

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xbryk 120 mg oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

A denoszumab emlős- (kínaihőrcsög-ovarium) sejtvonalban, rekombináns DNS-technológiával előállított, humán monoklonális IgG2-antitest.

Ismert hatású segédanyag:

74,8 mg szorbitot (E420) tartalmaz 1,7 milliliterenként az oldat.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta, színtelen vagy halványsárga oldat, amelynek pH-ja 4,9 és 5,5 között van, az ozmolalitása pedig 266–326 mOsmol/kg, és amely nyomokban áttetsző–fehér, fehérjeszerű részecskéket tartalmazhat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Csontrendszeret érintő események (patológias 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 Xbryk-et 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 Xbryk-kel kezelt betegek részére át kell adni a betegtájékoztatót és a betegmlékeztető kártyát.

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

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

Óriássejtes csontdaganat

Az Xbryk ajánlott dózisa 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 dózisokkal kell kiegészíteni.

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

Rendszeres időközönként felül kell vizsgálni, hogy az óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegek számára előnyös-e az Xbryk további alkalmazása. Azoknál a betegeknél, ahol az Xbryk-kezelés kontrollálta a betegséget, a kezelés megszakításának vagy felfüggesztésének hatását nem vizsgálták, de korlátozott számú adatok arra utalnak, hogy az Xbryk-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 denosumab 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 Xbryk 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 Xbryk 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 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 szájszészeti 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 a denosumab-kezelés elkezdése előtt korrigálni kell. Hypocalcaemia a denosumab-kezelés alatt bármikor előfordulhat. A kalciumszint ellenőrzése szükséges (i) a denosumab-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 indokoltá teszi.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy hypocalcaemiára utaló tünetek észlelésekor tájékoztassák kezelőorvosukat. Ha a denosumab 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 osteonecrosis (ONJ)

Gyakran számoltak be ONJ-ről olyan betegeknél, akik denosumabot 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 denosumab-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 dózisa;
- daganatos betegség, kísérőbetegségek (például vérszegénység, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás;
- egyidejű kezelések: kortikoszteroidok, kemoterápia, angiogenezis-gátlók, a fej-nyaki régió sugárkezelése;
- nem megfelelő szájaápolás, fogágybetegség, nem megfelelően illeszkedő műfogsor, fogászati betegség a kórtörténetben, invazív fogászati beavatkozások (például foghúzás).

Minden beteg figyelmét fel kell hívni a helyes szájaápolás és rendszeres fogászati ellenőrzés fontosságára, illetve arra, hogy kezelőorvosukat haladéktalanul tájékoztassák, amennyiben bármilyen fogászati vagy szájúregi 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 a denoszumab 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 szájszész szakorvos szoros együttműködésével kell kialakítani. Az állapot rendeződéséig és ahol lehetséges, a rizikófaktorok lecsökkentésének idejéig, meg kell fontolni a denoszumab-kezelés átmeneti felfüggesztését.

A külső hallójárat osteonecrosis

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 a denoszumab-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 a denoszumabbal 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).

A denoszumab 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

A denoszumabbal kezelt betegeket nem szabad egyidejűleg más, denoszumabot tartalmazó gyógyszerrel kezelni (osteoporosis-indikációban).

A denoszumabbal 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 a denoszumabbal kezelt óriássejtes csontdaganatos betegeknél növekedne a malignus elfajulás kockázata.

Segédanyagokra vonatkozó figyelmeztetések

Ez a gyógyszer 74,8 mg szorbitot tartalmaz injekciós üvegenként. 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 dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A klinikai vizsgálatokban a denoszumabot 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 alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukcióra kifejtett toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Az Xbryk alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy az Xbryk-kezelés alatt és az azt követő legalább 5 hónap során ne essenek teherbe. Az Xbryk 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 újszülött/csecsemő vonatkozásában 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 Xbryk alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg/halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nincsenek adatok a denoszumabnak az emberi termékenységre kifejtett hatásáról. Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a termékenységgel kapcsolatban (lásd 5.3 pont).

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A denoszumab átfogó biztonságossági profilja minden jóváhagyott indikációban egyező.

Nagyon gyakran jelentettek hypocalcaemiát a denoszumab 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. A denoszumabban 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 denoszumabot 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 ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), 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 daganat ¹
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Ritka	Gyógyszer-túlérzékenység ¹
	Ritka	Anaphylaxiás reakció ¹
	Nagyon gyakori	Hypocalcaemia ^{1, 2}
	Gyakori	Hypophosphataemia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	A kezelés befejezését követő hypercalcaemia óriássejtes csontdaganatos betegeknél ³
	Nagyon gyakori	Nehézlégzés
	Nagyon gyakori	Hasmenés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Foghúzás
	Gyakori	Hyperhidrosis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Lichenoid gyógyszerkiütések ¹
	Gyakori	Csont- és izomrendszeri fájdalom ¹
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Állcsont-osteonecrosis ¹
	Gyakori	Atípusos femur-törés ¹
	Nem gyakori	A külső hallójárat osteonecrosis ^{3,4}
	Nem ismert	

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 denosumabbal 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. A denosumabbal kezelt betegek 16,9%-ánál és a zoledronsavval kezelt betegek 12,4%-ánál számoltak be hypocalcaemiáról. A szérumkalciumszint 3-as fokozatú csökkenését a denosumabbal kezelt betegek 1,4%-ánál és a zoledronsavval kezelt betegek 0,6%-ánál észlelték. A szérumkalciumszint 4-es fokozatú csökkenését a denosumabbal 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 a denosumabbal kezelt betegek 9,6%-ánál és a zoledronsavval kezelt betegek 5,0%-ánál számoltak be hypocalcaemiáról.

A szérumkalciumszint 3-as fokozatú csökkenését a denosumabbal kezelt betegek 2,5%-ánál és a zoledronsavval kezelt betegek 1,2%-ánál tapasztalták. A szérumkalciumszint 4-es fokozatú csökkenését a denosumabbal kezelt betegek 0,6%-ánál és a zoledronsavval kezelt betegek 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-intervallum 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; a denosumab-kezelés befejezése után is előfordult ONJ, az esetek többségében az utolsó dózis 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 denosumabbal kezelt betegeknél nagyobb arányban figyelték meg az ONJ-t a csontrendszeret 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 a denosumabbal 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 a denosumabbal 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 a denosumabbal kezelt betegek 1,8%-ánál (medián expozíció 12,0 hónap; tartomány: 0,1 – 40,5) és a zoledronsavval kezelt betegek 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 prosztatacarcinomás betegeken végzett vizsgálatoknak része volt egy denosumab kiterjesztett kezelési szakasz (medián teljes expozíció 14,9 hónap; tartomány: 0,1 – 67,2). A kiterjesztett kezelési szakaszban az emlő- vagy prosztatacarcinomás 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 denosumabbal vagy zoledronsavval kezelt 2877 daganatos betegen végzett, nem randomizált, retrospektív, megfigyeléses vizsgálat azt mutatta, hogy az orvosilag igazolt ONJ ötéves incidenciaraánya 5,7% volt (95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 4,4, 7,3; 20 hónapos medián utánkövetési idő mellett [tartomány: 0,2 - 60]) egy denosumabot 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 incidenciaraánya a zoledronsavról denosumabra 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 a denoszumab 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 hosszú távú, 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 denoszumabot kapó betegeknél.

A combcsont atípusos törései

A teljes klinikai vizsgálati programban a denoszumabbal 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 denoszumabbal 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 a denoszumab-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 denoszumab-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 utánkötetési vizsgálatban ennek előfordulása 11,8% (6/51) volt a denosumabbal kezelt betegeknel.

Lichenoid gyógyszerkiütések

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

Gyermekek és serdülők

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

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során gyermekgyógyászati betegeknel 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 betegeknel végeztek, kalciumpótlás hiányában nagyobb volt a hypocalcaemia kialakulásának kockázata. A denosumab-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, denosumabot kapó betegeknel 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](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolásra vonatkozóan nincs a klinikai vizsgálatokból származó tapasztalat. A denosumabot 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

Az Xbryk egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

A RANKL transzmembrán (sejtmembránhoz kötött) vagy szolúbilis protein formában létezik. A RANKL nélkülözhetetlen az osteoclastok – a csontreszorpcióért egyedül felelős sejtípus – 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.

Farmakodinámiai hatások

Előrehaladott, csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegeken végzett, II. fázisú klinikai vizsgálatokban a denoszumab 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 a denoszumab-kezelés 49 hetén át fennmaradt (120 mg 4 hetenként).

Immunogenitás

A denoszumab-kezelés során denoszumab-ellenes antitestek alakulhatnak ki. Nem figyeltek meg nyilvánvaló összefüggést az antitestek kialakulása és a farmakokinetika, a klinikai válasz vagy a nemkívánatos esemény között.

Klinikai hatásosság és biztonságosság szolid tumorok csontáttéteiben szenvedő betegeknél

A 4 hetenként, 120 mg dózisban sc. adott denoszumab 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 csontrendszeret érintő események (SRE) bekövetkezését értékelték. A denoszumab zoledronsavval szembeni superioritását igazoló vizsgálatokban a betegeknél nyílt elrendezésben denoszumab-kezelést ajánlottak fel egy előre meghatározott, 2 éves kiterjesztett kezelési fázisban. A SRE-t (csontrendszeret érintő események) a következők bármelyikeként definiálták: patológiás csonttörés (vertebrális vagy nem vertebrális), a csont sugárkezelése (beleértve az izotópok alkalmazását is), csontműtét vagy gerincvelő-kompresszió.

A denoszumab mérsékelte az SRE, továbbá az ismétlődő (első és azt követő) SRE-k kialakulásának kockázatát szolid tumorok csontáttéteiben szenvedő betegeknél (lásd 2. táblázat).

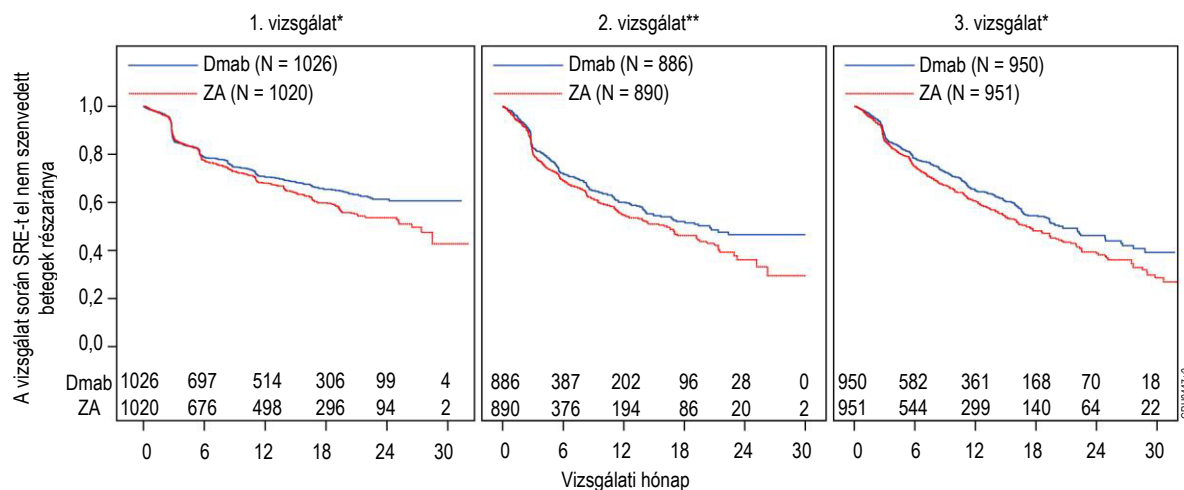
2. táblázat – Előrehaladott, csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegek kezelésének hatékonysága

	1. vizsgálat: emlőcarcinoma		2. vizsgálat: egyéb szolid tumorok** vagy myeloma multiplex		3. vizsgálat: prostatacarcinom a		Előrehaladott daganatos betegségben elért eredmények összegezve	
	denoszuma b	zoledron sav	deno- szuma b	zoledron sav	deno- szumab	zoledron sav	deno- szuima b	zoledron sav
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-inferioritá s / 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
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
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	
Szuperioritá s 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	
Szuperioritá s 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 házard; 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 szövődeményeket veszi számításba.

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

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



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 denoszumab 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 a denoszumab és a zoledronsav esetében, előrehaladott, csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegeknél: emlőcarcinomás betegek (relatív házard 0,95, 95%-os CI [0,81; 1,11]), prosztatacarcinomás betegek (relatív házard 1,03, 95%-os CI [0,91; 1,17]) és egyéb szolid tumoros vagy myeloma multiplexes betegek (relatív házard 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 denoszumabbal (relatív házard 0,79, [95%-os CI] [0,65; 0,95]; n = 702), valamint myeloma multiplex esetében zoledronsavval (relatív házard 2,26, [95%-os CI] [1,13; 4,50]; n = 180), míg a többi tumortípusban mind denoszumab, mind zoledronsav alkalmazásakor hasonló volt (relatív házard 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 a denoszumab, illetve a zoledronsav alkalmazásakor (relatív házard 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 súlyosabb 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 súlyosabb fájdalompontszám) – a kezelés előtt fájdalommentes vagy csupán enyhe fájdalmat tapasztaló betegek esetében – eltelt idő mediánértéke nagyobb volt a

denoszumab, mint a zoledronsav alkalmazásakor (denoszumab: 198 nap, zoledronsav: 143 nap, $p = 0,0002$).

Klinikai hatásosság myeloma multiplexben szenvedő betegeknél

A denoszumab hatásosságát egy nemzetközi, randomizált (1:1), kettős vak, aktívkontrollos klinikai vizsgálatban tanulmányozták a denoszumabot zoledronsavval összehasonlítva, újonnan diagnosztizált, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél (4. vizsgálat).

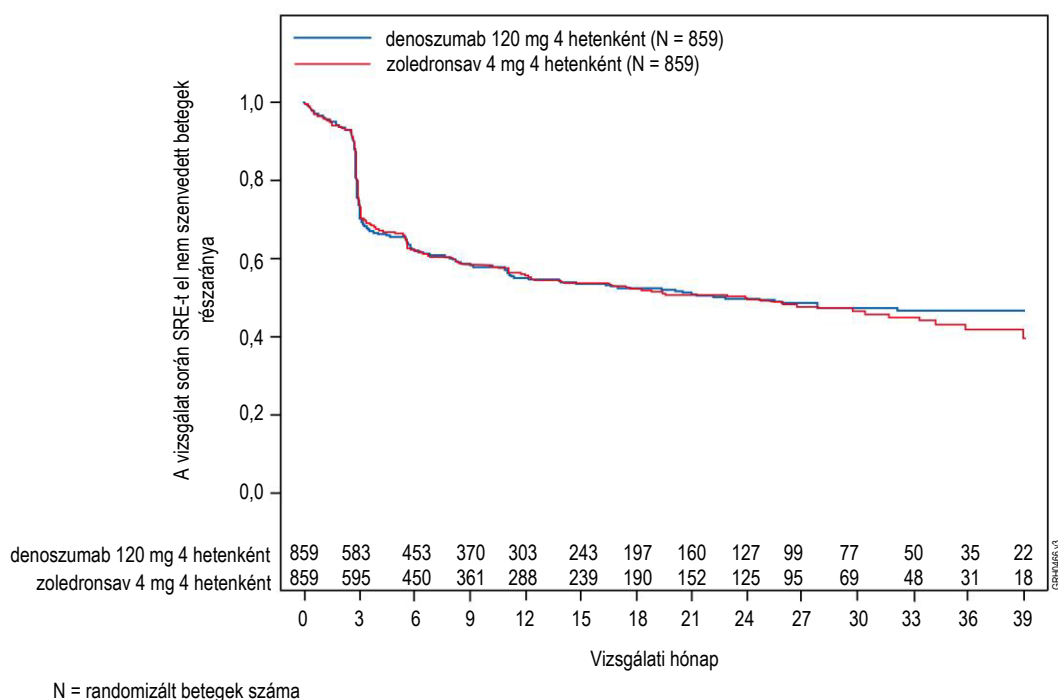
Ebben a vizsgálatban 1718, olyan myeloma multiplexes beteget randomizáltak négyhetenkénti 120 mg subcutan denoszumabra vagy négyhetenkénti 4 mg (a károsodott veseműködésnek megfelelően korrigált) intravénás (iv.) zoledronsavra, akiknek legalább egy csontléziójuk volt. A vizsgálat elsődleges végpontja a non-inferioritás kimutatása volt az első csontrendszeri érintő eseményig (SRE) eltelt idő tekintetében, a zoledronsavval összehasonlítva. A másodlagos végpontok a superioritás 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 (vertebrális vagy nem vertebrális), a csont sugárkezelése (beleértve az izotópok alkalmazását is), csontműtét vagy gerincvelő-kompresszió.

Mindkét vizsgálati karon a betegek 54,5%-ánál szándékoztak autológ perifériás vér-összejt- (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 a denoszumab 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



3. táblázat – A denoszumab hatásossága a zoledronsavval összehasonlítva, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegeknél

	Denoszumab (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

A denoszumab 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 utánpótlást biztosított azon betegek számára, akik a 6-os vizsgálatot befejezték. A betegek 120 mg subcutan denoszumabot kaptak 4 hetenként, a 8. és a 15. napon 120 mg-os telítő dózist alkalmazva. A denoszumab alkalmazását abbahagyó betegek legalább 60 hónapig részt vettek a biztonsági utánpótlási fázisban. A denoszumabbal való ismételt kezelés a biztonsági utánpótlás során engedélyezett volt azoknál a betegeknél, akik kezdetben reagáltak a denoszumab-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 a denoszumab-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 hemipelvectomy); 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 denosumab 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 a denosumabbal 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%) került 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 denosumab-kezelést és mindegyiküket 5 éven keresztül utánkövették. Az elsődleges cél a denosumab 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 és serdülők esetén eltekint a denosumab tartalmú referenciakészítmény csontrendszeret 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 a denosumabot 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 műtetre 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 keresztül eliminációja nem valószínű. Metabolizmusa és eliminációja várhatóan az immunglobulinok kiürülési útvonalaival 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 dózisokat 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/nonlinearitás

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 a dózissal. 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. A denoszumab dózisának 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. A denoszumab 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 dózist kaptak 4 hetenként, a 8. és 15. napon telítő dózist alkalmazva, a denoszumab farmakokinetikája hasonló volt az óriássejtes csontdaganatban szenvedő felnőtt betegekénél megfigyeltékhez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Mivel a denoszumab állatoknál érvényesülő biológiai aktivitása nem-emberi főemlősökre specifikus, farmakodinámiás tulajdonságainak rágszálómodelleken 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, prosztaták 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 prosztatá- 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 dózisok 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 nőtények termékenységet, 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 észlelnél 12-szer nagyobb szisztémás expozíciónál megnövekedett a halvaszületés és a születést követő halálozás; rendellenes csontfejlődés volt tapasztalható, amely a csontok erősségének csökkenésében, csökkent vérvérvetésben 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 csontszöveti képpel párosult.

Géntechnológiai beavatkozás eredményeként huRANKL-t expresszálo („knock in”) hím egerekben a corticalis rétegen áthatoló csonttörés előidézése után a denosumab 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-szeresének, illetve 15-szörösének megfelelő (10, illetve 50 mg/ttkg) dózisú denosumabbal kezelt, serdülő főemlősökben rendellenes volt a csontok növekedési zónája. Ennélfogva, gyermekeknél a csontok növekedési zónáinak záródása előtt végzett denosumab-kezelés károsíthatja a csontok fejlődését, és meggátolhatja a fogak áttörését.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Hisztidin
Hisztidin-hidroklorid-monohidrát
Szorbit (E420)
Poliszorbát 20
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Ha kivették a hűtőszekrényből, az Xbryk egy alkalommal legfeljebb 25 °C-on legfeljebb 60 napig tárolható az eredeti lejárati időt nem túllépve. Ha ez alatt a legfeljebb 60 napos időszak alatt nem használják fel, az Xbryk 28 napra visszahelyezhető a hűtőszekrénybe későbbi felhasználás céljából.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1,7 milliliter oldat (klórbutil gumi) dugóval, (alumínium) zárral és lepattintható kupakkal ellátott, (I-es típusú üvegből készült) egyszer használatos injekciós üvegben.

Egy vagy három injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

- Alkalmazás előtt vizuálisan ellenőrizni kell az Xbryk oldatot. Az oldat nyomokban tartalmazhat áttetsző–fehér, fehérjeszerű részecskéket. Az oldatot nem szabad beadni, ha az zavaros vagy elszíneződött.
- Nem szabad felrázni.
- Az injekció beadásának helyén jelentkező tünetek (diszkomfort) 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 ismételtén átszúrni.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1889/001
EU/1/24/1889/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2025. február 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓIJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, 21987
Koreai Köztársaság

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Hollandia

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **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. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái 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 kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra 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

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xbryk 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

Hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, 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

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, MELÝ 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**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1889/001 1 db egyszer használatos injekciós üveg

EU/1/24/1889/002 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**

Xbryk

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)

Xbryk 120 mg injekció
denoszumab
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

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Xbryk 120 mg oldatos injekció denoszumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

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

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- 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.
- 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.
- Kezelőorvosa átad Önnek egy emlékeztető kártyát. Ez fontos biztonsági információkat tartalmaz, melyekkel tisztában kell lennie az Xbryk-kezelés előtt és alatt.

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

Az Xbryk-et 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 Xbryk-et 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 Xbryk alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Xbryk-et

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

Az Önt kezelő egészségügyi szakember nem fogja beadni Önnek az Xbryk-et, ha túl alacsony a vérében a kalciumszint és azt nem kezelik.

Az Önt kezelő egészségügyi szakember nem fogja beadni Önnek az Xbryk-et, ha fogászati vagy szájszészeti beavatkozásból származó, be nem gyógyult sebe van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Xbryk alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Kalcium- és D-vitamin-pótlás

Kalcium- és D-vitamin-pótló készítményeket kell szednie, amíg Xbryk-kel kezelik, kivéve, ha magas a vérének a kalciumszintje. Kezelőorvosa megbeszéli ezt Önnel. Ha a kalciumszint alacsony a vérben, kezelőorvosa úgy határozhat, hogy kalciumpótló készítményeket ad, mielőtt Ön elkezdene az Xbryk-kezelést.

Alacsony kalciumszint a vérben

Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha Önnél az Xbryk 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 vérben.

Vesekárosodás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha súlyos veseproblémái vagy veseelégtelensége van, vagy valaha volt, vagy ha művesekezésre (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 Xbryk-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 szájszészeti beavatkozásból származó, be nem gyógyult seb van a szájában. Kezelőorvosa fogászati ellenőrzést javasolhat az Xbryk-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 szájszészeti beavatkozásra készül (például foghúzásra), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezeléssel, a fogorvosát pedig arról, hogy Xbryk-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 érzéketlenítőket szednek (ezeket a daganatos betegségek kezelésére használják), szájszészeti beavatkozáson esnek át, nem vesznek részt rendszeres fogászati ellenőrzésen, ínybetegségük van vagy dohányoznak.

Szokatlan combcsonttörések

A denoszumab-kezelés alatt néhány embernél szokatlan törések alakultak ki a combcsontban. Keresse fel kezelőorvosát, ha új vagy szokatlan fájdalmat tapasztal csípőjében, lágyékában vagy combjában.

Az Xbryk-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 Xbryk-kezelés leállítása után.

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és az Xbryk

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 Xbryk-et nem szabad együtt alkalmazni más denoszumab-tartalmú gyógyszerrel vagy biszfoszfonátokkal.

Terhesség és szoptatás

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

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

Nem ismert, hogy a denoszumab 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 Xbryk alkalmazását kell-e abbahagyni, figyelembe véve a szoptatás gyermekre, valamint a Xbryk anyára gyakorolt kedvező hatását.

Ha az Xbryk-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 Xbryk nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Xbryk szorbitot (E420) tartalmaz

Ez a gyógyszer 74,8 mg szorbitot (E420) tartalmaz injekciós üvegenként.

Az Xbryk nátriumot tartalmaz

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

3. Hogyan kell alkalmazni az Xbryk-et?

Az Xbryk-et egészségügyi szakember felügyelete alatt kell beadni.

Az Xbryk ajánlott adagja 120 mg, 4 hetente egyszer, a bőr alá beadva (szubkután injekcióban). Az Xbryk 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 Xbryk-kel 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 Xbryk 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-szakasz-megnyúláshoz is vezethet, ami az elektrokardiogramon (EKG) látható.

Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát és fogorvosát, ha a következő tünetek bármelyikét tapasztalja az Xbryk 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, váladekozás, állcsonti zsibbadás vagy feszülés az állcsontban, vagy fog kilazulása az állcsont károsodásának (csontelhalás) tünetei lehetnek.

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

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

Gyakori mellékhatás (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Nem gyakori mellékhatás (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- 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),
- bőrkíütés, vagy a szájban sebek jelentkezhetnek (lichenoid gyógyszerkiütések).

Ritka mellékhatás (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- 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](#) 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 Xbryk-et 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 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.

Ha az injekciós üveg egyszer szobahőmérsékletre melegedett (legfeljebb 25 °C), szobahőmérsékleten legfeljebb 60 napig tárolható, de az eredeti lejárati dátumot nem szabad túllépni. Ha ez alatt a legfeljebb 60 napos időszak alatt nem használják fel, az Xbryk 28 napra visszahelyezhető a hűtőszekrénybe későbbi felhasználás céljából. A címkén feltüntetett lejárati idő után ne használja a fecskendőt.

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 Xbryk?

- A készítmény hatóanyaga a denoszumab. 120 mg denoszumabot tartalmaz 1,7 ml-ben (70 mg/ml) injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szorbit (E420), poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz

Milyen az Xbryk külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Xbryk egy oldatos injekció (injekció).

Az Xbryk tiszta, színtelen vagy halványsárga oldat. Nyomokban tartalmazhat áttetsző-fehér részecskéket.

A csomagolás egy vagy három darab egyszer használatos injekciós üveget tartalmaz.
Nem feltétlenül mindegyik készereles kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Hollandia

A beteg tájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

- Alkalmazás előtt szemmel ellenőrizni kell az Xbryk oldatot. Az oldat nyomokban tartalmazhat áttetsző-fehér, fehérjeszerű részecskéket. Az oldatot nem szabad beadni, ha az zavaros vagy elszíneződött.
- 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 hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.