

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xbryk 120 mg šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 120 mg denosumaba (*denosumab*) aptuveni 1,7 ml šķīduma (70 mg/ml).

Denosumabs ir cilvēku monoklonāla IgG2 antivielu, ko iegūst zīdītāju šūnu kultūrā (Ķīnas kāmjū olnīcu šūnas) ar rekombinantās DNS tehnoloģiju

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katri 1,7 ml šķīduma satur 74,8 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķīdums ar pH diapazonā no 4,9 līdz 5,5 un osmolalitāti 266–326 mOsmol/kg, kas var saturēt caurspīdīgu vai baltu olbaltumvielām līdzīgu daļiņu zīmes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ar skeletu saistītu notikumu (patoloģisku lūzumu, kaulu apstarošanas, muguras smadzeņu kompresijas vai kaulu operāciju) novēršanai pieaugušajiem ar progresējošu ļaundabīgu audzēju, kas skar kaulu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pieaugušo un nobrieduša skeleta pusaudžu ar milzu šūnu kaulu audzēju, kas ir nerezecējams vai kur iespējama ķirurģiskas rezekcijas izraisīta smaga slimība, ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Xbryk jāievada veselības aprūpes speciālista uzraudzībā.

Devas

Visiem pacientiem katru dienu nepieciešams uzņemt papildus vismaz 500 mg kalcija un 400 SV D vitamīna, ja vien nav hiperkalciēmijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar Xbryk ārstētiem pacientiem jāizsniedz zāļu lietošanas instrukcija un pacienta atgādinājuma kartīte.

Ar skeletu saistītu notikumu profilakse pieaugušajiem ar progresējošu ļaundabīgu audzēju, kas skar kaulu

Ieteicamā deva ir 120 mg vienreizējas subkutānas injekcijas veidā ik pēc 4 nedēļām, ko ievada augšstilbā, vēdera priekšējā sienā vai augšdelma sānu virsmā.

Milzu šūnu kaulu audzējs

Ieteicamā Xbryk deva ir 120 mg vienreizējas subkutānas injekcijas veidā ik pēc 4 nedēļām, ko ievada augšstilbā, vēderā vai augšdelmā ar papildu 120 mg devām ārstēšanas pirmā mēneša 8. un 15. dienā.

II fāzes pētījumā pacienti, kam veica pilnīgu milzu šūnu kaulu audzēja rezekciju, pēc ķirurģiskas operācijas atbilstoši pētījuma protokolam saņēma papildu 6 mēnešus ilgu ārstēšanu.

Pacienti ar milzu šūnu kaulu audzēju regulāri jānovēro, lai noteiktu, vai viņi turpina gūt labumu no ārstēšanas. Pacientiem, kam slimību kontrolē ar Xbryk, ārstēšanas pārtraukšanas vai izbeigšanas efekts nav novērtēts, tomēr ierobežotie dati par šiem pacientiem neliecina par atsitiena efektu pēc terapijas izbeigšanas.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktā ieteikumus par kalcija uzraudzību; 4.8. un 5.2. apakšpunktus).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti pētījumi par denosumaba lietošanas drošumu un efektivitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Xbryk drošums un efektivitāte nav noteikta pediatriskiem pacientiem (< 18 gadiem), ja vien tie nav nobrieduša skeleta pusaudži (12-17 gadu vecumā) ar milzu šūnu kaulu audzēju.

Xbryk neiesaka pediatriskiem pacientiem (< 18 gadiem), ja vien tie nav nobrieduša skeleta pusaudži (12-17 gadu vecumā) ar milzu šūnu kaulu audzēju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nobrieduša skeleta pusaudžu ar milzu šūnu kaulu audzēju, kas ir nerezecējams vai kur iespējama ķirurģiskas rezekcijas izraisīta smaga slimība, ārstēšana: devas ir tādas pašas kā pieaugušajiem.

Pētījumos ar dzīvniekiem RANK/RANK liganda (RANKL) inhibīcija tika saistīta ar kaulu augšanas kavēšanu un zobu šķīšanās iztrūkumu, un šīs izmaiņas pēc RANKL inhibīcijas izbeigšanas bija daļēji atgriezeniskas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai.

Lietošanas, rīkošanās un likvidēšanas instrukcijas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smaga, neārstēta hipokalciēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nesadzijušas brūces pēc zobu vai mutes dobuma ķirurģiskas operācijas.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē ievadīto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Papildu kalcijs un D vitamīns

Visiem pacientiem nepieciešams uzņemt papildu kalciju un D vitamīnu, ja vien nav hiperkalciēmijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipokalciēmija

Pirms terapijas ar denosumabu uzsākšanas jākorrigē iepriekš esoša hipokalciēmija. Hipokalciēmija var rasties jebkurā terapijas ar denosumabu posmā. Kalcija līmeņa kontrole jāveic (i) pirms sākotnējās denosumaba devas, (ii) divu nedēļu laikā pēc sākuma devas, (iii) ja rodas aizdomas par hipokalciēmijas simptomiem pacientiem (simptomus skatīt 4.8. apakšpunktā). Kalcija līmeņa papildu uzraudzība jāapsver terapijas laikā pacientiem ar hipokalciēmijas riska faktoriem, vai, ja nav norādīts citādi, pamatojoties uz pacienta klīnisko stāvokli.

Pacienti jāiedrošina ziņot par uz hipokalciēmiju norādošiem simptomiem. Ja hipokalciēmija rodas denosumaba lietošanas laikā, var būt nepieciešama papildu kalcija uzņemšana un papildu uzraudzība.

Pēc reģistrācijas periodā ziņots par smagu simptomātisku hipokalciēmiju (tostarp ar letāliem gadījumiem; skatīt 4.8. apakšpunktu); lielākā daļa gadījumu rodas pirmajās nedēļās pēc terapijas uzsākšanas, bet var rasties vēlāk.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, ir augstāks hipokalciēmijas attīstības risks. Hipokalciēmijas un pavadošā paratireoīdā hormona koncentrācijas palielināšanās risks paaugstinās līdz ar nieru darbības traucējumu pakāpes paaugstināšanos. Šiem pacientiem ir īpaši svarīga regulāra kalcija kontrole.

Žokļa osteonekroze (ŽON)

Bieži tika ziņots par ŽON pacientiem, kas lietoja denosumabu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar nesadzijušiem vaļējiem mīksto audu bojājumiem mutes dobumā ārstēšanas sākums/jauns ārstēšanas kurss jāatliek. Pirms ārstēšanās ar denosumabu vēlams veikt zobu pārbaudi un profilaktiskus stomatoloģiskos pasākumus, kā arī individuālu ieguvuma-riska izvērtējumu.

Izvērtējot pacienta ŽON attīstības risku, jāapsver šādi riska faktori:

- kaulu rezorbciju nomācošu zāļu iedarbības stiprums (stipras iedarbības savienojumiem augstāks risks), ievadīšanas veids (parenterālai ievadīšanai augstāks risks) un kaulu rezorbcijas terapijas kumulatīvā deva;
- vēzis, blakusslimības (piemēram, anēmija, koagulopātijas, infekcija), smēķēšana;
- terapijā vienlaicīgi lietoti: kortikosteroīdi, ķīmijterapija, angioģenēzes inhibitori, staru terapija galvai un kaklam;
- slikta mutes dobuma higiēna, periodontālā slimība, slikti pieguļošas protēzes, stomatoloģiska slimība dzīves laikā, invazīvas zobārstniecības procedūras (piemēram, zobu ekstrakcijas).

Visi pacienti ir jāmudina uzturēt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāru zobu apskati un nekavējoties ziņot par visiem mutes dobuma simptomiem, tādiem kā zobu kustēšanās, sāpes vai pietūkums, vai nedzīstošas čūlas vai izdalījumiem ārstēšanas ar denosumabu laikā. Ārstēšanas laikā

invazīvas zobārstniecības procedūras jāveic tikai pēc rūpīgas apsvēšanas un tuvojoties denosumaba ievadīšanas laikam, no tām jāizvairās.

Ārstēšanas plāns pacientiem, kam attīstās ŽON, jānosaka ciešā sadarbībā ar ārstējošo ārstu un zobārstu vai mutes dobuma ķirurgu ar pieredzi ŽON. Jāapsver īslaicīga ārstēšanas ar denosumabu pārtraukšana, līdz stāvoklis uzlabojas un, kur iespējams, mazinās veicinošie riska faktori.

Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze

Lietojot denosumabu, ziņots par ārējā dzirdes kanāla osteonekrozi. Ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes iespējamie riska faktori ietver steroīdu lietošanu un ķīmijterapiju, un/vai vietējus riska faktoros, tādus kā infekciju vai traumu. Ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes iespējamība jāapsver pacientiem, kas saņem denosumabu, kuriem ir ausu simptomi, ieskaitot hroniskas ausu infekcijas.

Augšstilba kaula netipiski lūzumi

Pacientiem, kas saņem denosumabu, ziņots par netipiskiem augšstilba kaula lūzumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Netipiski augšstilba kaula lūzumi var rasties augšstilba kaula subtrohantera un diafīžu rajonos ar mazu traumu vai bez tās. Šos gadījumus raksturo specifiskas radiogrāfiskas atrades. Par netipiskiem augšstilba kaula lūzumiem ziņots arī pacientiem ar noteiktiem komorbīdiem stāvokļiem (piemēram, D vitamīna trūkumu, reimatoīdo artrītu, hipofosfatāzi) un lietojot noteiktas zāles (piemēram, bisfosfonātus, glikokortikoidus, protonu sūkņu inhibitorus). Šie gadījumi ir radušies arī bez antiresorbtīvas terapijas. Līdzīgi lūzumi, par kuriem ziņots saistībā ar bisfosfonātiem, bieži ir bilaterāli; tāpēc ar denosumabu ārstētiem pacientiem, kam ir augšstilba ass lūzums, ir jāpārbauda kontralaterālais augšstilba kauls. Pacientiem ar aizdomām par netipisku augšstilba kaula lūzumu pacienta novērtēšanas laikā jāapsver denosumaba terapijas pārtraukšana, pamatojoties uz individuālo ieguvuma un riska izvērtējumu. Ārstēšanas ar denosumabu laikā pacientiem jāiesaka ziņot par jaunām vai neparastām augšstilba, gūžas kaula vai cirkšņa sāpēm. Pacientiem ar šādiem simptomiem jānovērtē nepilnīgs augšstilba kaula lūzums.

Hiperkalciēmija pēc ārstēšanas pārtraukšanas pacientiem ar milzu šūnu kaulu audzēju un pacientiem ar augošu skeletu

Ar denosumabu ārstētiem pacientiem ar milzu šūnu kaulu audzēju ir ziņots par klīniski nozīmīgu hiperkalciēmiju, kuras dēļ nepieciešama hospitalizācija un radušās komplikācijas ar akūtu nieru bojājumu, dažu nedēļu līdz mēnešu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Pēc ārstēšanas pārtraukšanas jānovēro, vai pacientiem nav hiperkalciēmijas pazīmju un simptomu, jāapsver periodiska seruma kalcija novērtēšana un atkārtoti jānovērtē pacientam nepieciešamais papildu kalcijš un D vitamīns (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Denosumabu neiesaka pacientiem ar augošu skeletu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Arī šajā pacientu grupā ir ziņots par klīniski nozīmīgu hiperkalciēmiju, kas radusies vairākas nedēļas vai mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Cits

Pacientus, kuri tiek ārstēti ar denosumabu, vienlaikus nedrīkst ārstēt ar citām denosumabu saturošām zālēm (osteoporozes indikācijām).

Pacientus, kuri tiek ārstēti ar denosumabu, vienlaikus nedrīkst ārstēt ar bisfosfonātiem.

Ļaundabīgi audzēji milzu šūnu kaulu audzēja gadījumā vai progresēšana līdz metastātiskai slimībai ir rets notikums un ir zināms risks pacientiem ar milzu šūnu kaula audzēju. Pacienti jānovēro attiecībā uz ļaundabīga audzēja radioloģiskām pazīmēm, jaunu rentgenstaru caurlaidību vai osteolīzi. Pieejamie klīniskie dati neliecina par paaugstinātu ļaundabīgu audzēju risku ar denosumabu ārstētiem pacientiem ar milzu šūnu kaulu audzēju.

Brīdinājumi par palīgvielām

Šīs zāles satur 74,8 mg sorbīta katrā flakonā. Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 120 mg devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Klīniskos pētījumos denosumabs tika lietots kombinācijā ar standarta pretvēža ārstēšanu un pacientiem, kas iepriekš saņēma bisfosfonātus. Nebija klīniski nozīmīgu izmaiņu denosumaba minimālā koncentrācijā serumā un farmakodinamikā (kreatinīna koriģēts urīna N-telopeptīds, uNTx/Cr) pie vienlaicīgi veiktas ķīmijterapijas un/vai hormonu terapijas vai iepriekš intravenozi ievadīta bisfosfonāta iedarbības rezultātā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par denosumaba lietošanu grūtniecēm nav vai tie ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Xbryk neiesaka lietot grūtniecēm un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ja netiek lietota kontracepcija. Sievietēm jāiesaka izvairīties no grūtniecības ārstēšanas ar Xbryk laikā un vismaz 5 mēnešus pēc tās. Visticamāk, Xbryk lielākā iedarbība būs grūtniecības otrā un trešā trimestra laikā, jo monoklonālo antivielu transports caur placentu notiek lineāri līdz ar grūtniecības progresēšanu, lielāko daudzumu pārnēsot trešā trimestra laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai denosumabs izdalās mātes pienā cilvēkam. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Pētījumi ar „knockout” pelēm (peles ar inaktivētu gēnu) norāda, ka RANKL trūkums grūtniecības laikā var kavēt krūšu dziedzeru nobriešanu, izraisot laktācijas traucējumus pēc dzemdībām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Xbryk jāpieņem, ņemot vērā krūts barošanas ieguvumu jaundzimušajam/zīdaiņim un terapijas ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Dati par denosumaba ietekmi uz fertilitāti cilvēkam nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem nenorāda uz tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Xbryk neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visās apstiprinātajās denosumaba indikācijās ir atbilstošs vispārējais drošuma profils.

Pēc denosumaba ievadīšanas ļoti bieži ziņots par hipokalciēmiju, pārsvarā pirmo 2 nedēļu laikā. Hipokalciēmija var būt smagas formas un simptomātiska (skatīt 4.8. apakšpunktā – atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts). Pazemināto kalcija līmeni serumā parasti veiksmīgi ārstēja, papildus ievadot kalciju un D vitamīna piedevas. Visbiežākā nevēlamā blakusparādība, lietojot denosumabu, ir skeleta-muskuļu sāpes. Pacientiem, kas lieto denosumabu, bieži novēroti žokļa osteonekrozes gadījumi (skatīt 4.4. un 4.8 apakšpunktu – atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts).

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Lai klasificētu ziņoto nevēlamo blakusparādību biežumu četros III, divos II fāzes klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē (skatīt 1. tabulu), tika izmantots šāds iedalījums: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā un orgānu sistēmas klasē nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Ziņotās blakusparādības pacientiem ar progresējošu ļaundabīgu audzēju, kas ietver kaulu, multiplo mielomu vai milzu šūnu kaulu audzēju

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma kategorija	Nevēlamā blakusparādība
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Bieži	Jauni primāri ļaundabīgi audzēji ¹
Imūnās sistēmas traucējumi	Reti	Paaugstināta jutība pret zālēm ¹
	Reti	Anafilaktiska reakcija ¹
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Hipokalciēmija ^{1, 2}
	Bieži	Hipofosfatēmija
	Retāk	Hiperkalciēmija pēc ārstēšanas pārtraukšanas pacientiem ar milzu šūnu kaulu audzēju ³
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Dispnoja
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja
	Bieži	Zoba ekstrakcija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Hiperhidroze
	Retāk	Zāļu izraisīti lihenoidi izsitumi ¹
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Skeleta-muskuļu sāpes ¹
	Bieži	Žokļa osteonekroze ¹
	Retāk	Netipisks augšstilba kaula lūzums ¹
	Nav zināms	Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze ^{3, 4}

¹ Skatīt sadaļu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

² Skatīt sadaļu „Citas īpašās pacientu grupas”.

³ Skatīt 4.4. apakšpunktu.

⁴ Klases efekts.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hipokalciēmija

Ar skeletu saistītus notikumu (SSN) profilakses klīniskajos pētījumos tika novērota lielāka hipokalciēmijas sastopamība pacientiem, lietojot denosumabu salīdzinājumā ar zoledronskābi.

Vislielākā hipokalciēmijas sastopamība tika novērota III fāzes pētījumā pacientiem ar multiplo mielomu. Par hipokalciēmiju ziņots 16,9 % pacientu, kas tika ārstēti ar denosumabu, un 12,4 %

pacienti, kas tika ārstēti ar zoledronskābi. 3. pakāpes kalcija līmeņa pazemināšanās serumā bija 1,4 % pacientu, kas tika ārstēti ar denosumabu, un 0,6 % ar zoledronskābi ārstēto pacientu. 4. pakāpes kalcija līmeņa pazemināšanās serumā bija 0,4 % pacientu, kas tika ārstēti ar denosumabu, un 0,1 % ar zoledronskābi ārstēto pacientu.

Trijos III fāzes aktīvi kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar progresējošu ļaundabīgu audzēju, ietverot kaulu, par hipokalcēmiju tika ziņots 9,6 % ar denosumabu ārstēto pacientu un 5,0 % ar zoledronskābi ārstēto pacientu.

3. pakāpes kalcija līmeņa serumā pazemināšanās bija 2,5 % ar denosumabu ārstēto pacientu un 1,2 % ar zoledronskābi ārstēto pacientu. 4. pakāpes kalcija līmeņa serumā pazemināšanās bija 0,6 % ar denosumabu ārstēto pacientu un 0,2 % ar zoledronskābi ārstēto pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Divos II fāzes vienas grupas klīniskos pētījumos pacientiem ar milzu šūnu kaulu audzēju par hipokalcēmiju ziņots 5,7 % pacientu. Neviena no blakusparādībām netika uzskatīta par nopietnu.

Pēcregistrācijas periodā ziņots par smagu simptomātisku hipokalcēmiju (tostarp ar letāliem gadījumiem); lielākā daļa gadījumu radās pirmajās nedēļās pēc terapijas uzsākšanas. Smagas simptomātiskas hipokalcēmijas klīniskās izpausmes piemēri ietvēra QT intervāla pagarināšanos, tetāniju, krampjus un izmainītu psihisko stāvokli (tostarp komu) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Hipokalcēmijas simptomi klīniskajos pētījumos ietvēra parestēzijas vai muskuļu stīvumu, raustīšanos, spazmas un krampjus muskuļos.

Žokļa osteonekroze (ŽON)

Klīniskajos pētījumos novēroja, ka ŽON sastopamība palielinās, palielinoties zāļu iedarbības laikam; ŽON tika diagnosticēta arī pēc denosumaba lietošanas pārtraukšanas, lielākā daļa gadījumu 5 mēnešos pēc pēdējās devas. Pacienti ar ŽON vai žokļa osteomielītu anamnēzē, aktīvu zobu vai žokļa stāvokli, kam nepieciešama mutes dobuma ķirurģija, nesadziedētu stāvokli pēc zobu/mutes dobuma ķirurģijas vai plānotām invazīvām zobārstniecības procedūrām tika izslēgti no klīniskiem pētījumiem.

SSN profilakses klīniskajos pētījumos pacientiem tika novērota lielāka ŽON sastopamība, lietojot denosumabu, salīdzinot ar zoledronskābi. Vislielākā ŽON sastopamība tika novērota III fāzes pētījumā pacientiem ar multiplo mielomu. Šī pētījuma dubultmaskētas ārstēšanas fāzē ŽON tika apstiprināta 5,9 % pacientu, kas tika ārstēti ar denosumabu (mediānais iedarbības laiks 19,4 mēneši; diapazons 1–52) un 3,2 % pacientu, kuri tika ārstēti ar zoledronskābi. Pēc šīs pētījuma dubultmaskētās ārstēšanas fāzes pabeigšanas pacientgadiem pielāgotā apstiprinātās ŽON sastopamība denosumaba grupā (mediānais iedarbības laiks 19,4 mēneši; diapazons 1–52) pacientiem bija 2,0 notikumi uz 100 pacientgadiem pirmajā ārstēšanas gadā, 5,0 notikumi otrajā gadā un 4,5 notikumi pēc tam. Mediānais laiks līdz ŽON bija 18,7 mēneši (diapazons: 1–44).

Primārās ārstēšanas fāzēs trijos III fāzes aktīvi kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar progresējošu ļaundabīgu audzēju, ietverot kaulu, ŽON tika apstiprināta 1,8 % ar denosumabu ārstēto pacientu (mediānais lietošanas ilgums 12,0 mēneši; 0,1–40,5 intervāls) un 1,3 % ar zoledronskābi ārstēto pacientu. Šo gadījumu klīniskais raksturojums abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs. Starp pacientiem ar apstiprinātu ŽON lielākai daļai (81 % abās terapijas grupās) anamnēzē bija zoba ekstrakcija, slikta mutes dobuma higiēna un/vai zobu ierīces izmantošana. Lielākā daļa pacientu saņēma vai bija saņēmuši ķīmijterapiju.

Pētījumi krūts vai prostatas vēža pacientiem ietvēra pagarinātu ārstēšanas fāzi ar denosumabu (kopumā mediānais ārstēšanas ilgums 14,9 mēneši; 0,1–67,2 intervāls). Ārstēšanas pagarinājuma fāzē ŽON tika apstiprināta 6,9 % pacientiem ar krūts vēzi vai prostatas vēzi.

Pacientgadiem pielāgotās apstiprinātās ŽON kopējā sastopamība pirmajā ārstēšanās gadā bija 1,1 notikums uz 100 pacientgadiem, 3,7 notikumi otrajā gadā un 4,6 notikumi turpmākajā laikā. Mediānais laiks līdz ŽON bija 20,6 mēneši (intervāls: 4–53).

Nerandomizētā, retrospektīvā novērošanas pētījumā Zviedrijā, Dānijā un Norvēģijā, kurā piedalījās 2877 pacienti ar vēzi, kuri ārstēti ar denosumabu vai zoledronskābi, iegūtie dati liecināja, ka medicīniski apstiprinātas ŽON 5 gadu sastopamības īpatsvars bija 5,7 % (95 % TI: 4,4; 7,3; novērošanas laika mediāna 20 mēneši [diapazons 0,2–60]) pacientu kohortā, kurā lietoja denosumabu, un 1,4 % (95 % TI: 0,8; 2,3; novērošanas laika mediāna 13 mēneši [diapazons 0,1–60]) atsevišķā pacientu kohortā, kurā lietoja zoledronskābi. ŽON piecu gadu sastopamības īpatsvars pacientiem, kuriem zoledronskābi nomainīja ar denosumabu, bija 6,6 % (95 % TI: 4,2; 10,0; novērošanas laika mediāna 13 mēneši [diapazons 0,2–60]).

III fāzes pētījumā primāra prostatas vēža pacientiem (pacientu populācija, kam denosumabs nav indicēts) ar ilgāku ārstēšanas ietekmi līdz pat 7 gadiem, pacientgadu pielāgotā apstiprinātas ŽON sastopamība bija 1,1 notikums uz 100 pacientgadiem pirmajā ārstēšanas gadā, 3,0 notikumi otrajā gadā un 7,1 notikums turpmākajā laikā.

II fāzes ilgtermiņa atklātā klīniskā pētījumā pacientiem ar milzu šūnu kaulu audzēju (6. pētījums, skatīt 5.1. apakšpunktu) ŽON tika apstiprināta 6,8 % pacientu, tajā skaitā arī vienam pusaudzim (mediānais devu skaits 34 devas, intervāls: 4–116). Pēc pētījuma beigām mediānais dalības laiks pētījumā, ieskaitot drošuma apsekošanas fāzi, bija 60,9 mēneši (intervāls: 0–112,6). Pacientgadu pielāgotā apstiprinātas ŽON sastopamība kopumā bija 1,5 notikumi uz 100 pacientgadiem (0,2 notikumi uz 100 pacientgadiem pirmajā ārstēšanas gadā, 1,5 notikumi otrajā gadā, 1,8 notikumi trešajā gadā, 2,1 notikums ceturtajā gadā, 1,4 notikumi piektajā gadā un 2,2 notikumi turpmākajā laikā). Mediānais laiks līdz ŽON bija 41 mēnesis (intervāls: 11–96).

7. pētījums tika veikts, lai papildu 5 vai vairāk gadus turpinātu novērot pētāmos pacientus ar milzu šūnu kaulu audzēju (MŠKA), kuriem veikta ārstēšana 6. pētījuma laikā. Tika ziņots par ŽON 6 pacientiem (11,8 %) no 51 pacienta, kuri pakļauti iedarbībai, un mediānais kopējais devu skaits bija 42 denosumaba devas. Trīs no šiem ŽON gadījumiem bija medicīniski apstiprināti.

Ar zālēm saistītās paaugstinātas jutības reakcijas

Pacientiem, kam lietoja denosumabu, pēcreģistrācijas periodā ziņots par paaugstinātas jutības gadījumiem, tostarp retiem anafilaktisku reakciju gadījumiem.

Augšstilba kaula netipiski lūzumi

Osteoporozes klīnisko pētījumu programmā kopumā retāk tika ziņots par netipiskiem augšstilba kaula lūzumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar denosumabu, un risks paaugstinājās līdz ar ārstēšanas ilgumu. Notikumi tika konstatēti ārstēšanas laikā un līdz 9 mēnešiem pēc ārstēšanas beigām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

MŠKA klīniskā pētījuma programmā ir ziņots par biežiem augšstilba kaula lūzumiem (AKL) pacientiem, kuri tika ārstēti ar denosumabu. 6. pētījumā apstiprināto AKL sastopamība bija 0,95 % (5/526) pacientiem ar milzu šūnu kaulu audzēju. Novērošanas 7. pētījumā apstiprināto AKL sastopamība bija 3,9 % (2/51) pacientu, kuri lietojuši denosumabu.

Skeleta-muskuļu sāpes

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kam lietoja denosumabu, ziņots par skeleta-muskuļu sāpēm, ietverot smagus gadījumus. Klīniskos pētījumos skeleta-muskuļu sāpes bija ļoti biežas ārstēšanas ar denosumabu un zoledronskābi grupās. Skeleta-muskuļu sāpes, kuru dēļ pētījumā būtu jāizbeidz ārstēšana, bija retākas.

Jauns primārs ļaundabīgs audzējs

Primārajās dubultmaskētajās ārstēšanas fāzēs četros III fāzes aktīvi kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar progresējošu ļaundabīgu audzēju ar kaulu iesaisti par jaunu primāru ļaundabīgu audzēju tika ziņots 54 no 3 691 pacientiem (1,5 %), kuri tika ārstēti ar denosumabu (mediānais lietošanas ilgums 13,8 mēneši; diapazons: 1,0–51,7), un 33 no 3 688 pacientiem (0,9 %), kuri tika ārstēti ar zoledronskābi (mediānais lietošanas ilgums 12,9 mēneši; diapazons: 1,0–50,8).

Kumulatīvā sastopamība pēc viena gada bija attiecīgi 1,1 % denosumabam un 0,6 % zoledronskābei.

Netika novērots ar ārstēšanu saistīts atsevišķu vēža gadījumu vai vēža grupu modelis.

Pacienti ar milzu šūnu kaulu audzēju 6. pētījumā jaunu ļaundabīgu audzēju, tostarp ar kaulu iesaisti un bez tās, sastopamība bija 3,8 % (20/526). Novērošanas 7. pētījumā sastopamība bija 11,8 % (6/51) pacientu, kuri lietojuši denosumabu.

Zāļu izraisīti lihenoidi izsitumi

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem ziņots par zāļu izraisītiem lihenoidiem izsitumiem (piemēram, par *lichen planus* līdzīgām reakcijām).

Pediatriskā populācija

Denosumabs tika pētīts atklātā pētījumā, kurā bija iesaistīti 28 nobrieduša skeleta pusaudži ar milzu šūnu kaulu audzēju. Pamatojoties uz šiem ierobežotajiem datiem, nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs pieaugušo profilam.

Pēcreģistrācijas periodā pediatriskiem pacientiem ziņots par klīniski nozīmīgu hiperkalciēmiju pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas īpašās pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Klīniskā pētījumā ar pacientiem bez progresējoša vēža ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min.) vai kuriem veica dialīzi, nesaņemot papildu kalciju, bija lielāks hipokalciēmijas attīstības risks. Ārstēšanas ar denosumabu laikā hipokalciēmijas attīstības risks ir augstāks, ja paaugstinās nieru darbības traucējumu pakāpe. Klīniskā pētījumā pacientiem bez progresējoša vēža 19 % pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min.) un 63 % pacientu, kam veica dialīzi, attīstījās hipokalciēmija, neraugoties uz kalcija papildu uzņemšanu. Klīniski nozīmīgas hipokalciēmijas kopējā sastopamība bija 9 %.

Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai kam veica dialīzi, kuri lietoja denosumabu, novēroja arī pavadušu paratireoīdā hormona koncentrācijas palielināšanos. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem ir īpaši svarīga kalcija līmeņa kontrole un pietiekama kalcija un D vitamīna uzņemšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos nav pieredzes par pārdozēšanu. Klīniskos pētījumos denosumabu tika lietots devās līdz 180 mg ik pēc 4 nedēļām un 120 mg ik pēc 3 nedēļām.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles kaulu slimību ārstēšanai – citas kaulu struktūru un mineralizāciju ietekmējošas zāles, ATĶ kods: M05BX04

Xbryk ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

RANKL pastāv kā transmembrānu vai šķīstošs proteīns. RANKL ir būtisks, lai veidotos, funkcionētu un izdzīvotu osteoklasti, vienīgais šūnu veids, kas atbild par kaulu rezorbciju. Palielināta osteoklastu aktivitāte, ko stimulē RANKL, ir galvenais mediators kaulu destrukcijā metastātiskas kaulu slimības un multiplās mielomas gadījumā. Denosumabs ir cilvēku monoklonāla antivielas (IgG2), kas mērķē un ar augstu afinitāti un specifiskumu saistās pie RANKL, novēršot RANKL/RANK mijiedarbību un rezultātā samazinot osteoklastu skaitu un darbību, tādējādi samazinot kaulu rezorbciju un vēža izraisītu kaulu destrukciju.

Milzu šūnu kaulu audzējus raksturo neoplastiskas stromālas šūnas ar RANK liganda ekspresiju un osteoklastiem līdzīgas milzu šūnas ar RANK ekspresiju. Pacientiem ar milzu šūnu kaulu audzēju denosumabs piesaistās RANK ligandam, ievērojami samazinot vai eliminējot osteoklastiem līdzīgās milzu šūnas. Tādējādi tiek samazināta osteolīze un proliferatīvā audzēja stroma tiek aizstāta ar ne-proliferatīvu, diferencētu, blīvi saastu jaunu kaulu.

Farmakodinamiskā iedarbība

II fāzes klīniskajos pētījumos ar pacientiem ar progresējošu ļaundabīgu audzēju, kas ietver kaulu, zemādas (s.c.) denosumaba devas tika lietotas vai nu ik pēc 4 nedēļām (Q4W), vai ik pēc 12 nedēļām, izraisot ātru kaulu rezorbcijas marķieru samazināšanos (uNTx/Cr, seruma CTx) ar mediāno uNTx/Cr samazinājumu apmēram 80 % 1 nedēļas laikā neatkarīgi no iepriekšējās bisfosfonātu terapijas vai sākotnējā uNTx/Cr līmeņa. III fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem ar progresējošu ļaundabīgu audzēju, kas ietver kaulu, mediānais uNTx/Cr samazinājums par apmēram 80 % saglabājās 49 nedēļas, ārstējot ar denosumabu (120 mg ik pēc 4 nedēļām).

Imunogenitāte

Terapijas ar denosumabu laikā var veidoties antivielas pret denosumabu. Nav novērota acīmredzama korelācija starp antivielu veidošanos un farmakokinētiku, klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām.

Klīniskā efektivitāte un drošums pacientiem ar norobežotu audzēju metastāzēm kaulos

Efektivitāte un drošums, ievadot 120 mg denosumaba s.c. ik pēc 4 nedēļām vai 4 mg zoledronskābes (deva pielāgota samazinātai nieru funkcijai) i.v. ik pēc 4 nedēļām, tika salīdzināts trijos randomizētos, dubultaklos, aktīvi kontrolētos pētījumos ar i.v.-bisfosfonātu iepriekš neārstētiem pacientiem ar progresējošu ļaundabīgu audzēju, kas skar kaulu: pieaugušajiem ar krūts vēzi (1. pētījums), citiem norobežotiem audzējiem vai multiplo mielomu (2. pētījums) un pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi (3. pētījums). Šajos aktīvi kontrolētos klīniskajos pētījumos drošums tika novērtēts 5 931 pacientam. Pacienti ar ŽON vai žokļa osteomielītu anamnēzē, aktīvu zobu vai žokļa stāvokli, kam bija nepieciešama mutes dobuma operācija, neārstētu zobu/mutes dobumu pēc operācijas vai plānotām invazīvām zobārstniecības procedūrām šajos pētījumos netika iekļauti. Primārais un sekundārais mērķa kritērijs novērtēja vienu vai vairākus ar skeletu saistītus notikumus (SSN). Pētījumos, kuros konstatēja denosumaba pārākumu pār zoledronskābi, pacientiem atklāti tika piedāvāts denosumabs iepriekš noteiktā 2 gadu pagarinātas ārstēšanas fāzē. SSN tika definēts kā jebkas no sekojošā: patoloģisks lūzums (mugurkaula vai ne-mugurkaula), kaulu staru terapija (ieskaitot radioizotopu lietošanu), kaulu operācija vai muguras smadzeņu kompresija.

Denosumabs samazināja SSN attīstības, kā arī vairākkārtēju SSN (pirmā un turpmāko) attīstības risku pacientiem ar norobežotu audzēju metastāzēm kaulos (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar progresējošu ļaundabīgu audzēju, kas ietver kaulu

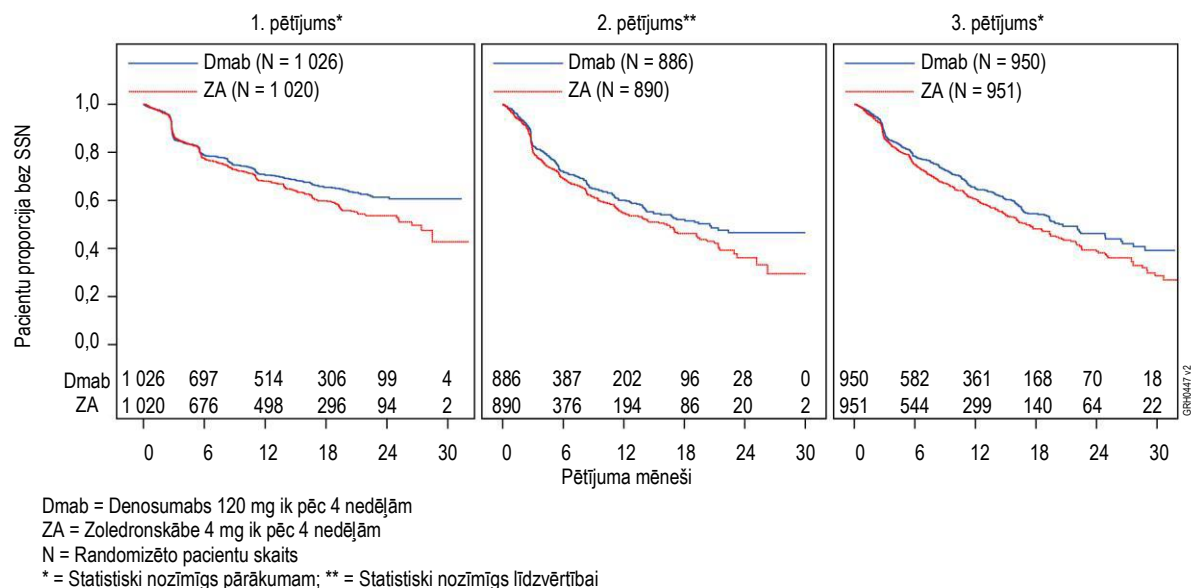
	1. pētījums krūts vēzis		2. pētījums citi norobežoti audzēji** vai multipla mieloma		3. pētījums prostata vēzis		Kombinēts progresējošs vēzis	
	denosuma bs	zoledro nskābe	denosuma bs	zoledro n-skābe	denosuma bs	zoledro n-skābe	denosuma bs	zoledro n-skābe
N	1 026	1 020	886	890	950	951	2 862	2 861
Pirmais SSN								
Mediānais laiks (mēneši)	NS	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Mediānā laika starpība (mēneši)	NP		4,2		3,5		8,2	
RA (95 % TI) / RRS (%)	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	
Līdzvērtība / labākā p-vērtība	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Pacientu attiecība (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Pirmais un nākamie SSN*								
Vidējais skaits/pacie nti	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Koeficienta attiecība (95 % TI) / RRS (%)	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	
Labākā p-vērtība	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
SSK gadā	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Pirmais SSN vai HKM								
Mediānais laiks (mēneši)	NS	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
RA (95 % TI) / RRS (%)	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	
Labākā p-vērtība	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Pirmā kaulu apstarošana								
Mediānais laiks (mēneši)	NS	NS	NS	NS	NS	28,6	NS	33,2
RA (95 % TI) / RRS (%)	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	
Labākā p-vērtība	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NS = nav sasniegts; NP = nav pieejams; HKM = hiperkalciēmija saistībā ar ļaundabīgo audzēju; SSK = skeleta saslimstības koeficients; RA = riska attiecība; RRS = relatīvais riska samazinājums [†]1., 2. un 3. pētījumā dotas pielāgotas p-vērtības

(pirmā SSN un pirmā un nākamo SSN mērķa kritēriji); *Atskaite par visiem laika perioda skeleta notikumiem; ņemti vērā tikai notikumi, kas reģistrēti ≥ 21 dienu pēc iepriekšējā notikuma.

** Ieskaitot NSŠPV, nieru šūnu vēzi, kolorektālo vēzi, sīksūnu plaušu vēzi, urīnpūšļa vēzi, galvas un kakla vēzi, GI/uroģenitālo vēzi un citus, izslēdzot krūts un prostatas vēzi.

1. attēls. Kaplana-Meiera laika līkne līdz pirmajam pētījuma SSN



Slimības progresēšana un kopējā dzīvildze norobežotu audzēju metastāzēm kaulos

Slimības progresēšana bija līdzīga, lietojot denosumabu un zoledronskābi visos trīs pētījumos un visu trīs kombinēto pētījumu iepriekš noteiktā analīzē.

1., 2. un 3. pētījumā kopējā dzīvildze bija līdzsvarā, lietojot denosumabu un zoledronskābi pacientiem ar progresējošu ļaundabīgu audzēju, kas ietver kaulu: pacientēm ar krūts vēzi (riska attiecība un 95 % TI bija 0,95 [0,81, 1,11]), pacientiem ar prostatas vēzi (risku attiecība un 95 % TI bija 1,03 [0,91, 1,17]) un pacientiem ar citiem norobežotiem audzējiem vai multiplo mielomu (risku attiecība un 95 % TI bija 0,95 [0,83, 1,08]). *Post-hoc* analīzē 2. pētījumā (pacienti ar citiem norobežotiem audzējiem vai multiplo mielomu) pētīja kopējo dzīvildzi 3 audzēju veidu gadījumā, ko izmantoja stratifikācijai (nesīksūnu plaušu vēzim, multiplai mielomai un citiem). Kopējā dzīvildze bija lielāka, lietojot denosumabu nesīksūnu plaušu vēža gadījumā (risku attiecība [95 % TI] 0,79 [0,65, 0,95], n = 702), un lielāka, lietojot zoledronskābi multiplās mielomas gadījumā (risku attiecība [95 % TI] 2,26 [1,13, 4,50], n = 180), un līdzīga, lietojot denosumabu un zoledronskābi citu audzēju veidiem (risku attiecība [95 % TI] 1,08 [0,90, 1,30]; n = 894). Šajā pētījumā netika kontrolēti prognostiskie faktori un pretaudzēju terapijas. Kombinētā 1., 2. un 3. pētījumu iepriekš noteiktā analīzē kopējā dzīvildze denosumaba un zoledronskābes gadījumā bija līdzīga (risku attiecība un 95 % TI 0,99 [0,91, 1,07]).

Ietekme uz sāpēm

Laiks līdz sāpju uzlabojumam (t.i., samazinājums par ≥ 2 punktiem, salīdzinot ar sākumu BPI-SF sliktāko sāpju skalā) denosumabam un zoledronskābei katrā pētījumā un integrētajās analīzēs bija līdzīgs. Kombinētā datu kopuma *post-hoc* analīzē mediānais laiks līdz sāpju paasinājumam (> 4 punktiem sliktāk sāpju skalā) pacientiem ar vieglām sāpēm vai bez sāpēm sākumā denosumaba gadījumā, salīdzinot ar zoledronskābi, tika atlikts (par 198 salīdzinājumā ar 143 dienām) (p = 0,0002).

Klīniskā efektivitāte pacientiem ar multiplo mielomu

Denosumabs tika novērtēts starptautiskā, randomizētā (1: 1), dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā, salīdzinot denosumabu ar zoledronskābi pacientiem ar nesen diagnosticētu multiplo mielomu, 4. pētījums.

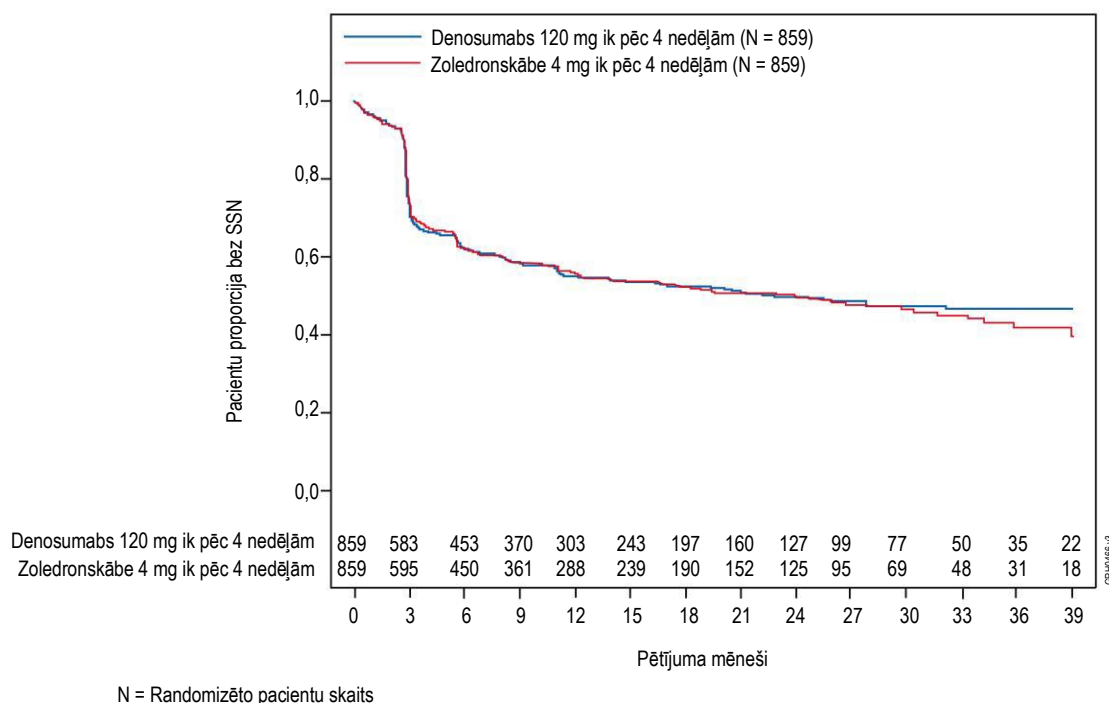
Šajā pētījumā 1 718 multiplās mielomas pacienti ar vismaz vienu kaulu bojājumu tika randomizēti, lai saņemtu 120 mg denosumaba subkutāni ik pēc 4 nedēļām vai 4 mg zoledronskābes intravenozi (IV) ik pēc 4 nedēļām (deva pielāgota atbilstoši nieru darbībai). Primārais iznākuma mērījums uzrādīja laika līdz pirmajam ar skeletu saistītajam notikumam (SSN) pētījumā līdzvērtību salīdzinājumā ar zoledronskābi. Sekundārais iznākuma mērījums ietvēra laika pārākumu līdz pirmajam SSN, laika pārākumu līdz pirmajam un nākamajiem SSN un kopējo dzīvildzi. SSN tika definēts kā jebkas no sekojošā: patoloģisks lūzums (mugurkaula vai ne-mugurkaula), kaulu staru terapija (ieskaitot radioizotopu lietošanu), kaulu operācija vai muguras smadzeņu kompresija.

Abās pētījumā pētījuma grupās 54,5 % pacientu bija paredzēts veikt autologu perifērisko asins cilmes šūnu (PACŠ) transplantāciju, 95,8 % pacientu lietoja/plānoja lietot jaunu anti-mielomas līdzekli (jaunās terapijas ietvēra bortezomību, lenalidomīdu vai talidomīdu) pirmās līnijas terapijā, un 60,7 % pacientu bija iepriekšējs SSN. Pacientu skaits abās pētījuma grupās ar I stadijas, II stadijas un III stadijas diagnozi atbilstoši starptautiskai stadiju sistēmai (ISS) bija attiecīgi 32,4 %, 38,2 % un 29,3 %.

Mediānais ievadīto denosumaba devu skaits bija 16 un zoledronskābei 15.

4. pētījuma efektivitātes rezultāti norādīti 2. attēlā un 3. tabulā.

2. attēls. Kaplana-Meiera laika līkne līdz pirmajam pētījuma SSN pacientiem ar nesen diagnosticētu multiplo mielomu



3. tabula. Denosumaba efektivitātes rezultāti salīdzinājumā ar zoledronskābi pacientiem ar nesen diagnosticētu multiplo mielomu

	Denosumabs (N = 859)	Zoledronskābe (N = 859)
Pirmais SSN		
Pacientu skaits, kam bija SSN (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Mediānais laiks līdz SSN(mēneši)	22,8 (14,7; NN)	23,98 (16,56; 33,31)
Riska attiecība (95 % TI)	0,98 (0,85; 1,14)	
Pirmais un nākamie SSN		
Vidējais notikumu skaits/pacients	0,66	0,66
Rādītāju attiecība (95 % TI)	1,01 (0,89; 1,15)	
Skeleta saslimstības rādītājs gadā	0,61	0,62
Pirmais SSN vai HKM		
Mediānais laiks (mēneši)	22,14 (14,26; NN)	21,32 (13,86; 29,7)
Riska attiecība (95 % TI)	0,98 (0,85; 1,12)	
Pirmā kaulu apstarošana		
Riska attiecība (95 % TI)	0,78 (0,53; 1,14)	
Kopējā dzīvildze		
Riska attiecība (95 % TI)	0,90 (0,70; 1,16)	

NN = nav nosakāms

HKM = hiperkalciēmija saistībā ar ļaundabīgo audzēju

Klīniskā efektivitāte un drošums pieaugušajiem un nobrieduša skeleta pusaudžiem ar milzu šūnu kaulu audzēju

Denosumaba drošums un efektivitāte tika pētīta divos II fāzes atklātos vienas grupas pētījumos (5. un 6. pētījums), kuros bija iesaistīti 554 pacienti ar milzu šūnu kaulu audzēju, kas bija vai nu nerezecējams vai operācija saistītos ar smagu slimību, un prospektīvā, atklātā vairāku centru IV fāzes pētījumā (7. pētījumā), kurā tika veikta ilgtermiņa drošuma novērošana pacientiem, kuri pabeiguši 6. pētījumu. Pacienti saņēma zemādas 120 mg denosumaba devu ik pēc 4 nedēļām ar piesātinošo devu 120 mg 8. un 15. dienā. Pacientiem, kas pārtrauca saņemt denosumabu, tika uzsākta vismaz 60 mēnešu ilga drošuma apsekošanas fāze. Atkārtota ārstēšana ar denosumabu drošuma apsekošanas laikā tika atļauta pacientiem, kuriem sākotnēji bija atbildes reakcija uz ārstēšanu ar denosumabu (piemēram, atkārtotas slimības gadījumā).

5. pētījums ietvēra 37 pieaugušus pacientus ar histoloģiski apstiprinātu nerezecējamu vai recidivējošu milzu šūnu kaulu audzēju. Galvenais iznākuma mērījums pētījumā bija atbildes rādītājs, kurš tiek definēts kā vai nu vismaz 90 % milzu šūnu eliminācija attiecībā pret sākotnējo līmeni (vai pilnīga milzu šūnu eliminācija, ja milzu šūnas bija < 5 % no audzēja šūnām), vai mērķa bojājuma neprogresēšana, kas noteikta ar radiogrāfiskiem izmeklējumiem gadījumos, kad histopatoloģiska izmeklēšana nav pieejama. No efektivitātes analīzē iekļautajiem 35 pacientiem 85,7 % (95 % TI: 69,7; 95,2) bija atbildes reakcija uz ārstēšanu ar denosumabu. Visiem 20 pacientiem (100 %) bija atbildes reakcija uz histoloģisku novērtējumu. No atlikušajiem 15 pacientiem 10 (67 %) rentgenogrāfiskos mērījumos nekonstatēja mērķa bojājuma progresēšanu.

6. pētījums ietvēra 535 pieaugušos vai nobrieduša skeleta pusaudžus ar milzu šūnu kaulu audzēju. No šiem pacientiem 28 bija 12-17 gadu vecumā. Pacienti tika iekļauti vienā no trīs kohortām: 1. kohortā tika iekļauti pacienti ar ķirurģiski nerezecējamu slimību (piemēram, veidojumi krustu kaulā, mugurkaulā vai vairāki bojājumi, tajā skaitā metastāzes plaušās); 2. kohortā tika iekļauti pacienti ar

ķirurģiski rezecējamu slimību, kad plānotā operācija bija saistīta ar smagu slimību (piemēram, locītavu rezekcija, ekstremitāšu amputācija vai hemipelvektomija); 3. kohortā tika iekļauti pacienti, kas iepriekš piedalījās 5. pētījumā un tika pārcelti šajā pētījumā. Primārais mērķis bija novērtēt denosumaba drošuma profilu pacientiem ar milzu šūnu kaulu audzēju. Sekundārais iznākuma mērījums pētījumā ietvēra laiku līdz slimības progresēšanai (pamatojoties uz pētnieka novērtējumu) 1. kohortā un 2. kohortā to pacientu proporcionālā daļā 6. mēnesī, kam neveica operāciju.

1. kohortā galīgajā analīzē 28 no 260 ārstētajiem pacientiem (10,8 %) bija slimības progresēšana. 2. kohortā 219 no 238 (92,0 %; 95 % TI: 87,8 %, 95,1 %) novērtētajiem pacientiem, kas tika ārstēti ar denosumabu, netika veikta operācija līdz 6. mēnesim. No 239 pacientiem 2. kohortā, kam sākotnējā vai pētījuma laikā noteiktā bojājuma lokalizācija nebija plaušās vai mīkstajos audos, kopumā 82 pacientiem (34,3 %) varēja neveikt operāciju pētījuma laikā. Kopumā efektivitātes rezultāti nobrieduša skeleta pusaudzēm bija līdzīgi rezultātiem pieaugušo pacientu populācijā.

7. pētījumā tika reģistrēti 85 pieauguši pacienti, kuri iepriekš bija reģistrēti 6. pētījumā un to pabeidza. Pacientiem bija atļauts saņemt denosumaba terapiju MŠKA ārstēšanai, un visi pacienti tika novēroti 5 gadus. Primārais mērķis bija novērtēt denosumaba drošuma profilu pacientiem ar milzu šūnu kaulu audzēju.

Ietekme uz sāpēm

Galīgajā analīzē, apvienojot 1. un 2. kohortu, par klīniski nozīmīgu sliktāko sāpju samazinājumu (t. i., ≥ 2 punktu samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo) 1 ārstēšanas nedēļas laikā tika ziņots 30,8 % riska grupas pacientiem (t. i., tādiem, kam sliktāko sāpju gradācija bija ≥ 2 punkti, salīdzinot ar sākotnējo) un ≥ 50 % 5. nedēļā. Šis sāpju uzlabojums tika uzturēts visos turpmākajos novērtējumos.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar atsauci zālēm, kas satur denosumabu, par ar skeletu saistītu notikumu novēršanu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās pacientiem ar metastāzēm kaulos un pediatriskās populācijas apakšgrupās līdz 12 gadu vecumam, ārstējot milzu šūnu kaulu audzēju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

6. pētījumā denosumabs tika vērtēts 28 pusaudzē (13-17 gadu vecumā) apakšgrupā ar milzu šūnu kaulu audzēju, kuri bija sasnieguši skeleta briedumu, ko nosaka ar vismaz 1 nobriedušu garo kaulu (piemēram, slēgta augšdelma kaula epifizeālo augšanas zonu) un ķermeņa masu ≥ 45 kg. Vienam pusaudža vecuma pacientam ar ķirurģiski nerezecējamu slimību (N = 14) slimība atkārtojās sākotnējās ārstēšanas laikā. Trīspadsmit no 14 pacientiem ar ķirurģiski rezecējamu slimību, kuriem saistībā ar smagu slimību bija plānota operācija, līdz 6. mēnesim operācija netika veikta.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas biopieejamība bija 62 %.

Biotransformācija

Denosumabs sastāv tikai no aminoskābēm un ogļhidrātiem kā dabīgais imunoglobulīns, un maz ticams, ka tā eliminācija noritēs caur aknu metabolisko mehānismu. Paredzams, ka denosumaba metabolisms un eliminācija ies pa imunoglobulīna klīrensa ceļu, sadaloties par nelieliem peptīdiem un atsevišķām aminoskābēm.

Eliminācija

Pacientiem ar progresējošu vēzi pēc daudzkārtējām 120 mg devām ik pēc 4 nedēļām novēroja denosumaba uzkrāšanos, seruma koncentrācijai palielinoties apmēram 2 reizes, un līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 6 mēnešos atbilstoši no laika neatkarīgai farmakokinētikai. Pacientiem ar multiplo mielomu, kas saņēma 120 mg ik pēc 4 nedēļām, mediānais minimālais līmenis starp 6. un 12. mēnesi svārstījās mazāk par 8 %. Pacientiem ar milzu šūnu kaulu audzēju, kam lietoja 120 mg ik pēc 4 nedēļām ar piesātinošo devu 8. un 15. dienā līdzsvara stāvoklis tika sasniegts ārstēšanas pirmā mēneša laikā. Mediānais zemākais līmenis starp 9. un 49. nedēļu mainījās mazāk nekā par 9 %. Pacientiem, kuri pārtrauca lietot 120 mg ik pēc 4 nedēļām, vidējais eliminācijas pusperiods bija 28 dienas (14 līdz 55 dienu robežās).

Populācijas farmakokinētikas analīze neliecināja par klīniski nozīmīgām izmaiņām denosumaba sistēmiskā iedarbībā līdzsvara stāvoklī atkarībā no vecuma (18 līdz 87 gadi), rases/etniskās piederības (pētiņa melnā, dzeltenā un baltās rase un latīņamerikāņi), dzimuma vai norobežotu audzēju veida vai pacientiem ar multiplo mielomu. Ķermeņa svara palielināšanās bija saistīta ar sistēmiskās iedarbības samazināšanos un otrādi. Izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām, jo farmakodinamiskā iedarbība, pamatojoties uz kaulu vielmaiņas marķieri bija konsekventa plašās ķermeņa masas robežās.

Linearitāte/nelinearitāte

Denosumabam plašās devu robežās bija nelineāra farmakokinētika, bet apmēram proporcionāla iedarbība devas palielinājumam, lietojot 60 mg (vai 1 mg/kg) un lielākas devas. Nelinearitāte, iespējams, saistāma ar piesātināmo mērķa-mediēto eliminācijas ceļu, kas ir svarīgs mazās koncentrācijās.

Nieru darbības traucējumi

Denosumaba pētījumā (60 mg, n = 55 un 120 mg, n = 32) pacientiem bez progresējoša vēža, bet ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem, ieskaitot pacientus, kuriem veic dialīzi, šo traucējumu smaguma pakāpei nebija ietekmes uz denosumaba farmakokinētiku; tādējādi devas pielāgošana nieru darbības traucējumu gadījumā nav nepieciešama. Lietojot denosumabu, nav nepieciešama nieru darbības kontrole.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem specifiski pētījumi netika veikti. Kopumā monoklonālo antivielu eliminācija nenotiek caur aknu metabolisko mehānismu. Nav paredzams, ka denosumaba farmakokinētiku ietekmēs aknu darbības traucējumi.

Gados vecāki pacienti

Gados vecāku un jaunāku pacientu starpā nenovēroja vispārējas atšķirības drošumā vai efektivitātē. Kontrolētos klīniskos denosumaba pētījumos pacientiem pēc 65 gadu vecuma ar progresējošu ļaundabīgu audzēju, kas ietver kaulu, vecākiem un jaunākiem pacientiem konstatēja līdzīgu efektivitāti un drošumu. Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Nobrieduša skeleta pusaudžiem (12-17 gadu vecumā) ar milzu šūnu kaulu audzēju, kas saņēma 120 mg ik pēc 4 nedēļām ar piesātinošo devu 8. un 15. dienā, denosumaba farmakokinētika bija līdzīga kā pieaugušiem pacientiem ar MŠKA.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tā kā denosumaba bioloģiskā aktivitāte dzīvniekiem ir specifiska ne-cilvēkveidīgajiem primātiem, lai novērtētu denosumaba farmakodinamiskās īpašības grauzēju modeļiem, tika vērtētas ar gēnu

inženierijas metodēm apstrādātas („knockout”) peles vai izmantoti citi RANK/RANKL ceļa bioloģiskie inhibitori, piemēram, OPG-Fc un RANK-Fc.

Estrogēna receptoru pozitīva un negatīva cilvēku krūts vēža, prostatas vēža un nesīksūnu plaušu vēža peļu kaulu metastāžu modeļos OPG-Fc samazināja osteolītiskos, osteoblastiskos un osteolītiskos/osteoblastiskos bojājumus, aizkavēja metastāžu veidošanos kaulos no jauna (*de novo*) un samazināja skeleta audzēja augšanu. Ja OPG-Fc šajos modeļos tika kombinēts ar hormonālu terapiju (tamoksifēnu) vai ķīmijterapiju (docetakselu), novēroja skeleta audzēja augšanas papildus kavēšanu attiecīgi krūts un prostatas vai plaušu vēža gadījumā. Krūts audzēja ierosināšanas peļu modelī RANK-Fc samazināja hormonu izraisītu proliferāciju krūts dziedzerā epitēlijā un aizkavēja audzēju veidošanos.

Lai izpētītu denosumaba iespējamo genotoksicitāti, standartpētījumi netika izvērtēti, jo tādi pētījumi šai molekulai nav būtiski. Tomēr, ņemot vērā tā īpašības, maz ticams, ka denosumabam būtu jebkāds genotoksicitātes potenciāls.

Ilgtermiņa pētījumos ar dzīvniekiem denosumaba kancerogēnais potenciāls netika vērtēts.

Vienreizējas un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem denosumaba devām, kuru sistēmiskā iedarbība 2,7 līdz 15 reizes pārsniedza cilvēkam ieteicamās devas iedarbību, nebija ietekmes uz sirds un asinsvadu sistēmas fizioloģiju, vīriešu un sieviešu reproduktivitāti, kā arī tās neizraisīja specifisku mērķa orgānu toksicitāti.

Pētījumā *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem denosumaba ievadīšana laikā, kas līdzvērtīgs grūsnības pirmajam trimestrim, devās, kas 9 reizes pārsniedza cilvēkam ieteicamās devas iedarbību, neizraisīja maternālo toksicitāti vai kaitējumu auglim laika posmā, kas līdzvērtīgs pirmajam trimestrim, lai gan augļa limfmezgli netika izpētīti.

Citā pētījumā *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem, kam visā grūsnības laikā ievadīja denosumabu pie sistēmiskās iedarbības, kas 12 reizes pārsniedza cilvēka devu, palielinājās nedzīvi dzimušo mazuļu skaits un pēcdzemdību mirstība; patoloģiska kaulu augšana izraisīja samazinātu kaulu stiprumu, samazinātu hematopoēzi un nelīdzenus zobus; nebija perifēro limfmezglu; un samazinājās jaundzimušo augšana. Reproductīvajai iedarbībai netika noteikts nenovērotās nelabvēlīgās iedarbības līmenis. 6 mēnešus pēc dzimšanas ar kauliem saistītās izmaiņas uzlabojās, un nebija ietekmes uz zobu izšķīlšanos. Tomēr ietekme uz limfmezgliem un zobu nelīdzenumu saglabājās, un vienam dzīvniekam novēroja minimālu līdz vidēju vairāku audu mineralizēšanos (saistība ar ārstēšanu neskaidra). Nebija pierādījumu par kaitējumu mātei pirms dzemdībām; nevēlama mātes ietekme dzemdību laikā bija reta. Mātes piena dziedzeru attīstība bija normāla.

Preklīniskos kaulu kvalitātes pētījumos ar pērtiķiem, ilgstoši lietojot denosumabu, kaulu vielmaiņas samazināšanās bija saistīta ar kaulu stipruma uzlabošanos un normālu kaula histoloģiju.

Peļu tēviņiem ar gēnu inženierijas metodi ievietotu huRANKL („knock-in mice” – peles, kurām ievietots transgēns), kuri tika pakļauti transkortikālam lūzumam, denosumabs aizkavēja skrimšļa aizvākšanu un kaula rētas remodelēšanos, salīdzinot ar kontroles grupu, bet nebija nelabvēlīgas ietekmes uz kaula biomehānisko stiprību.

Preklīniskos pētījumos „knockout” pelēm, kurām inaktivēts RANK vai RANKL, piena dziedzeru nobriešanas (daiviņu-alveolāro dziedzeru attīstības grūtniecības laikā) kavēšanas dēļ novēroja laktācijas trūkumu un limfmezglu veidošanās traucējumus. Neonatālā vecumā „knockout” pelēm, kurām inaktivēts RANK vai RANKL, konstatēja pazeminātu ķermeņa svaru, samazinātu kaulu augšanu, izmainītas augšanas plātnītes un zobu šķīlšanās iztrūkumu. Samazināta kaulu augšana, izmainītas augšanas plātnītes un traucēta zobu šķīlšanās tika novērota arī pētījumos ar neonatālā vecumā žurkām, ievadot RANKL inhibitorus; pārtraucot RANKL inhibitoru lietošanu, šīs izmaiņas bija daļēji atgriezeniskas. Pusaugu vecumā primātiem, kuriem denosumabu lietoja devās, kas 2,7 un 15 reizes (10 un 50 mg/kg deva) pārsniedza klīnisko iedarbību, bija patoloģiskas augšanas plātnītes.

Tādēļ ārstēšana ar denosumabu var traucēt kaulu augšanu bērniem ar atvērtām augšanas plātnītēm un kavēt zobu šķilšanos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Sorbīts (E420)
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Pēc izņemšanas no ledusskapja Xbryk drīkst uzglabāt istabas temperatūrā līdz 25°C vienu laika periodu līdz 60 dienām, nepārsniedzot sākotnējo derīguma termiņu. Ja to neizlieto šajā 60 dienu periodā, Xbryk var ievietot atpakaļ ledusskapī uz 28 dienām turpmākai lietošanai.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1,7 ml šķīduma vienreizējas lietošanas flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (hlorbutilgumija) un pārklāju (alumīnijs) ar noņemamu vāciņu.

Iepakojumā 1 vai 3 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

- Pirms ievadīšanas Xbryk šķīdums ir vizuāli jāpārbauda. Šķīdums var saturēt caurspīdīgu vai baltu olbaltumvielām līdzīgu daļiņu zīmes. Neinjicēt šķīdumu, ja tas ir duļķains vai mainījis krāsu.
- Nekratīt.
- Lai izvairītos no diskomforta sajūtas injekcijas vietā, flakonam pirms injekcijas jāsasniedz istabas temperatūra (līdz 25°C) un injekcija jāveic lēnām.
- Jāinjicē viss flakona saturs.
- Denosumaba ievadīšanai ieteicama 27. izmēra adata.
- Flakonu nedrīkst lietot atkārtoti.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 12. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, 21987
Korejas Republika

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

RAĪ jānodrošina pacienta atgādinājuma kartītes ieviešana attiecībā uz žokļa osteonekrozi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xbryk 120 mg šķīdums injekcijām
denosumab

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons satur 120 mg denosumaba 1,7 ml šķīduma (70 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, sorbīts (E420), polisorbāts 20, ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.
1 vienreizējas lietošanas flakons
3 vienreizējas lietošanas flakoni

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Nekratīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/24/1889/001 1 vienreizējas lietošanas flakons
EU/1/24/1889/002 3 vienreizējas lietošanas flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Xbryk

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDAUZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE FLAKONAM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Xbryk 120 mg injekcijām
denosumab
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1,7 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Xbryk 120 mg šķīdums injekcijām denosumab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Ārsts izsniegs Jums pacienta atgādinājuma kartīti, kurā ir apkopota svarīga drošuma informācija, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar Xbryk un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Xbryk un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xbryk lietošanas
3. Kā lietot Xbryk
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xbryk
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Xbryk un kādam nolūkam to lieto

Xbryk satur denosumabu – proteīnu (monoklonāla antivielu), kas darbojas, lai palēninātu kaulu destrukciju, ko izraisījusi vēža izplatīšanās kaulos (metastāzes kaulos) vai milzu šūnu kaulu audzējs.

Xbryk lieto pieaugušajiem ar progresējošu vēzi, lai novērstu nopietnas komplikācijas, ko izraisa metastāzes kaulos (piemēram, lūzumu, spiedienu uz muguras smadzenēm vai nepieciešamību pēc staru terapijas vai operācijas).

Xbryk lieto arī, lai pieaugušajiem un pusaudžiem, kam apstājusies kaulu augšana, ārstētu milzu šūnu kaulu audzēju, ko nevar ārstēt ķirurģiski vai kur operācija nav labākā izvēle.

2. Kas Jums jāzina pirms Xbryk lietošanas

Nelietojiet Xbryk šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret denosumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja Jums ir neārstēts ļoti zems kalcija līmenis asinīs, veselības aprūpes speciālists Jums neievadīs Xbryk.

Jūsu veselības aprūpes speciālists neievadīs Xbryk, ja Jums ir nesadzijušas brūces pēc zobu vai mutes dobuma ķirurģiskas operācijas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Xbryk lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Papildu kalcijs un D vitamīns

Xbryk terapijas laikā Jums papildus jāsaņem kalcijs un D vitamīns, ja vien Jums nav augsts kalcija līmenis asinīs. Jūsu ārsts pārrunās to ar Jums. Ja kalcija līmenis asinīs ir zems, Jūsu ārsts var izlemt dot Jums kalcija piedevas, pirms sākat ārstēšanos ar Xbryk.

Zems kalcija līmenis asinīs

Lūdzu, nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja ārstēšanās ar Xbryk laikā Jums ir spazmas, muskuļu raustīšanās vai krampji muskuļos un/vai nejutīgums vai tirpšana roku, kāju pirkstos vai ap muti un/vai krampji, apjukums vai samaņas zudums. Jums var būt zems kalcija līmenis asinīs.

Nieru darbības traucējumi

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijuši smagi nieru darbības traucējumi, nieru mazspēja vai bijusi nepieciešama dialīze, kas var paaugstināt zema kalcija līmeņa asinīs risku, īpaši, ja nelietojat kalcija piedevas.

Mutes dobuma, zobu vai žokļa problēmas

Par blakusparādību, ko sauc par žokļa osteonekrozi (kaulu bojājums žoklī), pacientiem, kas lietoja Xbryk injekcijas ar vēzi saistīta stāvokļa ārstēšanai, tika ziņots bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem). Žokļa osteonekroze var rasties arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Ir svarīgi mēģināt novērst žokļa osteonekrozes attīstību, jo tas var būt grūti ārstējams stāvoklis, kas saistīts ar sāpēm. Lai pazeminātu žokļa osteonekrozes attīstības risku, Jums jāievēro daži piesardzības pasākumi:

- pirms zāļu lietošanas pastāstiet ārstam/medmāsai (veselības aprūpes speciālistam), ja Jums ir kādas mutes dobuma vai zobu problēmas. Jūsu ārstam jāatliek ārstēšanas uzsākšana, ja Jums ir nesaņēmušas brūces mutē pēc zobārstniecības procedūras vai ķirurģiskas operācijas mutes dobumā. Pirms Xbryk lietošanas sākšanas ārsts var ieteikt Jums pārbaudīt zobus;
- ārstēšanas laikā Jums jāuztur laba mutes higiēna un jāveic regulāra zobu pārbaude. Ja Jums ir zobu protēzes, jāpārliedzinās, ka tās pieguļ pareizi;
- ja Jums tiek ārstēti zobi vai tiek plānots veikt zobu ķirurģisku operāciju (piemēram, zoba ekstrakciju), informējiet par to ārstu un pastāstiet zobārstam, ka tiek ārstēti ar Xbryk;
- nekavējoties sazinieties ar ārstu un zobārstu, ja Jums rodas jebkādas mutes dobuma vai zobu problēmas, piemēram, vaļīgi zobi, sāpes vai pietūkums, vai nedzīstošas čūlas vai izdalījumi, jo tās var būt žokļa osteonekrozes pazīmes.

Pacientiem, kuriem tiek veikta ķīmijterapija un/vai staru terapija, kuri lieto steroīdus vai angiogēnēzi nomācošas zāles (lieto vēža ārstēšanai), kuriem tiek veiktas zobu ķirurģiskas operācijas, kuri nesaņem regulāru zobu aprūpi, slimo ar kādu smaganu slimību vai kuri ir smēķētāji, var būt augstāks žokļa osteonekrozes attīstības risks.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Dažiem cilvēkiem ārstēšanās laikā ar denosumabu radušies netipiski augšstilba kaula lūzumi. Ja Jums rodas jaunas vai neparastas sāpes gūžās, cirksnī vai augšstilbos, sazinieties ar savu ārstu.

Augsts kalcija līmenis asinīs pēc ārstēšanas ar Xbryk pārtraukšanas

Dažiem pacientiem ar milzu šūnu kaulu audzēju izveidojās augsts kalcija līmenis asinīs dažu nedēļu līdz mēnešu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ārsts novēros, vai Jums nav augsta kalcija līmeņa pazīmju un simptomu pēc Xbryk lietošanas pārtraukšanas.

Bērni un pusaudži

Xbryk nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, izņemot pusaudžus ar milzu šūnu kaulu audzēju, kuriem kaulu augšana ir apstājusies. Denosumaba lietošana bērniem un pusaudžiem ar citiem vēža veidiem, kas izplatījušies kaulos, nav pētīta.

Citas zāles un Xbryk

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ietver zāles, ko var iegādāties bez receptes. Īpaši svarīgi, lai Jūs izstāstītu savam ārstam, ja tiek ārstēts ar:

- citām zālēm, kas satur denosumabu,
- bisfosfonātu.

Jūs nedrīkstat lietot Xbryk kopā ar citām zālēm, kas satur denosumabu vai bisfosfonātus.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Denosumabs nav pārbaudīts grūtniecēm. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Xbryk neiesaka lietot grūtniecības laikā. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Xbryk un vismaz 5 mēnešus pēc tās jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Ja ārstēšanās ar Xbryk laikā vai mazāk nekā 5 mēnešus pēc ārstēšanās ar Xbryk pārtraukšanas Jums iestājas grūtniecība, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Nav zināms, vai denosumabs izdalās krūts pienā. Ir svarīgi izstāstīt savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Ņemot vērā ieguvumu no krūts barošanas bērnam un ieguvumu no Xbryk lietošanas mātei, ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt lietot Xbryk.

Ja ārstēšanās ar Xbryk laikā Jūs barojat bērnu ar krūti, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Xbryk neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Xbryk satur sorbītu (E420)

Šīs zāles satur 74,8 mg sorbīta (E420) katrā flakonā.

Xbryk satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 120 mg devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Xbryk

Xbryk jāievada veselības aprūpes speciālista uzraudzībā.

Ieteicamā Xbryk deva ir 120 mg vienreizējas subkutānas injekcijas veidā ik pēc 4 nedēļām, ko ievada augšstilbā, vēdera priekšējā sienā vai augšdelma sānu virsmā. Ja Jums ārstē milzu šūnu kaulu audzēju, 1 nedēļu un 2 nedēļas pēc pirmās devas Jūs saņemsiet papildu devu.

Nekratīt.

Ārstēšanās laikā ar Xbryk Jums jāuzņem arī papildu kalciji un D vitamīns, ja vien Jums asinīs nav pārāk daudz kalcija. Jūsu ārsts pārrunās to ar Jums.

Neskaidrību gadījumā vaicājiņiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lūdzu, nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja Jums ārstēšanās ar Xbryk laikā attīstās kāds no šiem simptomiem (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- spazmas, muskuļu raustīšanās, krampji muskuļos, nejutīgums vai tirpšana roku, kāju pirkstos vai ap muti un/vai krampji, apjukums vai samaņas zudums. Šīs var būt pazīmes, ka Jums ir zems kalcija līmenis asinīs. Zems kalcija līmenis asinīs var arī izraisīt sirdsdarbības izmaiņas, ko sauc par QT intervāla pagarināšanos, ko var redzēt elektrokardiogrammā (EKG).

Lūdzu, nekavējoties izstāstiet savam ārstam un zobārstam, ja Jums ārstēšanas ar Xbryk laikā vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas rodas kāds no šiem simptomiem (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- pastāvīgas sāpes mutē un/vai žoklī, un/vai pietūkums vai nedzīstošs jēlums mutē vai žoklī, izdalījumi, nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī, vai vaļīgs zobs varētu būt žokļa kaula bojājuma (osteonekrozes) pazīmes.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- kaulu, locītavu un/vai muskuļu sāpes, kas dažkārt ir stipras,
- elpas trūkums,
- caureja.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- zems fosfāta līmenis asinīs (hipofosfatēmija),
- zoba izkrišana,
- pārmērīga svīšana,
- pacientiem ar progresējošu vēzi: cita veida vēža attīstīšanās.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- augsts kalcija līmenis asinīs (hiperkalciēmija) pēc ārstēšanas pārtraukšanas pacientiem ar milzu šūnu kaulu audzēju,
- jaunas vai neparastas sāpes gūžās, cirksnī vai augšstilbos (tās var būt agras pazīmes iespējamam augšstilba kaula lūzumam),
- izsitumi, kas var rasties uz ādas, vai čūlas mutes dobumā (zāļu izraisīti lihenoidi izsitumi).

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- alerģiskas reakcijas (piemēram, sēkšana vai apgrūtināta elpošana, sejas, lūpu, mēles, rīkles vai citu ķermeņa daļu pietūkums; izsitumi, nieze vai nātrene uz ādas). Retos gadījumos alerģiskas reakcijas var būt smagas,

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- piekonsultējieties ar ārstu, ja Jums ir ausu sāpes, izdalījumi no auss un/vai ausu infekcija. Šīs var būt kaulu bojājuma pazīmes ausī.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Xbryk

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes pēc “EXP” un kastītes pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pirms injekcijas flakonu var izņemt no ledusskapja, lai tas sasniegtu istabas temperatūru (līdz 25°C).

Tas padarīs injekciju komfortablāku.

Ja flakons ir izņemts istabas temperatūras sasniegšanai (līdz 25°C), to var uzglabāt istabas temperatūrā vienu laika periodu līdz 60 dienām, nepārsniedzot sākotnējo derīguma termiņu. Ja to neizlieto šajā 60 dienu periodā, Xbryk var ievietot atpakaļ ledusskapī uz 28 dienām turpmākai lietošanai. Nelietojiet flakonu pēc derīguma termiņa beigām, kas uzdrukāts uz etiķetes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiņiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Xbryk satur

- Aktīvā viela ir denosumabs. Katrs flakons satur 120 mg denosumaba 1,7 ml šķīduma (atbilst 70 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, sorbīts (E420), polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

Xbryk ārējais izskats un iepakojums

Xbryk ir šķīdums injekcijām flakonā (injekcija).

Xbryk ir dzidrs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķīdums. Tas var saturēt nelielu daudzumu caurspīdīgas vai baltas daļiņas.

Katrs iepakojums satur vienu vai trīs vienreizējas lietošanas flakonus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

- Pirms ievadīšanas Xbryk šķīdums ir vizuāli jāpārbauda. Šķīdums var saturēt caurspīdīgu vai baltu olbaltumvielām līdzīgu daļiņu zīmes. Neinjicēt šķīdumu, ja tas ir duļķains vai mainījies krāsu.
- Nekratīt.
- Lai izvairītos no diskomforta sajūtas injekcijas vietā, flakonam pirms injekcijas jāsasniedz istabas temperatūra (līdz 25°C) un injekcija jāveic lēnām.
- Jāinjicē viss flakona saturs.

- Denosumaba ievadišanai ieteicama 27. izmēra adata.
- Flakonu nedrīkst lietot atkārtoti.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.