tudatzavar vagy eszméletvesztés. Mindezek azt jelezhetik, hogy az Ön vérében alacsony a kalciumszint. A vér alacsony kalciumszintje a szívritmus bizonyos megváltozásához, úgynevezett QT-megnyúláshoz is vezethet, ami az elektrokardiogramon (EKG) látható.

**Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát és fogorvosát,** ha a következő tünetek bármelyikét tapasztalja az XGEVA alkalmazása során vagy a kezelés leállítását követően (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

* tartós szájüregi és/vagy állcsonti fájdalom, és/vagy duzzanat vagy nem gyógyuló sebek a szájban vagy az állkapocsban, váladékozás, állcsonti zsibbadás vagy feszülés az állcsontban, vagy fog kilazulása az állcsont károsodásának (csontelhalás) tünetei lehetnek.

**Nagyon gyakori** (10 betegből több mint 1 beteget érinthet) mellékhatások:

* csont‑, ízületi‑ és/vagy izomfájdalom, ami néha súlyos is lehet,
* légszomj,
* hasmenés.

**Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások:

* alacsony foszfátszint a vérben (hipofoszfatémia),
* fogvesztés,
* túlzott verejtékezés,
* előrehaladott rosszindulatú daganatos betegek esetében: új rosszindulatú daganat kialakulása.

**Nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások:

* magas kalciumszint a vérben (hiperkalcémia) a kezelés leállítását követően, az óriássejtes csontdaganatos betegeknél,
* új vagy szokatlan fájdalom a csípőjében, a lágyékában vagy a combjában (ez egy esetleges combcsonttörés korai jele lehet),
* bőrkiütés, vagy a szájban sebek jelentkezhetnek (lichenoid gyógyszerkiütések).

**Ritka** (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások:

* allergiás reakciók (pl. sípoló légzés vagy nehézlégzés; az arc, az ajkak, a nyelv, a torok vagy más testrészek duzzanata; bőrkiütés, viszketés vagy csalánkiütés a bőrön). Ritka esetekben az allergiás reakciók súlyosak lehetnek.

**Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

* Tájékoztassa kezelőorvosát, ha fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell az XGEVA‑t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa tartsa a dobozában.

Az injekciós üveget a hűtőszekrényből kivéve hagyhatja szobahőmérsékletre (legfeljebb 25 °C‑ra) melegedni a beadás előtt. Így az injekció beadása kevésbé lesz kellemetlen. Miután az injekciós üveg hőmérséklete elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25 °C-ot), azt ne tegye vissza a hűtőszekrénybe, és 30 napon belül használja fel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz az XGEVA?**

* A készítmény hatóanyaga a denoszumab. 120 mg denoszumabot tartalmaz 1,7 ml‑ben (70 mg/ml) injekciós üvegenként.
* Egyéb összetevők: tömény ecetsav, nátrium‑hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz.

**Milyen az XGEVA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az XGEVA egy oldatos injekció (injekció).

Az XGEVA tiszta, színtelen vagy halványsárga oldat. Nyomokban tartalmazhat áttetsző‑fehér, fehérjeszerű részecskéket.

A csomagolás egy, három vagy négy darab egyszer használatos injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Hollandia

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Hollandia

**Gyártó**

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Írország

**Gyártó**

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  s.a. Amgen n.v.  Tél/Tel: +32 (0)2 7752711 | **Lietuva**  Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  Tel: +370 5 219 7474 |
| **България**  **Амджен България ЕООД**  Тел.: +359 (0)2 424 7440 | **Luxembourg/Luxemburg**  s.a. Amgen  Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 (0)2 7752711 |
| **Česká republika**  Amgen s.r.o.  Tel: +420 221 773 500 | **Magyarország**  Amgen Kft.  Tel.: +36 1 35 44 700 |
| **Danmark**  Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  Tlf: +45 39617500 | **Malta**  Amgen S.r.l.  Italy  Tel: +39 02 6241121 |
| **Deutschland**  Amgen GmbH  Tel.: +49 89 1490960 | **Nederland**  Amgen B.V.  Tel: +31 (0)76 5732500 |
| **Eesti**  Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  Tel: +372 586 09553 | **Norge**  Amgen AB  Tlf: +47 23308000 |
| **Ελλάδα**  Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά ΕΠΕ.  Τηλ: +30 210 3447000 | **Österreich**  Amgen GmbH  Tel: +43 (0)1 50 217 |
| **España**  Amgen S.A.  Tel: +34 93 600 18 60 | **Polska**  Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 581 3000 |
| **France**  Amgen S.A.S.  Tél: +33 (0)9 69 363 363 | **Portugal**  Amgen Biofarmacêutica, Lda.  Tel: +351 21 4220606 |
| **Hrvatska**  Amgen d.o.o.  Tel: + 385 (0)1 562 57 20 | **România**  Amgen România SRL  Tel: +4021 527 3000 |
| **Ireland**  Amgen Ireland Limited  Tel: +353 1 8527400 | **Slovenija**  AMGEN zdravila d.o.o.  Tel: +386 (0)1 585 1767 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Amgen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 321 114 49 |
| **Italia**  Amgen S.r.l.  Tel: +39 02 6241121 | **Suomi/Finland**  Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland  Puh/Tel: +358 (0)9 54900500 |
| **Kύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741 741 | **Sverige**  Amgen AB  Tel: +46 (0)8 6951100 |
| **Latvija**  Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  Tel: +371 257 25888 |  |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

* Alkalmazás előtt szemmel ellenőrizni kell az XGEVA oldatot. Az oldat nyomokban tartalmazhat áttetsző‑fehér, fehérjeszerű részecskéket. Az oldatot nem szabad beadni, ha az zavaros, elszíneződött, vagy ha sok szemcsét vagy szemcsés idegen anyagot tartalmaz.
* Nem szabad felrázni.
* Az injekció beadásának helyén jelentkező panaszok elkerülése érdekében meg kell várni, amíg az injekciós üveg injekciózás előtt eléri a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25 °C), és az injekciót lassan kell beadni.
* Az injekciós üveg teljes tartalmát be kell adni.
* A denoszumabot 27 G‑s injekciós tűvel ajánlott beadni.
* Az injekciós üveg dugóját nem szabad ismételten átszúrni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladék anyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

XGEVA 120 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

denoszumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

1. Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
2. További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
3. Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
4. Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
5. Kezelőorvosa átad Önnek egy emlékeztető kártyát. Ez fontos biztonsági információkat tartalmaz, melyekkel tisztában kell lennie az XGEVA‑kezelés előtt és alatt.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az XGEVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az XGEVA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az XGEVA‑t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az XGEVA‑t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az XGEVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az XGEVA denoszumab nevű fehérjét (monoklonális antitestet) tartalmaz, amely a csontot is érintő daganatos betegség (csontáttét), vagy óriássejtes csontdaganat okozta csontpusztulás lassításával fejti ki hatását.

Az XGEVA‑t felnőtt, előrehaladott daganatos betegeken alkalmazzák a csontáttétek okozta súlyos szövődményeknek (pl. a csonttöréseknek, a gerincvelőre gyakorolt nyomásnak, sugárkezelésnek vagy műtétet igénylő állapotok kialakulásának) a megelőzésére.

Az XGEVA‑t alkalmazzák még felnőttek és a növekedésben már megállt serdülőkorú betegek óriássejtes csontdaganatának a kezelésére is, amikor a daganat nem operálható, vagy amikor a műtét nem a legjobb megoldás a daganat kezelésére.

2. Tudnivalók az XGEVA alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az XGEVA‑t

* ha allergiás a denoszumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Az Önt kezelő egészségügyi szakember nem fogja beadni Önnek az XGEVA‑t, ha túl alacsony a vérében a kalciumszint és azt nem kezelik.

Az Önt kezelő egészségügyi szakember nem fogja beadni Önnek az XGEVA‑t, ha fogászati vagy szájsebészeti beavatkozásból származó, be nem gyógyult sebe van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az XGEVA alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Kalcium‑ és D‑vitamin-pótlás

Kalcium‑ és D‑vitamin‑pótló készítményeket kell szednie, amíg XGEVA‑val kezelik, kivéve, ha magas a vérének a kalciumszintje. Kezelőorvosa megbeszéli ezt Önnel. Ha a kalciumszint alacsony a vérében, kezelőorvosa úgy határozhat, hogy kalciumpótló készítményeket ad, mielőtt Ön elkezdené az XGEVA‑kezelést.

Alacsony kalciumszint a vérben

Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha Önnél az XGEVA alkalmazása során izomgörcs vagy izomrángás lép fel, és/vagy zsibbadás vagy bizsergés jelentkezik a kéz‑ vagy lábujjaiban, illetve a szája körül, és/vagy görcsroham, zavartság vagy eszméletvesztés fordul elő. Előfordulhat, hogy alacsony a kalciumszint a vérében.

Vesekárosodás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha súlyos veseproblémái vagy veseelégtelensége van, vagy valaha volt, vagy ha művesekezelésre (dialízis) szorul/szorult, mivel ezek az állapotok fokozhatják az alacsony kalciumszint kialakulásának kockázatát a vérben, különösen akkor, ha nem szed kalciumpótló készítményeket.

Száj‑, fog‑ és állcsontproblémák

Egy gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatásról: állcsontelhalásról (az állcsont károsodásáról) számoltak be a daganatos betegséggel összefüggő állapotok kezelésére XGEVA‑injekciót kapó betegeknél. Az állcsontelhalás a kezelés befejezése után is előfordulhat.

Fontos, hogy megpróbálja megelőzni az állcsontelhalás kialakulását, mivel ez az állapot fájdalmas és nehezen kezelhető lehet. Azért, hogy csökkentse az állcsontelhalás kialakulásának kockázatát, néhány óvintézkedést kell tennie:

* A kezelés előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha bármilyen száj‑ vagy fogproblémája van. Kezelőorvosának el kell halasztania a kezelése elkezdését, ha fogászati vagy szájsebészeti beavatkozásból származó, be nem gyógyult seb van a szájában. Kezelőorvosa fogászati ellenőrzést javasolhat az XGEVA‑kezelés indítása előtt.
* A kezelés ideje alatt megfelelő szájápolást kell végeznie, és rendszeresen részt kell vennie fogászati ellenőrzésen. Ha műfogsort visel, győződjön meg annak megfelelő illeszkedéséről.
* Ha fogászati kezelés alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozásra készül (például foghúzásra), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezelésről, a fogorvosát pedig arról, hogy XGEVA‑kezelésben részesül.
* Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát és fogorvosát, ha bármilyen száj‑ vagy fogproblémát tapasztal (pl. meglazult fogak, fájdalom, duzzanat, illetve nem gyógyuló sebek vagy váladékozás), mivel ezek az állcsontelhalás jelei lehetnek.

Fokozott lehet az állcsontelhalás kockázata azoknál a betegeknél, akik kemoterápiát és/vagy sugárkezelést kapnak, szteroidokat vagy érújdonképződést gátló készítményeket szednek (ezeket a daganatos betegségek kezelésére használják), szájsebészeti beavatkozáson esnek át, nem vesznek részt rendszeres fogászati ellenőrzésen, ínybetegségük van vagy dohányoznak.

Szokatlan combcsonttörések

Az XGEVA‑kezelés alatt néhány embernél szokatlan törések alakultak ki a combcsontban. Keresse fel kezelőorvosát, ha új vagy szokatlan fájdalmat tapasztal csípőjében, lágyékában vagy combjában.

Az XGEVA-kezelés leállítását követő magas kalciumszint a vérben

Néhány óriássejtes csontdaganatos betegnél magas kalciumszint alakult ki a vérben hetekkel vagy hónapokkal a kezelés leállítása után. Kezelőorvosa ellenőrzi majd, hogy nincsenek-e a magas kalciumszintre utaló jelek vagy tünetek az XGEVA-kezelés leállítása után.

Gyermekek és serdülők

Az XGEVA alkalmazása 18 éves kor alatti gyermekeknél és serdülőknél nem javasolt, kivéve azokat az óriássejtes csontdaganatban szenvedő serdülőket, akiknek a csontozata befejezte a növekedést. Az XGEVA alkalmazását nem vizsgálták olyan gyermekeknél és serdülőknél, akiknek egyéb daganatos megbetegedése a csontra is átterjedt.

Egyéb gyógyszerek és az XGEVA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ebbe beletartoznak a vény nélkül kapható készítmények is. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha a következőkkel kezelik:

* más denoszumab‑tartalmú gyógyszer,
* biszfoszfonát.

Az XGEVA‑t nem szabad együtt alkalmazni más denoszumab‑tartalmú gyógyszerrel vagy biszfoszfonátokkal.

Terhesség és szoptatás

Az XGEVA‑t nem vizsgálták terhes nőkön. Fontos beszámolnia kezelőorvosának arról, ha Ön terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy ha terhességet tervez. Az XGEVA alkalmazása nem javasolt terhesség alatt. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az XGEVA‑kezelés alatt, és az XGEVA‑kezelés leállítását követően, legalább 5 hónapon keresztül.

Ha az XGEVA‑kezelés ideje alatt, vagy az XGEVA‑kezelés leállítását követő 5 hónapon belül teherbe esik, kérjük, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Nem ismert, hogy az XGEVA kiválasztódik‑e az anyatejbe. Fontos megmondania kezelőorvosának, ha Ön szoptat, vagy ezt tervezi. Kezelőorvosa ezután segít majd Önnek annak eldöntésében, hogy a szoptatást vagy az XGEVA alkalmazását kell‑e abbahagyni, figyelembe véve a szoptatás gyermekre, valamint a kezelés anyára gyakorolt kedvező hatását.

Ha az XGEVA‑kezelés ideje alatt szoptat, kérjük, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az XGEVA nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az XGEVA szorbitot tartalmaz

Ez a gyógyszer 37 mg szorbitot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

Az XGEVA nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 120 mg‑os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Az XGEVA előretöltött fecskendő fenilalanint tartalmaz

Ez a gyógyszer 6,1 mg fenilalanint tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

Ártalmas lehet, ha Ön a fenilketonuriának (PKU) nevezett ritka genetikai rendellenességben szenved, amely során a fenilalanin felhalmozódik, mert a szervezet nem tudja megfelelően eltávolítani.

3. Hogyan kell alkalmazni az XGEVA‑t?

Az XGEVA injekciós beadásának módjával kapcsolatos utasításokat a jelen betegtájékoztató végén lévő részben olvassa el.

Az XGEVA ajánlott adagja 120 mg, 4 hetente egyszer, a bőr alá beadva (szubkután injekcióban). Az XGEVA előretöltött fecskendő tartalma a combba vagy hasba (kivéve a köldök 5 cm-es (2 hüvelykes) környezetét) adható be. Az XGEVA előretöltött fecskendőből az első önálló beadást egészségügyi szakembernek kell felügyelnie. Amennyiben más adja be Önnek az injekciót, az XGEVA a combba, a hasba vagy a felkar külső részén adható be. Önt vagy gondozóját egészségügyi szakembernek kell betanítania az injekciózási technikákra. Amennyiben Önt óriássejtes csontdaganat miatt kezelik, további adagokat fog kapni az első injekció után 1, illetve 2 héttel.

A készítményt nem szabad felrázni.

Kalcium‑ és D‑vitamin‑pótló készítményeket is szednie kell, amíg XGEVA‑val kezelik, kivéve, ha magas a kalciumszint a vérében. Kezelőorvosa ezt megbeszéli Önnel.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát,** ha a következő tünetek bármelyike jelentkezik Önnél az XGEVA alkalmazása során (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

* izomgörcs, izomrángás, zsibbadás vagy bizsergés a kéz‑ vagy lábujjaiban, illetve a szája körül, és/vagy görcsroham, tudatzavar vagy eszméletvesztés. Mindezek azt jelezhetik, hogy az Ön vérében alacsony a kalciumszint. A vér alacsony kalciumszintje a szívritmus bizonyos megváltozásához, úgynevezett QT-megnyúláshoz is vezethet, ami az elektrokardiogramon (EKG) látható.

**Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát és fogorvosát,** ha a következő tünetek bármelyikét tapasztalja az XGEVA alkalmazása során vagy a kezelés leállítását követően (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

* tartós szájüregi és/vagy állcsonti fájdalom, és/vagy duzzanat vagy nem gyógyuló sebek a szájban vagy az állkapocsban, váladékozás, állcsonti zsibbadás vagy feszülés az állcsontban, vagy fog kilazulása az állcsont károsodásának (csontelhalás) tünetei lehetnek.

**Nagyon gyakori** (10 betegből több mint 1 beteget érinthet) mellékhatások:

* csont‑, ízületi‑ és/vagy izomfájdalom, ami néha súlyos is lehet,
* légszomj,
* hasmenés.

**Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások:

* alacsony foszfátszint a vérben (hipofoszfatémia),
* fogvesztés,
* túlzott verejtékezés,
* előrehaladott rosszindulatú daganatos betegek esetében: új rosszindulatú daganat kialakulása.

**Nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások:

* magas kalciumszint a vérben (hiperkalcémia) a kezelés leállítását követően, az óriássejtes csontdaganatos betegeknél,
* új vagy szokatlan fájdalom a csípőjében, a lágyékában vagy a combjában (ez egy esetleges combcsonttörés korai jele lehet),
* bőrkiütés, vagy a szájban sebek jelentkezhetnek (lichenoid gyógyszerkiütések).

**Ritka** (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások:

* allergiás reakciók (pl. sípoló légzés vagy nehézlégzés; az arc, az ajkak, a nyelv, a torok vagy más testrészek duzzanata; bőrkiütés, viszketés vagy csalánkiütés a bőrön). Ritka esetekben az allergiás reakciók súlyosak lehetnek.

**Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

* Tájékoztassa kezelőorvosát, ha fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az XGEVA‑t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Az előretöltött fecskendőt a hűtőszekrényből kivéve hagyhatja szobahőmérsékletre (legfeljebb 25 °C‑ra) melegedni a beadás előtt. Így az injekció beadása kevésbé lesz kellemetlen. Miután az előretöltött fecskendő hőmérséklete elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25 °C-t), azt ne tegye vissza a hűtőszekrénybe, és használja fel 30 napon belül.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az XGEVA?

* A készítmény hatóanyaga a denoszumab. 120 mg denoszumabot tartalmaz 1 ml‑ben (120 mg/ml) előretöltött fecskendőnként.
* Egyéb összetevők: tömény ecetsav, nátrium‑hidroxid, szorbit (E420), L‑fenilalanin, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz.

Milyen az XGEVA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az XGEVA egy oldatos injekció (injekció).

Az XGEVA tiszta, színtelen vagy halványsárga oldat. Nyomokban tartalmazhat áttetsző‑fehér, fehérjeszerű részecskéket.

A csomagolás egy, három vagy négy darab egyszer használatos, tűvédővel ellátott előretöltött fecskendőt tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Hollandia

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Hollandia

Gyártó

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Írország

Gyártó

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

|  |  |
| --- | --- |
| België/Belgique/Belgien  s.a. Amgen n.v.  Tel/Tél: +32 (0)2 7752711 | Lietuva  Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  Tel: +370 5 219 7474 |
| България  Амджен България ЕООД  Тел.: +359 (0)2 424 7440 | Luxembourg/Luxemburg  s.a. Amgen  Belgique/Belgien  Tel/Tél: +32 (0)2 7752711 |
| Česká republika  Amgen s.r.o.  Tel: +420 221 773 500 | Magyarország  Amgen Kft.  Tel.: +36 1 35 44 700 |
| Danmark  Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  Tlf: +45 39617500 | Malta  Amgen S.r.l.  Italy  Tel: +39 02 6241121 |
| Deutschland  Amgen GmbH  Tel.: +49 89 1490960 | Nederland  Amgen B.V.  Tel: +31 (0)76 5732500 |
| Eesti  Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  Tel: +372 586 09553 | Norge  Amgen AB  Tlf: +47 23308000 |
| Ελλάδα  Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά ΕΠΕ.  Τηλ: +30 210 3447000 | Österreich  Amgen GmbH  Tel: +43 (0)1 50 217 |
| España  Amgen S.A.  Tel: +34 93 600 18 60 | Polska  Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 581 3000 |
| France  Amgen S.A.S.  Tél: +33 (0)9 69 363 363 | Portugal  Amgen Biofarmacêutica, Lda.  Tel: +351 21 4220606 |
| Hrvatska  Amgen d.o.o.  Tel: + 385 (0)1 562 57 20 | România  Amgen România SRL  Tel: +4021 527 3000 |
| Ireland  Amgen Ireland Limited  Tel: +353 1 8527400 | Slovenija  AMGEN zdravila d.o.o.  Tel: +386 (0)1 585 1767 |
| Ísland  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | Slovenská republika  Amgen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 321 114 49 |
| Italia  Amgen S.r.l.  Tel: +39 02 6241121 | Suomi/Finland  Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland  Puh/Tel: +358 (0)9 54900500 |
| Kύπρος  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741 741 | Sverige  Amgen AB  Tel: +46 (0)8 6951100 |
| Latvija  Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  Tel: +371 257 25888 |  |

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

|  |
| --- |
| Használati útmutató |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Az automatikus tűvédővel ellátott előretöltött fecskendő megismerése | | |
| |  | | --- | |  | | Dugattyú  fej | | Tűvédő  kapcsok | | Fogantyú | | Fecskendő-  henger | | Tűvédő kupak  (benne a tű) | |  | |  | | --- | |  | | Dugattyúszár | | Dugattyú | | Címke | | Betekintőablak | |

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Fontos információk, amelyekről érdemes tudnia az XGEVA injekció beadása előtt | |
| Az XGEVA előretöltött fecskendő használata: | |
|  | Fontos, hogy ne próbálja meg önmagának beadni az injekciót, csak akkor, ha ezzel kapcsolatban már orvosa vagy egészségügyi szolgáltatója képzésben részesítette. |
|  | Az XGEVA-t injekció formájában adják be, közvetlenül a bőr alatti szövetbe (szubkután injekció). |
|  | **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, amennyiben a doboz sérült, vagy a védőzár károsodott. |
|  | **Ne** rázza fel az előretöltött fecskendőt. |
|  | **Ne** távolítsa el a tűvédő kupakot az előretöltött fecskendőről, amíg készen nem áll a beadásra. |
|  | **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha azt előzőleg valamilyen kemény felületre ejtették. Az előretöltött fecskendőnek valamely része akkor is törött lehet, ha a törés nem látszik. Használjon új előretöltött fecskendőt – ha az rendelkezésre áll –, és hívja orvosát vagy egészségügyi szolgáltatóját. |
|  | |
| **Fontos:** Az előretöltött fecskendő, valamint az éles és hegyes tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartály gyermekektől elzárva tartandó. | |

|  |  |
| --- | --- |
| 2. Előkészületek az XGEVA beadásához | |
| 2a | Fogja meg az előretöltött fecskendőt a hengernél, és vegye ki a tálcából. |
|  | |
|  | **Ne** a dugattyúszárnál, a fogantyúnál vagy a tűvédő kupaknál fogja meg. |
|  | **Ne** a tűvédő kapcsoknál fogja meg. |
|  | A többi, nem használt előretöltött fecskendőt tegye vissza a hűtőszekrénybe. |

|  |  |
| --- | --- |
| 2b | Várjon 30 percet, hogy az előretöltött fecskendő hőmérséklete elérje a szobahőmérsékletet. |
| VÁRJON 30 percet | |
|  | Hagyja az előretöltött fecskendőt természetes módon felmelegedni. |
|  | **Ne** melegítse forró vízben, mikrohullámú sütőben vagy közvetlen napfényen. |
|  | **Soha ne** rázza fel az előretöltött fecskendőt. |
|  | Az előretöltött fecskendő szobahőmérsékleten történő alkalmazása kényelmesebbé teszi az injekció beadását. |
|  | Amennyiben az előretöltött fecskendő hőmérséklete elérte a szobahőmérsékletet, azt ne tegye vissza a hűtőszekrénybe, és használja fel 30 napon belül. |

|  |  |
| --- | --- |
| 2c | Gyűjtse össze és helyezze az injekciózáshoz szükséges kellékeket tiszta, jól megvilágított felületre. |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | |  |  | Alkoholos törlőkendő | |  | Ragtapasz | | Éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartály | Vattapamacs vagy gézlap | |  |  | | |
|  | XGEVA előretöltött fecskendő (szobahőmérsékletű) |
|  | Éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartály |
|  | Alkoholos törlőkendő |
|  | Ragtapasz |
|  | Vattapamacs vagy gézlap |

|  |  |
| --- | --- |
| 3. Felkészülés az XGEVA beadására | |
| 3a | Vizsgálja meg a készítményt. |
| |  |  | | --- | --- | |  | Készítmény | |  | | |
|  | Az oldatnak tisztának, színtelennek vagy halványsárgának kell lennie. |
|  | Az oldat nyomokban tartalmazhat áttetsző‑fehér, fehérjeszerű részecskéket. |
|  | Az sem jelent gondot, ha levegőbuborékok láthatók az előretöltött fecskendőben. |
|  | **Ne** használja fel a készítményt, ha az zavaros vagy elszíneződött, vagy ha sok szemcsét vagy szemcsés idegen anyagot tartalmaz. |
|  | |
| **Fontos:** Ha a gyógyszer zavaros, elszíneződött, vagy ha sok szemcsét vagy szemcsés idegen anyagot tartalmaz, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy egészségügyi szolgáltatójával. | |

|  |  |
| --- | --- |
| 3b | Ellenőrizze a lejárati időt (EXP), és vizsgálja meg az előretöltött fecskendőt. |
| |  |  | | --- | --- | |  | Lejárati idő | |  | | |
|  | **Ne** használja fel, ha a lejárati időnél megadott időpont már elmúlt. |
|  | **Ne** használja fel az előretöltött fecskendőt, ha: |
| * a tűvédő kupak hiányzik vagy meglazult; | |
| * a fecskendőn repedések vagy törött részek vannak; | |
| * a fecskendő valamilyen kemény felületre esett. | |
|  | |
| **Fontos:** Minden ilyen esetben vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy egészségügyi szolgáltatójával. | |

|  |  |
| --- | --- |
| 3c | Az injekciót a következő helyek egyikére kell beadni. |
|  | |
|  | Az injekciót a combjába vagy a hasába (kivéve a köldök 5 cm-es (2 hüvelykes) környezetét) adja be. |
|  | Más személy a combjába, a hasába vagy a felkarjának külső részére adhatja be az injekciót. |
|  | Szappanos vízzel alaposan mosson kezet. |
|  | Tisztítsa meg az injekció beadási helyét alkoholos törlőkendővel. |
|  | Hagyja, hogy bőre magától megszáradjon. |
|  | **Ne** érintse meg ezt a területet az injekció beadása előtt. |
|  | |
| **Fontos:** Kerülje el azokat a területeket, ahol hegek, striák vannak, vagy ahol a bőr érzékeny, zúzódásos, piros vagy kemény. | |

|  |
| --- |
| 4. Az XGEVA beadása |
|  |
| **Fontos:** Csak akkor távolítsa el a tűvédő kupakot, amikor már azonnal (5 percen belül) be tudja adni az injekciót, mert egyébként a készítmény kiszáradhat. |

|  |  |
| --- | --- |
| 4a | Egyenesen húzza le a tűvédő kupakot, miközben az előretöltött fecskendőt a hengernél fogja. |
|  | |
|  | **Ne** tekerje vagy hajlítsa meg a tűvédő kupakot. |
|  | **Soha ne** rakja vissza a tűvédő kupakot. Az kárt tehet a tűben. |
|  | **Ne** hagyja, hogy bármi hozzáérjen a tűhöz a tűvédő kupak eltávolítását követően. |
|  | **Ne** rakja le sehová a kupak nélküli előretöltött fecskendőt a tűvédő kupak eltávolítását követően. |
|  | **Ne** próbálja kinyomni a levegőbuborékokat az előretöltött fecskendőből. Az nem jelent gondot, ha levegőbuborékok láthatók. |
|  | Egy-egy csepp készítmény megjelenése normális. |

|  |  |
| --- | --- |
| 4b | Csípje össze a bőrt az injekció beadási helye körül. |
| CSÍPJE ÖSSZE | |
|  | |
|  | Csípje össze a bőrt a hüvelyk- és mutatóujjával, hogy az kiemelkedjen az injekció beadásához. |
|  | Az összecsípett bőr lehetőség szerint körülbelül 5 cm (2 hüvelyk) széles legyen. |

|  |  |
| --- | --- |
| 4c | Szúrja be a tűt az összecsípett bőrbe. |
| BESZÚRÁS | |
|  | |
|  | Vagy egyenesen, vagy 45 fokos szögben szúrja be a tűt az összecsípett bőrbe. |
|  | **Ne** rakja az ujját a dugattyúszárra, miközben beszúrja a tűt, mert az készítményvesztéshez vezethet. |

|  |  |
| --- | --- |
| 4d | Lassan nyomja le a dugattyúfejet addig, amíg az teljesen a tűvédő kapcsok közé nem kerül. Ekkor „kattanást” érezhet vagy hallhat. |
| BEFECSKENDEZÉS | |
|  | |
|  | **Soha ne** húzza vissza a dugattyúszárat. |
|  | **Ne** távolítsa el a tűt, csak amikor az egész készítményt beadta. |

|  |  |
| --- | --- |
| 4e | Tartsa lenyomva a dugattyúfejet, és húzza ki a tűt a bőrből. |
| KIEMELÉS | |
|  | |
|  | Tartsa lenyomva a dugattyúfejet, és húzza ki a tűt a bőrből. |
|  | A tű eltávolítását követően engedje el a bőrt. |
|  | Lassan vegye le a hüvelykujját a dugattyúfejről. Ekkor az üres előretöltött fecskendő elindul felfelé, amíg a tűvédő az egész tűt el nem takarja. |
|  | **Ne** dörzsölje az injekció beadási helyét. |
|  | Vérzés esetén nyomjon egy vattacsomót vagy gézlapot az injekció beadási helyére. Szükség esetén tegyen rá ragtapaszt. |

|  |
| --- |
| 5. Befejező műveletek és az XGEVA ártalmatlanítása |
|  |
| **Fontos:** Soha ne rakja vissza a tűvédő kupakot. |

|  |  |
| --- | --- |
| 5a | Dobja ki a használt előretöltött fecskendőt és a tűvédő kupakot az éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartályba. |
|  | |
|  | A gyógyszereket a helyi előírásoknak megfelelően kell ártalmatlanítani. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét. |
|  | |
| **Ne** hasznosítsa újra, illetve ne dobja háztartási hulladékba az előretöltött fecskendőt. | |
|  | **Ne** használja fel újra az előretöltött fecskendőt. |