BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vevzuo 120 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 120 mg denosumab in 1,7 ml oplossing (70 mg/ml).

Denosumab is een humaan monoklonaal IgG2-antilichaam geproduceerd in een zoogdiercellijn (Chinese hamster ovariumcellen) via recombinant DNA-technologie.

Hulpstof met bekend effect
Elke 1,7 ml oplossing bevat 79,9 mg sorbitol.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).
Heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van botcomplicaties (pathologische fractuur, bestraling van bot, ruggenmergcompressie ofchirurgie van het bot) bij volwassenen met gevorderde maligniteiten waarbij bot is betrokken (zie rubriek 5.1).

Behandeling van volwassenen en adolescenten met een volgroeid skelet met reusceltumor van het bot (‘giant cell tumour of bone’) die niet-reseceerbaar is of waarbij chirurgische resectie waarschijnlijk leidt tot ernstige morbiditeit.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Vevzuo moet worden toegediend onder de verantwoordelijkheid van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Dosering

Dagelijkse suppletie met ten minste 500 mg calcium en 400 IE vitamine D is bij alle patiënten noodzakelijk, tenzij er sprake is van hypercalciëmie (zie rubriek 4.4).

De bijsluiter en de herinneringskaart voor patiënten moeten worden meegegeven aan patiënten die worden behandeld met Vevzuo.

Preventie van botcomplicaties bij volwassenen met gevorderde maligniteiten waarbij bot is betrokken
De aanbevolen dosering is 120 mg toegediend als een enkelvoudige subcutane injectie eenmaal per 4 weken in dij, buik of bovenarm.

Reusceltumor van het bot

De aanbevolen dosering van Vevzuo is 120 mg toegediend als een enkelvoudige subcutane injectie eenmaal per 4 weken in de dij, buik of bovenarm met extra doses van 120 mg op dag 8 en 15 van de behandeling in de eerste maand van de therapie.

Patiënten in de fase II-studie die een volledige resectie van een reusceltumor van het bot hebben ondergaan, zijn na de chirurgische ingreep nog eens 6 maanden behandeld, overeenkomstig het studieprotocol.

Patiënten met een reusceltumor van het bot dienen met regelmatige intervallen te worden onderzocht om na te gaan of ze nog steeds baat hebben bij de behandeling. Bij patiënten bij wie de ziekte met denosumab onder controle is gebracht, is het effect van het onderbreken of stopzetten van de behandeling niet beoordeeld. Beperkte gegevens bij deze patiënten duiden echter niet op een terugval na stopzetting van de behandeling.

Nierfunctiestoornis
Voor patiënten met een nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.4 voor aanbevelingen voor de monitoring van calcium, en rubriek 4.8 en 5.2).

Leverfunctiestoornis
De veiligheid en werkzaamheid van denosumab zijn niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Ouderen (leeftijd ≥ 65)
Voor ouderen is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van denosumab zijn niet vastgesteld bij pediatrische patiënten (leeftijd < 18 jaar) behalve bij adolescenten met een volgroeid skelet (leeftijd 12-17 jaar) met een reusceltumor van het bot.

Vevzuo wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten (leeftijd < 18 jaar) behalve bij adolescentenmet een volgroeid skelet (leeftijd 12-17 jaar) met een reusceltumor van het bot (zie rubriek 4.4).

Behandeling van adolescenten met een volgroeid skelet met een reusceltumor van het bot die niet-reseceerbaar is of waarbij chirurgische resectie waarschijnlijk leidt tot ernstige morbiditeit: de dosering is gelijk aan die bij volwassenen.

Remming van RANK/RANK-ligand (RANKL) werd in experimenteel onderzoek bij dieren geassocieerd met remming van botgroei en afwezigheid van tanddoorbraak. Deze veranderingen waren gedeeltelijk reversibel bij stopzetting van RANKL-remming (zie rubriek 5.3).

Wijze van toediening
Voor subcutaan gebruik.

Vevzuo 120 mg/1,7 ml oplossing in een injectieflacon voor eenmalig gebruik:
De inhoud van de 120 mg/1,7 ml injectieflacon mag uitsluitend worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Voor instructies over het gebruik, de hantering en de verwijdering, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Ernstige, onbehandelde hypocalciëmie (zie rubriek 4.4).
Niet-genezen laesies als gevolg van kaak-of mondchirurgie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Suppletie van calcium en vitamine D

Suppletie van calcium en vitamine D is bij alle patiënten noodzakelijk, tenzij er sprake is van hypercalciëmie (zie rubriek 4.2).

Hypocalciëmie

Reeds bestaande hypocalciëmie dient voorafgaand aan behandeling met Vevzuo te worden gecorrigeerd. Hypocalciëmie kan op elk moment tijdens de behandeling met Vevzuo optreden. De calciumspiegel dient te worden gecontroleerd (i) vóór de toediening van de eerste dosis Vevzuo, (ii)binnen twee weken na de eerste dosis, (iii) als symptomen optreden die kunnen duiden op hypocalciëmie (zie rubriek 4.8 voor de symptomen). Tijdens de behandeling van patiënten met risicofactoren voor hypocalciëmie, of indien dit aangewezen is op basis van de klinische toestand vande patiënt, dient aanvullende controle van de calciumspiegel te worden overwogen.

Patiënten dienen te worden gestimuleerd om symptomen te melden die kunnen duiden op hypocalciëmie. Als er tijdens de behandeling met Vevzuo hypocalciëmie optreedt, kunnen aanvullende calciumsuppletie en aanvullende controle noodzakelijk zijn.

In de postmarketingsetting is ernstige symptomatische hypocalciëmie (inclusief gevallen met fatale afloop) gemeld (zie rubriek 4.8), waarbij de meeste gevallen zich voordeden tijdens de eerste weken van de behandeling, al kunnen deze zich ook later voordoen.

Nierfunctiestoornis

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) of patiënten die wordengedialyseerd, hebben een verhoogd risico om hypocalciëmie te ontwikkelen. Het risico op het ontwikkelen van hypocalciëmie en de hierbij optredende verhoging van het parathyroïdhormoon stijgtmet een toenemende graad van nierinsufficiëntie. Regelmatige controle van de calciumspiegel is vooral bij deze patiënten belangrijk.

Osteonecrose van de kaak (ONJ)

ONJ is vaak gemeld bij patiënten die denosumab toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

De start van de behandeling of een nieuwe kuur moet worden uitgesteld bij patiënten met niet-genezenopen beschadigingen van zachte weefsels in de mond. Voorafgaand aan de behandeling met denosumab wordt een tandheelkundig onderzoek met een preventieve tandheelkundige behandeling eneen individuele risico-baten beoordeling aanbevolen.

De volgende risicofactoren moeten worden overwogen bij de beoordeling van het risico op het ontwikkelen van ONJ bij een patiënt:

- potentie van het geneesmiddel dat de botresorptie remt (hoger risico bij zeer krachtige middelen), toedieningsweg (hoger risico bij parenterale toediening) en de cumulatieve dosis vanbotresorptie therapie.
- kanker, comorbiditeiten (bijv. bloedarmoede, stollingsstoornis, infectie), roken.
- gelijktijdige behandelingen: corticosteroïden, chemotherapie, angiogeneseremmers, radiotherapie aan hoofd en nek.
- slechte mondhygiëne, parodontitis, slecht passend kunstgebit, reeds bestaande tandheelkundigeziekte, invasieve tandheelkundige ingrepen (bijv. het trekken van een tand of

kies).

Alle patiënten dienen te worden gestimuleerd om te zorgen voor een goede mondhygiëne, om regelmatig voor controle naar de tandarts te gaan en om onmiddellijk eventuele problemen in de mond te melden zoals mobiliteit van gebitselementen, pijn of zwelling, of niet-genezende zweren of pusafscheiding tijdens de behandeling met denosumab. Gedurende de behandeling moeten invasieve tandheelkundige ingrepen alleen na zorgvuldige overweging worden uitgevoerd en moet de ingreep niet kort voor of na het toedienen van Vevzuo plaatsvindt.

Het behandelplan van de patiënten bij wie ONJ optreedt, moet worden opgesteld in nauwe samenwerking tussen de behandelend arts en een tandarts of kaakchirurg die deskundig is op het gebied van ONJ. Een tijdelijke onderbreking van de behandeling met Vevzuo dient te worden overwogen tot de aandoening verdwijnt en, waar mogelijk, risicofactoren die hiertoe bijdragen zijn verminderd.

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang is gemeld bij gebruik van denosumab. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de uitwendige gehoorgang zijn onder andere gebruik van steroïden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang bij patiëntendie denosumab toegediend krijgen en bij wie oorsymptomen optreden, waaronder chronische oorinfecties.

Atypische femurfracturen

Atypische femurfracturen zijn gerapporteerd bij patiënten die worden behandeld met denosumab (zie rubriek 4.8). Atypische femurfracturen, gelokaliseerd in de subtrochantaire en de diafyseregio van het femur, kunnen na een minimaal trauma of zonder trauma optreden. Deze fracturen worden gekarakteriseerd door specifieke radiografische beelden. Atypische femurfracturen zijn tevens gerapporteerd bij patiënten met bepaalde comorbiditeiten (bijv. vitamine D-deficiëntie, reumatoïde arthritis, hypofosfatasemie) en bij patiënten die behandeld zijn met bepaalde geneesmiddelen (bijv. bisfosfonaten, glucocorticoïden, protonpompremmers). Deze fracturen zijn ook opgetreden zonder antiresorptieve therapie.

Soortgelijke gerapporteerde fracturen die geassocieerd worden met bisfosfonaten zijn vaak bilateraal; daarom dient het contralaterale femur te worden onderzocht bij patiënten die worden behandeld met denosumab en een femurschachtfractuur hebben gehad. Indien een atypische femurfractuur bij een patiënt vermoed wordt, dient het staken van de therapie met Vevzuo te worden overwogen in afwachting van de op de individuele risico-batenbalans gebaseerde evaluatie van de patiënt. Tijdens debehandeling met denosumab dienen patiënten te worden geadviseerd om nieuwe of ongebruikelijke pijn in de dij, de heup of de lies te melden. Patiënten met deze symptomen moeten worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

Hypercalciëmie na het stopzetten van de behandeling bij patiënten met reusceltumor van het bot en bijpatiënten met een groeiend skelet

Klinisch significante hypercalciëmie waarvoor ziekenhuisopname vereist is en met acuut nierletsel als complicatie is gemeld bij met denosumab behandelde patiënten met reusceltumor van het bot, weken of maanden na het stopzetten van de behandeling.

Controleer patiënten na het stopzetten van de behandeling op tekenen en symptomen van hypercalciëmie, overweeg een periodieke beoordeling van de serumcalciumspiegel en beoordeel opnieuw de suppletiebehoefte van calcium en vitamine D van de patiënt (zie rubriek 4.8).

Vevzuo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een groeiend skelet (zie rubriek 4.2). Klinisch significante hypercalciëmie werd ook gerapporteerd bij deze patiëntgroep, weken tot maanden na

hetstopzetten van de behandeling.

Overige

Patiënten die worden behandeld met Vevzuo dienen niet tegelijkertijd te worden behandeld met andere denosumab-bevattende geneesmiddelen (voor de indicatie osteoporose).

Patiënten die worden behandeld met Vevzuo dienen niet tegelijkertijd te worden behandeld met bisfosfonaten.

Maligniteit in een reusceltumor van het bot of progressie naar gemetastaseerde ziekte komt niet vaak voor en is een bekend risico bij patiënten met een reusceltumor van het bot. Patiënten moeten wordengecontroleerd op radiologische tekenen van maligniteit, nieuwe radiolucentie of osteolyse. De beschikbare klinische gegevens duiden niet op een verhoogd risico van maligniteit bij patiënten met een reusceltumor van het bot die behandeld zijn met denosumab.

Waarschuwingen voor hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat sorbitol. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 120 mg, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Dit middel bevat 0,17 mg polysorbaat 20 per 120 mg/1,7 ml injectieflacon, overeenkomend met 0,1 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. De patiënt/verzorger moet worden geïnstrueerd om hun arts te vertellen of hij of zij of hun kind een gekende allergie heeft.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

In klinische onderzoeken werd denosumab toegediend in combinatie met standaardbehandeling tegen kanker en bij patiënten die eerder bisfosfonaten hadden gekregen. Er waren geen klinisch relevante veranderingen in dalserumconcentraties en de farmacodynamiek van denosumab (voor creatinine gecorrigeerde urinaire N-telopeptide; uNTX/Cr) door gelijktijdige chemotherapie en/of hormoontherapie of door eerdere blootstelling aan intraveneus toegediend bisfosfonaat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van denosumab bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Vevzuo wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Vrouwen moeten worden geadviseerd niet zwanger te worden tijdens en ten minste 5 maanden na een behandeling met Vevzuo. De effecten van Vevzuo zijn waarschijnlijk meer uitgesproken tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap aangezien de passage van monoklonale antilichamen door de placenta lineair verloopt met het vorderen van de zwangerschap, waarbij de grootste hoeveelheid passeert tijdens het derde trimester.

Borstvoeding

Het is niet bekend of denosumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Onderzoeken bij knock-out muizen

suggererendat de afwezigheid van RANKL gedurende de zwangerschap de ontwikkeling van de borstklieren kan belemmeren, wat postpartum leidt tot een verstoorde lactatie (zie rubriek 5.3). Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Vevzuo moet worden gestaaktdan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van denosumab op de vruchtbaarheid bij de mens.Resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vevzuo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algehele veiligheidsprofiel komt overeen voor alle goedgekeurde indicaties van Vevzuo.

Hypocalciëmie werd zeer vaak gemeld na toediening van denosumab, vooral in de eerste twee weken. Hypocalciëmie kan ernstig en symptomatisch zijn (zie rubriek 4.8 – beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). De afname van de serumcalciumspiegel werd over het algemeen adequaat opgevangendoor calcium- en vitamine-D-suppletie. De meest voorkomende bijwerking met denosumab is skeletspierstelselpijn. Gevallen van osteonecrose van de kaak (zie rubriek 4.4 en 4.8 – beschrijving van geselecteerde bijwerkingen) zijn vaak waargenomen bij patiënten die behandeld worden met denosumab.

Tabel met bijwerkingen

De volgende conventie werd gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen op basis van incidentiecijfers in vier klinische fase III-onderzoeken, twee klinische fase II-onderzoeken en postmarketingervaring (zie tabel 1): zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep en systeem/orgaanklasseworden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken, multipel myeloom, of met reusceltumor van het bot

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentiecategorie	Bijwerkingen
Neoplasmata, benigne, maligneen niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak	Nieuwe primaire maligniteit[1]
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheid voor het geneesmiddel[1]
	Zelden	Anafylactische reactie[1]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Hypocalciëmie[1, 2]
	Vaak	Hypofosfatemie
	Soms	Hypercalciëmie na het stopzetten van de behandeling bij patiënten met reusceltumor van het bot3
Ademhalingsstelsel-,borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree
	Vaak	Tandextractie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Hyperhidrosis
	Soms	Lichenoïde reacties door medicijngebruik1
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Skeletspierstelselpijn1
	Vaak	Osteonecrose van de kaak1
	Soms	Atypische femurfractuur1
	Niet bekend	Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang3,4
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Injectieplaatsreacties[5]

[1] Zie rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
[2] Zie rubriek Andere speciale patiëntengroepen
[3] Zie rubriek 4.4
[4] Klasse effect
[5] Waaronder injectieplaatspijn.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypocalciëmie
Een hogere incidentie van hypocalciëmie bij patiënten behandeld met denosumab in vergelijking metzoledroninezuur is waargenomen in klinische onderzoeken naar SRE-preventie.

De hoogste incidentie van hypocalciëmie werd waargenomen in een fase III-onderzoek bij patiënten met multipel myeloom. Hypocalciëmie werd gemeld bij 16,9% van de patiënten behandeld met denosumab en bij 12,4% van de patiënten behandeld met zoledroninezuur. Een graad 3-afname in serumcalciumspiegels werd waargenomen bij 1,4% van de patiënten die zijn behandeld met denosumab en bij 0,6% van de patiënten die zijn behandeld met zoledroninezuur. Een graad 4-afname in serumcalciumspiegels werd waargenomen bij 0,4% van de patiënten behandeld met denosumab en bij 0,1% van de patiënten behandeld met zoledroninezuur.

In drie actief gecontroleerde klinische fase III-onderzoeken bij patiënten met gevorderde maligniteitenwaarbij bot was betrokken, werd bij 9,6% van de met denosumab behandelde patiënten en bij 5,0% van de met zoledroninezuur behandelde patiënten hypocalciëmie gemeld.

Er deed zich een graad 3-afname van de serumcalciumspiegel voor bij 2,5% van de met denosumab behandelde patiënten en bij 1,2% van de patiënten behandeld met zoledroninezuur. Er was sprake vaneen graad 4-afname van de serumcalciumspiegel bij 0,6% van de met denosumab behandelde patiënten en bij 0,2% van de patiënten behandeld met zoledroninezuur (zie rubriek 4.4).

In twee klinische fase II-onderzoeken met één onderzoeksarm bij patiënten met reusceltumor van hetbot, werd bij 5,7% van de patiënten hypocalciëmie gemeld. Geen van de ongewenste voorvallen werd als ernstig beoordeeld.

In de postmarketingsetting werd ernstige symptomatische hypocalciëmie (inclusief gevallen met fatale afloop) gemeld, waarbij de meeste gevallen optraden tijdens de eerste weken na het starten van de behandeling. Voorbeelden van klinische manifestaties van ernstige symptomatische hypocalciëmie omvatten onder meer verlenging van het QT-interval, tetanie, epileptische aanvallen en veranderde mentale toestand (waaronder coma) (zie rubriek 4.4). Symptomen van hypocalciëmie in klinische onderzoeken omvatten paresthesieën of spierstijfheid, spiertrekkingen, spasmen en spierkrampen.

Osteonecrose van de kaak (ONJ)
In klinische studies was de incidentie van ONJ hoger naarmate men langer aan de therapie werd blootgesteld; ONJ werd ook vastgesteld na het stoppen van de behandeling met denosumab, waarvan de meeste gevallen zich binnen 5 maanden na de laatste dosis voordeden. Patiënten met een voorgeschiedenis van ONJ of osteomyelitis van de kaak, een actieve aandoening van het gebit of de kaak waarbij een chirurgische ingreep noodzakelijk is, die geen genezing na tandheelkundige behandeling/mondchirurgie vertoonden of die een geplande invasieve tandheelkundige ingreep ondergingen, zijn uitgesloten van deelname aan de klinische onderzoeken.

Een hogere incidentie van ONJ bij patiënten die zijn behandeld met denosumab vergeleken met zoledroninezuur werd waargenomen in klinische onderzoeken naar SRE-preventie. De hoogste incidentie van ONJ werd waargenomen in een fase III-onderzoek bij patiënten met multipel myeloom.In de dubbelblinde behandelfase van dit onderzoek werd ONJ bevestigd bij 5,9% van de met denosumab behandelde patiënten (mediane blootstelling van 19,4 maanden, spreiding: 1-52) en bij 3,2% van de patiënten behandeld met zoledroninezuur. Na voltooiing van de dubbelblinde behandelfase van dit onderzoek, was de incidentie van ONJ gecorrigeerd voor patiëntjaren van bevestigde ONJ in de denosumab-groep (mediane blootstelling van 19,4 maanden, spreiding: 1-52), 2,0 per 100 patiëntjaren tijdens het eerste jaar van de behandeling, 5,0 in het tweede jaar en daarna 4,5. De mediane tijd tot ONJ was 18,7 maanden (spreiding: 1-44).

In de primaire behandelfases van drie actief gecontroleerde klinische fase III-onderzoeken bij patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken, werd ONJ bevestigd bij 1,8% van de met denosumab behandelde patiënten (mediane blootstelling van 12,0 maanden; spreiding: 0,1-40,5) en bij 1,3% van de met zoledroninezuur behandelde patiënten. De klinische kenmerken van deze gevallen waren in de behandelgroepen vergelijkbaar. Van de patiënten met bevestigde ONJ hadden de meesten (81% in beide behandelgroepen) een voorgeschiedenis van tandextractie, slechte mondhygiëne en/of gebruik van een tandheelkundig hulpmiddel. De meeste patiënten zijn behandeld met chemotherapie.

De onderzoeken bij patiënten met borst- of prostaatkanker waren inclusief een verlengingsfase van debehandeling met denosumab (mediane totale blootstelling van 14,9 maanden; spreiding: 0,1-67,2). Tijdens de verlengingsfase van de behandeling werd ONJ bevestigd bij 6,9% van de patiënten metborstkanker en met prostaatkanker. De totale incidentie van ONJ gecorrigeerd voor patiëntjaren was 1,1 per 100 patiëntjaren gedurende het eerste jaar van de behandeling, 3,7 in het tweede jaar en vervolgens 4,6. De mediane tijd tot ONJ was 20,6 maanden (spreiding: 4–53).

Een niet-gerandomiseerd, retrospectief, observationeel onderzoek bij 2.877 patiënten met kanker die zijn behandeld met denosumab of zoledroninezuur in Zweden, Denemarken en Noorwegen toont aan dat het incidentiepercentage van medisch bevestigd ONJ na 5 jaar 5,7% was (95% BI: 4,4; 7,3; mediane follow-uptijd van 20 maanden [bereik 0,2-60]) in een cohort van patiënten die zijn behandeld met denosumab en 1,4% (95% BI: 0,8; 2,3; mediane follow-uptijd van 13 maanden [bereik 0,1-60]) in een apart cohort van patiënten die zijn behandeld met zoledroninezuur. Het incidentiepercentage van ONJ na 5 jaar bij patiënten die van zoledroninezuur overstapten op denosumab was 6,6% (95% BI: 4,2; 10,0; mediane follow-uptijd van 13 maanden [bereik 0,2-60]).

In een fase III onderzoek bij patiënten met niet-uitgezaaide prostaatkanker (een patiëntenpopulatie waarvoor denosumab niet is geïndiceerd), die langer, tot 7 jaar, zijn blootgesteld aan behandeling, was de incidentie van bevestigde ONJ gecorrigeerd voor patiëntjaren 1,1 per 100 patiëntjaren gedurende het eerste jaar van de behandeling, 3,0 in het tweede jaar, en vervolgens 7,1.

In een langdurig, open-label klinisch fase II-onderzoek bij patiënten met reusceltumor van het bot (Studie 6, zie rubriek 5.1) werd ONJ bevestigd bij 6,8% van de patiënten, waaronder één adolescent (mediaan aantal doseringen was 34; spreiding 4-116). Bij de voltooiing van de studie was de medianedeelnameduur aan de studie inclusief safety follow-upfase 60,9 maanden (spreiding: 0-112,6). De totale incidentie van bevestigde ONJ gecorrigeerd voor patiëntjaren was 1,5 per 100 patiëntjaren (0,2 per 100 patiëntjaren tijdens het eerste jaar van de behandeling, 1,5 in het tweede jaar, 1,8 in het, derde jaar 2,1 in het vierde jaar, 1,4 in het vijfde jaar en daarna 2,2). De mediane tijd tot ONJ was 41 maanden (spreiding: 11-96).

Studie 7 werd uitgevoerd om patiënten met GCTB die in studie 6 waren behandeld gedurende een extra periode van 5 jaar of langer te blijven volgen. ONJ werd gemeld bij 6 patiënten (11,8%) van de 51 blootgestelde patiënten met een mediaan totaal van 42 doses denosumab. Drie van deze gevallen van ONJ werden medisch bevestigd.

Geneesmiddelgerelateerde overgevoeligheidsreacties
In de postmarketingsetting zijn gevallen van overgevoeligheid, inclusief uitzonderlijke gevallen van anafylactische reacties, gerapporteerd bij patiënten die denosumab toegediend kregen.

Atypische femurfracturen
In het klinisch onderzoeksprogramma zijn geheel zijn atypische femurfracturen soms gemeld bij patiënten die behandeld zijn met denosumab en het risico nam toe naarmate de behandeling langer duurde. Deze fracturen traden op tijdens de behandeling en tot 9 maanden nadat de behandeling was stopgezet (zie rubriek 4.4).

In het klinisch onderzoeksprogramma voor GCTB zijn atypische femurfracturen vaak gemeld bij patiënten die behandeld werden met Vevzuo. In studie 6 was de incidentie van bevestigde atypische femurfracturen 0,95% (5/526) bij patiënten met reusceltumor van het bot. In vervolgstudie 7 was de incidentie van bevestigde atypische femurfracturen 3,9% (2/51) van de aan denosumab blootgestelde patiënten.

Skeletspierstelselpijn
In de postmarketingsetting werd skeletspierstelselpijn, waaronder ernstige gevallen, gemeld bij patiënten die denosumab kregen. In klinische onderzoeken kwam skeletspierstelselpijn zeer vaak voor in zowel de groep met denosumab als die met zoledroninezuur. Skeletspierstelselpijn die leidde tot stopzetting van de onderzoeksbehandeling kwam soms voor.

Nieuwe primaire maligniteit
In de primaire dubbelblinde behandelfases van vier actief gecontroleerde klinische fase III-onderzoeken bij patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken, werd een nieuwe primaire maligniteit gerapporteerd bij 54 (1,5%) van de 3.691 met denosumab behandelde patiënten (mediane blootstelling van 13,8 maanden; spreiding: 1,0-51,7) en bij 33 (0,9%) van de 3.688 met zoledroninezuur behandelde patiënten (mediane blootstelling van 12,9 maanden; spreiding: 1,0-50,8).

De cumulatieve incidentie na één jaar was respectievelijk 1,1% voor denosumab en 0,6% voor zoledroninezuur.

Er bestond geen duidelijk behandelingsgerelateerd patroon voor afzonderlijke vormen van kanker ofkankergroepen.

Bij patiënten met reusceltumor van het bot was in studie 6 de incidentie van nieuwe maligniteit, met inbegrip van maligniteiten van het bot en buiten het bot, 3,8% (20/526). In vervolgstudie 7 was de incidentie 11,8% (6/51) van de aan denosumab blootgestelde patiënten.

Lichenoïde reacties door medicijngebruik
Lichenoïde reacties door medicijngebruik (bijvoorbeeld reacties die lijken op lichen planus) zijn gemeld bij patiënten in de postmarketingsetting.

Pediatrische patiënten

Denosumab werd beoordeeld in een open-label onderzoek waarin 28 adolescenten met een volgroeid skelet en met reusceltumor van het bot waren opgenomen. Op basis van deze beperkte gegevens leekhet bijwerkingenprofiel overeen te komen met dat van volwassenen.

Klinisch significante hypercalciëmie na het stopzetten van de behandeling werd gemeld in de postmarketingsetting bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.4).

Andere speciale patiëntengroepen

Nierfunctiestoornis
In een klinisch onderzoek hadden patiënten zonder een gevorderde maligniteit met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) of patiënten met nierdialyse een verhoogd risico ophet ontwikkelen van hypocalciëmie wanneer zij geen calciumsuppletie kregen. Het risico op de ontwikkeling van hypocalciëmie tijdens de behandeling met denosumab stijgt naarmate de ernst van de nierinsufficiëntie toeneemt. In een klinisch onderzoek bij patiënten zonder gevorderde kanker trad, ondanks calciumsuppletie, hypocalciëmie op bij 19% van de patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) en bij 63% van de patiënten die met nierdialyse zijn behandeld. De totale incidentie van klinisch significante hypocalciëmie was 9%.

Hierbij optredende verhogingen van de waarden voor parathyroïdhormoon zijn eveneens waargenomen bij met denosumab behandelde patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of patiënten die met nierdialyse zijn behandeld. De controle van calciumspiegels en voldoende inname van calciumen vitamine D is vooral belangrijk bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend wordengevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingente melden viahet nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken werd geen ervaring opgedaan met overdosering. Denosumab werd in klinische onderzoeken toegediend in doseringen tot maximaal 180 mg per 4 weken en 120 mg wekelijks gedurende 3 weken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor behandeling van botziekten – andere geneesmiddelen die de botstructuur en mineralisatie beïnvloeden, ATC-code: M05BX04

Vevzuo is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (https://www.ema.europa.eu).

Werkingsmechanisme

RANKL komt voor als een transmembraaneiwit of een oplosbaar eiwit. RANKL is essentieel voor de vorming, functie en overleving van osteoclasten, het celtype dat als enige verantwoordelijk is voor botresorptie. Door RANKL gestimuleerde verhoogde osteoclastactiviteit is een belangrijke mediator voor botdestructie bij gemetastaseerde botziekte en multipel myeloom. Denosumab is een humaan monoklonaal antilichaam (IgG2) dat zich richt op, en met hoge affiniteit en specificiteit bindt aan RANKL, waardoor wordt voorkomen dat er interactie tussen RANKL en RANK optreedt. Dit leidt totminder osteoclasten en een verminderde functie van de osteoclasten, en dus tot minder botresorptie endoor kanker geïnduceerde vernietiging van botweefsel.

Reusceltumoren van het bot worden gekenmerkt door neoplastische stromacellen met expressie van RANK-ligand en osteoclastachtige reuscellen met RANK-expressie. Bij patiënten met reusceltumor van het bot bindt denosumab aan RANK-ligand, wat het aantal osteoclastachtige reuscellen significantverlaagt of deze elimineert. Hierdoor vermindert osteolyse en wordt proliferatief tumorstroma vervangen door niet-proliferatief, gedifferentieerd, dicht nieuw botweefsel.

Farmacodynamische effecten

In klinische fase II-onderzoeken met patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken, resulteerde subcutane (s.c.) toediening van denosumab elke 4 weken (Q4W) of elke 12 weken in een snelle afname van markers voor botresorptie (uNTX/Cr, serum-CTx), met binnen 1 week mediane afnamen met ongeveer 80% voor uNTX/Cr, ongeacht eerdere behandeling met een bisfosfonaat of de uNTX/Cr-spiegel bij baseline. In klinische fase III-onderzoeken met patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken, bleven mediane uNTX/Cr-afnamen van ongeveer 80% gehandhaafd tot en met 49 weken behandeling met denosumab (120 mg Q4W).

Immunogeniciteit

Tijdens behandeling met denosumab kunnen antilichamen tegen denosumab worden aangemaakt. Er is geen duidelijke correlatie waargenomen tussen de aanmaak van antilichamen en de farmacokinetiek, klinische respons of ongewenste voorvallen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met botmetastasen van solide tumoren

De werkzaamheid en veiligheid van 120 mg denosumab s.c. elke 4 weken of 4 mg zoledroninezuur (dosis aangepast aan verminderde nierfunctie) i.v. elke 4 weken zijn vergeleken in drie gerandomiseerde, dubbelblinde actief gecontroleerde onderzoeken bij voor i.v. bisfosfonaat naïeve patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken: volwassenen met borstkanker (onderzoek 1), andere solide tumoren of multipel myeloom (onderzoek 2) en castratieresistente prostaatkanker (onderzoek 3). Binnen deze actief gecontroleerde klinische onderzoeken is de veiligheid van 5.931 patiënten geëvalueerd. Patiënten met een voorgeschiedenis van ONJ of osteomyelitis van de kaak, een actieve gebits- of kaakaandoening met noodzaak van mondchirurgie, geen genezing na tandheelkundige behandeling/mondchirurgie of een geplande invasieve tandheelkundige ingreep kwamen niet in aanmerking voor inclusie in deze onderzoeken. De primaire en secundaire eindpunten beoordeelden het optreden van een of meer botcomplicaties (SRE's). In onderzoeken die de superioriteit van denosumab ten opzichte van zoledroninezuur aantoonden, kregen patiënten een vooraf gespecificeerde tweejarige verlengingsfase van de behandeling met open label denosumab aangeboden. Een SRE werd gedefinieerd als een van de volgende: pathologische fractuur (wervel of niet-wervel), bestraling van bot (inclusief het gebruik van radio-isotopen), chirurgie van bot of ruggenmergcompressie.

Denosumab verminderde het risico van het optreden van een SRE en de ontwikkeling van meerdere SRE's (eerste en daaropvolgende) bij patiënten met botmetastasen van solide tumoren (zie tabel 2).

Tabel 2. Werkzaamheidresultaten bij patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot wasbetrokken

	Onderzoek 1borstkanker		Onderzoek 2andere solide tumoren** of multipel myeloom		Onderzoek 3 prostaatkanker		Gecombineerde gevorderde kanker	
	Denosumab	**Zoledro-inezuur**	**Denosumab**	**Zoledro-ninezuur**	**Denosumab**	**Zoledro-inezuur**	**Denosumab**	**Zoledro-inezuur**
N	1.026	1.020	886	890	950	951	2.862	2.861
Eerste SRE								
Mediane tijd(maanden)	NB	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Verschil in mediane tijd (maanden)	NV		4,2		3,5		8,2	
HR (95% BI) /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-inferioriteit /Superioriteit p-waarden	< 0,0001† / 0,0101†		0,0007† / 0,0619†		0,0002† / 0,0085†		< 0,0001 / < 0,0001	
Aandeel patiënten (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Eerste en daaropvolgende SRE*								
Gemiddeld aantal/patiënt	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Rate Ratio (95%BI) / 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	
Superioriteitp-waarde	0,0012†		0,1447†		0,0085†		< 0,0001	
SMR per jaar	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Eerste SRE of HCM								
Mediane tijd(maanden)	NB	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (95% BI) /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	
Superioriteitp-waarde	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Eerste bestraling van bot								
Mediane tijd(maanden)	NB	NB	NB	NB	NB	28,6	NB	33,2
HR (95% BI) /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	
Superioriteitp-waarde	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

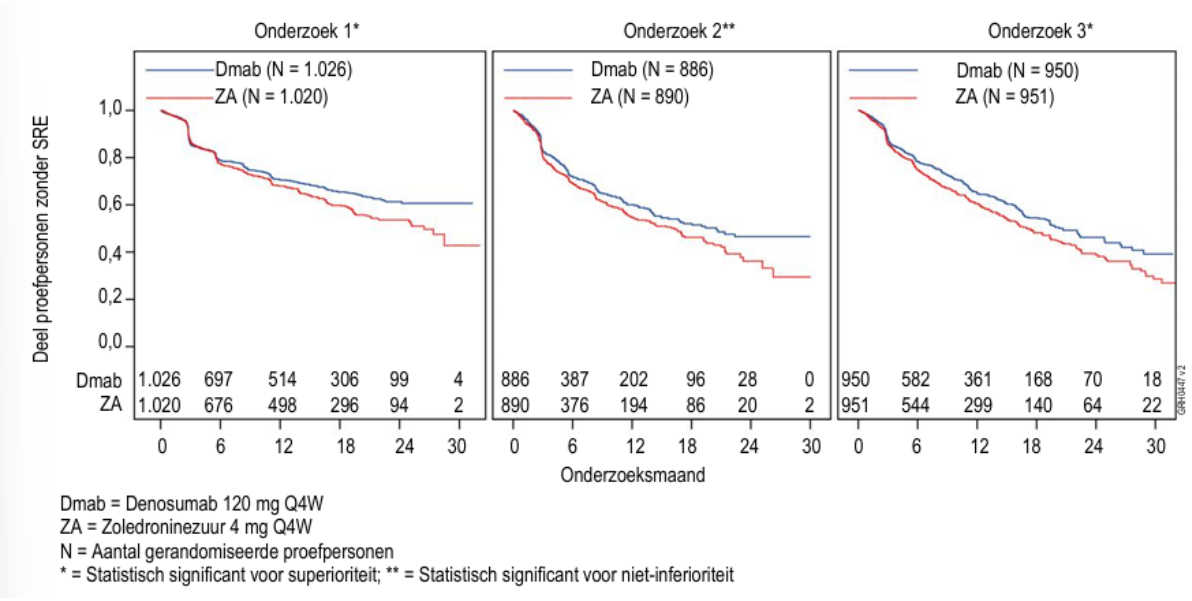
NB = niet bereikt; NV = niet voorhanden; HCM = hypercalciëmie door maligniteit; SMR = skeletal morbidityrate (skeletale morbiditeitfrequentie); HR = Hazard ratio; RRR = relatieve risicoreductie

† Gecorrigeerde p-waarden worden weergegeven voor de onderzoeken 1, 2 en 3 (de eindpunten eerste SRE en eerste en daaropvolgende SRE's);

* Geven alle skeletgebeurtenissen in de loop van de tijd weer; alleen gebeurtenissen ≥ 21 dagen na de voorgaande gebeurtenis worden geteld.

** Inclusief niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), niercelcarcinoom, colorectale kanker, kleincellig longcarcinoom, blaaskanker, hoofd- en halskanker, gastro-intestinale/urogenitale kanker en overige, met uitzondering van borst- en prostaatkanker.

Afbeelding 1. Kaplan-Meier diagrammen van tijd tot de eerste SRE tijdens het onderzoek



Ziekteprogressie en totale overleving met botmetastasen van solide tumoren

In alle drie de onderzoeken en de vooraf gespecificeerde analyse van de drie onderzoeken tezamen was de ziekteprogressie in de denosumab- en zoledroninezuurgroepen vergelijkbaar.

In onderzoek 1, 2 en 3 was de totale overleving in de denosumab- en zoledroninezuurgroepen in balans bij patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken: patiënten met borstkanker (Hazard ratio en 95% BI: 0,95 [0,81; 1,11]), patiënten met prostaatkanker (Hazard ratio en 95% BI: 1,03 [0,91; 1,17] en patiënten met andere solide tumoren of multipel myeloom (Hazard ratio en 95% BI: 0,95 [0,83;1,08]). Een post-hocanalyse in onderzoek 2 (patiënten met andere solide tumoren of multipel myeloom) onderzocht de totale overleving voor de 3 tumortypen gebruikt voor stratificatie (niet-kleincellig longcarcinoom, multipel myeloom en overige). De totale overleving was langer met denosumab bij niet-kleincellig longcarcinoom (Hazard ratio [95% BI] van 0,79 [0,65; 0,95]; n = 702) en langer met zoledroninezuur bij multipel myeloom (Hazard ratio [95% BI] van 2,26 [1,13; 4,50]; n = 180) en vergelijkbaar voor denosumab en zoledroninezuur bij overige tumortypen (Hazard ratio [95% BI] van 1,08 (0,90; 1,30); n = 894). Dit onderzoek controleerde niet voor prognostische factoren en antineoplastische behandelingen. In een gecombineerde, vooraf gespecificeerde analyse van de onderzoeken 1, 2 en 3 was de totale overleving voor denosumab en zoledroninezuur vergelijkbaar (Hazard ratio en 95% BI: 0,99 [0,91; 1,07]).

Effect op pijn

De tijd tot verbetering van pijn (d.w.z. ≥ 2 punten lagere BPI-SF-score voor ergste pijn dan bij baseline) was in alle onderzoeken en in de geïntegreerde analysen voor denosumab en zoledroninezuur vergelijkbaar. In een post-hoc analyse van de gecombineerde dataset werd de mediane tijd tot verergering van de pijn (> 4 punten hogere score voor ergste pijn) bij patiënten met lichte tot geen pijn bij baseline met denosumab langer dan met zoledroninezuur (198 versus 143 dagen) (p = 0,0002).

Klinische werkzaamheid bij patiënten met multipel myeloom

Denosumab werd geëvalueerd in een internationale, gerandomiseerde (1:1), dubbelblinde, actief gecontroleerde studie waarin denosumab werd vergeleken met zoledroninezuur bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom, studie 4.

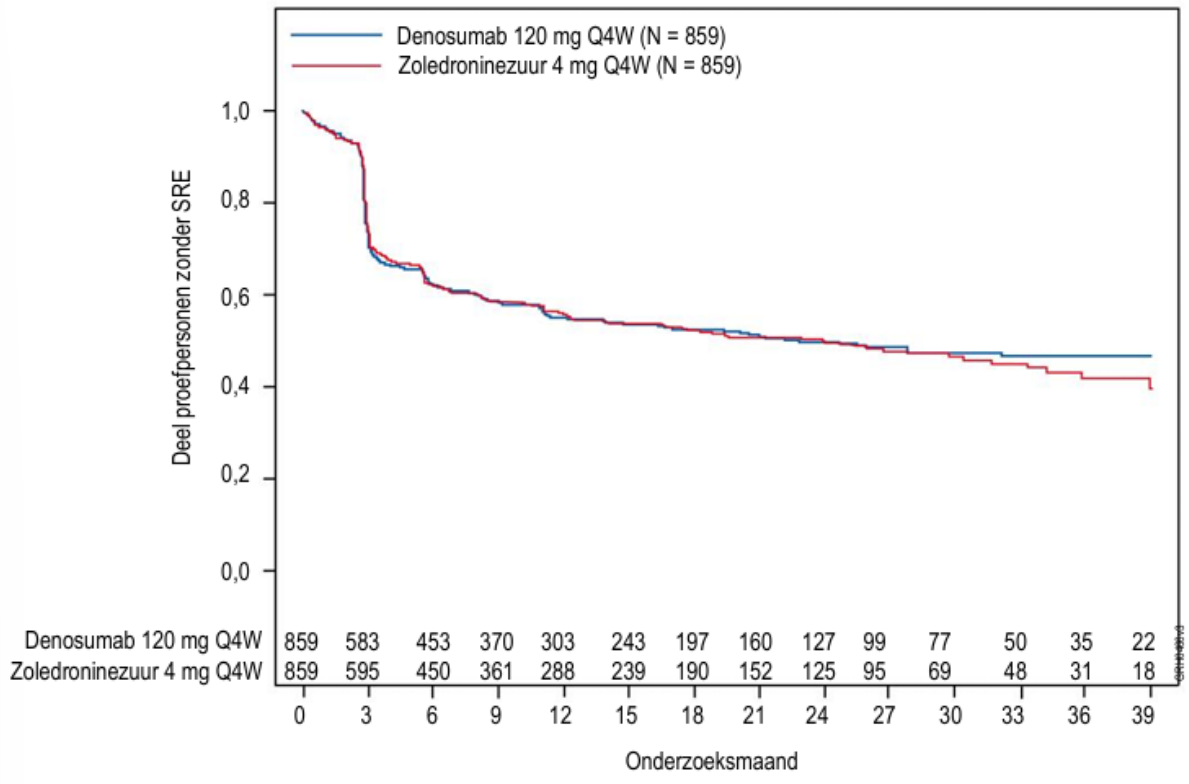
In deze studie zijn 1.718 patiënten met multipel myeloom met ten minste één botlaesie gerandomiseerd om 120 mg denosumab subcutaan elke 4 weken (Q4W) te krijgen of 4 mg

zoledroninezuur intraveneus (i.v.) elke 4 weken (dosis aangepast aan de nierfunctie). De primaire uitkomstmaat was het aantonen van niet-inferioriteit van tijd tot eerste botcomplicatie (SRE) tijdens het onderzoek in vergelijking met zoledroninezuur. Secundaire uitkomstmaten omvatten superioriteit van tijd tot eerste SRE, superioriteit van tijd tot eerste en volgende SRE en totale overleving. Een SRE werd gedefinieerd als één van de volgende: pathologische fractuur (wervel of niet-wervel), therpeutische botbestraling (inclusief het gebruik van radio-isotopen), chirurgie van bot of ruggenmergcompressie.

Over beide studiearmen was 54,5% van de patiënten voornemens om een autologe PBSC-transplantatie te ondergaan, 95,8% gebruikten of waren voornemens een nieuw anti-myeloom-middel te gebruiken (nieuwe therapieën omvatten bortezomib, lenalidomide of thalidomide) als eerstelijnsbehandeling en 60,7% van de patiënten had een eerdere SRE. Het aantal patiënten in beide studiearmen met ISS-stadium I, -stadium II en -stadium III bij diagnose was respectievelijk 32,4%, 38,2% en 29,3%.

Het mediane aantal toegediende doses was 16 voor denosumab en 15 voor zoledroninezuur. Werkzaamheidresultaten uit onderzoek 4 worden weergegeven in afbeelding 2 en tabel 3.

Afbeelding 2. Kaplan-Meier diagram van tijd tot eerste SRE tijdens het onderzoek bij patiëntenmet nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom



N = aantal gerandomiseerde proefpersonen

Tabel 3. Werkzaamheidresultaten voor denosumab in vergelijking met zoledroninezuur bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom

	Denosumab (N = 859)	**Zoledroninezuur (N = 859)**
Eerste SRE		
Aantal patiënten met SRE's (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Mediane tijd tot SRE (maanden)	22,8 (14,7; NE)	23,98 (16,56; 33,31)
Hazard ratio (95% BI)	0,98 (0,85; 1,14)	
Eerste en volgende SRE		
Gemiddeld aantal gebeurtenissen/patiënt	0,66	0,66
Rate ratio (95% BI)	1,01 (0,89; 1,15)	
Skeletale morbiditeitsfrequentie perjaar	0,61	0,62
Eerste SRE of HCM		
Mediane tijd (maanden)	22,14 (14,26; NE)	21,32 (13,86; 29,7)
Hazard ratio (95% BI)	0,98 (0,85; 1,12)	
Eerste bestraling van bot		
Hazard ratio (95% BI)	0,78 (0,53; 1,14)	
Totale overleving		
Hazard ratio (95% BI)	0,90 (0,70; 1,16)	

NE = niet in te schatten
HCM = hypercalciëmie door maligniteit

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen en adolescenten met een volgroeid skelet metreusceltumor van het bot

De veiligheid en werkzaamheid van denosumab zijn onderzocht in twee open-label fase II-onderzoeken met één onderzoeksarm (onderzoeken 5 en 6) waarin 554 patiënten zijn opgenomen met reusceltumor van het bot die niet-reseceerbaar was of waarbij chirurgische resectie waarschijnlijk zou leiden tot ernstige morbiditeit en een prospectief, multicenter open-label, fase IV onderzoek (studie 7), dat voorzag in langetermijn safety follow-up voor patiënten die studie 6 hadden afgerond. Patiënten ontvingen elke 4 weken 120 mg denosumab subcutaan met een oplaaddosis van 120 mg op dag 8 en 15. Na het stoppen van de behandeling met denosumab, kwamen patiënten vervolgens in de safety follow-upfase gedurende minimaal 60 maanden. Opnieuw starten van behandeling met denosumab bij patiënten in de safety follow-upfase werd toegestaan bij proefpersonen die eerder een aantoonbare respons hadden op denosumab (bijv. in het geval van recidiverende ziekte).

In onderzoek 5 zijn 37 volwassen patiënten opgenomen met histologisch bevestigde, niet-reseceerbare of recidiverende reusceltumor van het bot. De belangrijkste uitkomstmaat van het onderzoek was responspercentage, gedefinieerd als eliminatie van tenminste 90% van reuscellen in vergelijking met baseline (of volledige eliminatie van reuscellen in gevallen waarin < 5% van de tumorcellen uit reuscellen bestaat), óf een gebrek aan progressie van de doellaesie volgens radiografische metingen in gevallen waarin geen histopathologie beschikbaar was. Van de 35 patiënten die waren opgenomen in de werkzaamheidsanalyse vertoonde 85,7% (95% BI: 69,7; 95,2) een behandelingsrespons op denosumab. Alle 20 patiënten (100%) met histologische beoordelingen voldeden aan de responscriteria. Bij de overige 15 patiënten lieten 10 (67%) radiologische metingen geen progressie zien van de doellaesie.

In onderzoek 6 zijn 535 volwassenen of adolescenten met een volgroeid skelet met reusceltumor van het bot opgenomen. Van deze patiënten hadden er 28 een leeftijd van 12-17 jaar. Patiënten zijn aan een van de drie cohorten toegewezen: cohort 1 omvatte patiënten met een niet chirurgisch te behandelen ziekte (bijv. sacrale, spinale of meerdere laesies, waaronder longmetastasen); cohort 2 omvatte patiënten met chirurgisch te behandelen ziekte bij wie de geplande chirurgische ingreep werd

geassocieerd met ernstige morbiditeit (bijv. gewrichtsamputatie, amputatie van een ledemaat of hemipelviëctomie); cohort 3 omvatte patiënten die eerder deelnamen aan onderzoek 5 en zijn doorgegaan in dit onderzoek. Het primaire doel was het evalueren van het veiligheidsprofiel van denosumab bij patiënten met reusceltumor van het bot. De secundaire uitkomstmaat van het onderzoek was onder andere de tijd tot ziekteprogressie (gebaseerd op de beoordeling van de onderzoeker) voor cohort 1 in verhouding tot patiënten zonder chirurgische ingreep bij 6 maanden voor cohort 2.

In cohort 1 hadden 28 van de 260 behandelde patiënten (10,8%) bij de eindanalyse ziekteprogressie. Incohort 2 hadden 219 van de 238 (92,0%; 95% BI: 87,8%; 95,1%) beoordeelbare patiënten die behandeld zijn met denosumab in maand 6 geen chirurgische behandeling ondergaan. Van de 239 patiënten in cohort 2 bij wie de locatie van de doellaesie bij baseline of tijdens het onderzoekzich niet in de longen of weke delen bevond, konden in totaal 82 proefpersonen (34,3%) een chirurgische behandeling tijdens het onderzoek voorkomen. De werkzaamheidsresultaten bij adolescenten met een volgroeid skelet kwamen overeen met de resultaten bij volwassenen.

In studie 7 werden 85 volwassen patiënten opgenomen die eerder in studie 6 opgenomen waren en deze hadden afgerond. Patiënten mochten een behandeling met denosumab tegen GCTB ontvangen en alle patiënten werden gedurende 5 jaar gevolgd. Het primaire doel was het evalueren van het veiligheidsprofiel op lange termijn van denosumab bij patiënten met reusceltumor van het bot.

Effect op pijn

In de eindanalyse van de gecombineerde cohorten 1 en 2 werd een klinisch relevante afname in ergstepijn (d.w.z. ≥ 2 punten afname ten opzichte van baseline) gemeld bij 30,8% van de risicopatiënten (d.w.z. degenen met een ergste pijnscore van ≥ 2 bij baseline) binnen 1 week behandeling, en bij ≥ 50% bij week 5. Deze verbeteringen in pijn bleven gehandhaafd bij alle daaropvolgendebeoordelingen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met denosumab in alle subgroepen van pediatrische patiënten met botmetastasen naar de preventie van botcomplicaties en subgroepen van pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar voor de behandeling van reusceltumor van het bot (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij pediatrische patiënten).

In onderzoek 6 werd denosumab beoordeeld in een subgroep van 28 adolescente patiënten (13-17 jaar) met reusceltumor van het bot met skeletrijpheid gedefinieerd als ten minste 1 volgroeid pijpbeen (bijv.gesloten epifysaire groeiplaat van de humerus) en een lichaamsgewicht ≥ 45 kg. Eén adolescente patiënt met niet chirurgisch te behandelen ziekte (N = 14) had tijdens de eerste behandeling een terugkeer van de ziekte. Dertien van de 14 patiënten met chirurgisch te behandelen ziekte bij wie de geplande chirurgie werd geassocieerd met ernstige morbiditeit hadden nog geen chirurgie ondergaan in maand 6.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening was de biologische beschikbaarheid 62%.

Biotransformatie

Denosumab bestaat als natuurlijk immuunglobuline uitsluitend uit aminozuren en koolhydraten. Het isniet waarschijnlijk dat denosumab wordt uitgescheiden via hepatische metabole mechanismen. Het metabolisme en de eliminatie van denosumab volgen waarschijnlijk de wegen van de klaring van immuunglobulines, resulterend in een afbraak tot kleine peptiden en afzonderlijke aminozuren.
Eliminatie

Bij patiënten met gevorderde kanker die zijn behandeld met meerdere doses van 120 mg elke 4 weken werd een ongeveer 2-voudige accumulatie in de denosumabconcentraties in serum waargenomen; steady-state werd na 6 maanden bereikt, in overeenstemming met de tijdonafhankelijkefarmacokinetiek. Bij patiënten met multipel myeloom die elke 4 weken 120 mg kregen, varieerden de mediane dalspiegels met minder dan 8% tussen maand 6 en 12. Bij patiënten met reusceltumor van het bot die 120 mg elke 4 weken kregen met een oplaaddosis op dag 8 en 15, zijnbinnen de eerste maand van de behandeling steady-state-spiegels bereikt. Tussen week 9 en 49 varieerden de mediane dalspiegels met minder dan 9%. Bij patiënten bij wie de toediening van 120 mg elke 4 weken werd gestaakt, bedroeg de gemiddelde halfwaardetijd 28 dagen (spreiding 14 tot55 dagen).

Een populatie-farmacokinetische analyse duidde niet op klinisch significante veranderingen in de systemische blootstelling aan denosumab bij steady-state voor leeftijd (18 tot 87 jaar), ras/etniciteit (negroïde, Latijns-Amerikaans, Aziatisch en blank bestudeerd), geslacht of type solide tumor of patiënten met multipel myeloom. Een toename van het lichaamsgewicht werd geassocieerd met afname van systemische blootstelling, en vice versa. Deze veranderingen zijn niet als klinisch relevant beschouwd, omdat de farmacodynamische effecten gebaseerd op markers voor bot-turnoverconsistent waren over een brede range van lichaamsgewichten.

Lineariteit/non-lineariteit

Denosumab vertoonde een farmacokinetiek die in een breed dosisbereik non-lineair was met de dosis,maar die ongeveer dosisproportioneel toenam bij blootstelling aan doses van 60 mg (of 1 mg/kg) of hoger. De non-lineariteit is waarschijnlijk het gevolg van een verzadigbare target-gemedieerde eliminatieroute die bij lage concentraties van belang is.

Nierfunctiestoornis

In onderzoeken met denosumab (60 mg, n = 55 en 120 mg, n = 32) bij patiënten zonder gevorderde kanker maar met verschillende nierfunctieniveaus, onder wie patiënten die met nierdialyse zijn behandeld, bleek de ernst van nierfunctiestoornis geen effect te hebben op de farmacokinetiek van denosumab; een dosisaanpassing bij verminderde nierfunctie is dus niet noodzakelijk. Controle van denierfunctie is niet nodig bij toepassing van Vevzuo.

Leverfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. In het algemeenworden monoklonale antilichamen niet geëlimineerd via hepatische metabole mechanismen. Verondersteld wordt dat de farmacokinetiek van denosumab niet wordt beïnvloed doorleverfunctiestoornissen.

Ouderen

Er zijn geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen geriatrische en jongere patiënten. Uit gecontroleerde klinische onderzoeken met denosumab bij patiënten ouder dan 65 jaar met ossaal gemetastaseerde maligniteiten bleek dat de werkzaamheid en veiligheid bij oudere en jongere patiënten vergelijkbaar was. Bij oudere patiënten is aanpassing van de dosis niet nodig.

Pediatrische patiënten

Bij adolescenten met een volgroeid skelet (12-17 jaar) met reusceltumor van het bot die elke 4 weken120 mg ontvingen met een oplaaddosis op dag 8 en 15 was de farmacokinetiek van denosumab vergelijkbaar met die van volwassen patiënten met GCTB.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Aangezien de biologische activiteit van denosumab bij dieren specifiek is voor niet-humane

primaten,werd de beoordeling van genetisch gemanipuleerde knock-out muizen of de toepassing van andere biologische remmers van de RANK/RANKL-pathway, zoals OPG-Fc en RANK-Fc, gebruikt voor debeoordeling van de farmacodynamische eigenschappen van denosumab in knaagdiermodellen.

In botmetastasemodellen van oestrogeenreceptorpositieve en -negatieve humane borstkanker, prostaatkanker en niet-kleincellig longcarcinoom bij muizen verminderde OPG-Fc osteolytische, osteoblastische en osteolytische/osteoblastische laesies, vertraagde het de vorming van *de novo* botmetastasen en verminderde het de groei van tumoren in het skelet. Wanneer OPG-Fc in deze modellen werd gecombineerd met hormoontherapie (tamoxifen) of chemotherapie (docetaxel), was erbij respectievelijk borst- en prostaat- of longkanker sprake van een additieve remming van de groei van tumoren in het skelet. In een muismodel van borsttumorinductie verminderde RANK-Fc de hormoongeïnduceerde proliferatie in borstepitheel en vertraagde het de tumorvorming.

Standaardtesten om te onderzoeken wat het genotoxiciteitspotentieel van denosumab is, zijn niet geëvalueerd omdat dergelijke testen niet relevant zijn voor dit molecuul. Vanwege het karakter van denosumab is het echter onwaarschijnlijk dat dit middel enig potentieel heeft voor genotoxiciteit.

Het carcinogene potentieel van denosumab is niet beoordeeld in langdurig dieronderzoek.

Bij toxiciteitsonderzoeken met enkelvoudige en herhaalde doses bij cynomolgus-apen bleek dat dosesvan denosumab die een 2,7 tot 15 maal hogere systemische blootstelling tot gevolg hadden dan de aanbevolen dosis voor de mens, geen effect hadden op de cardiovasculaire fysiologie, mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid en geen toxiciteit veroorzaakten bij specifieke doelorganen.

In een onderzoek met cynomolgus-apen die gedurende de periode die overeenkwam met het eerste zwangerschapstrimester denosumab toegediend kregen, veroorzaakten doses van denosumab, die een9 maal hogere systemische blootstelling tot gevolg hadden dan de aanbevolen dosering bij mensen, geen maternale toxiciteit of schade aan de foetus tijdens een periode overeenkomend met het eerste trimester, al zijn er geen foetale lymfeklieren onderzocht.

In een ander onderzoek met cynomolgus-apen die de gehele zwangerschap denosumab met een systemische blootstelling die 12 keer hoger was dan bij de dosering voor mensen toegediend kregen, nam het aantal doodgeborenen en de postnatale mortaliteit toe. Er was sprake van abnormale botgroei met als gevolg verminderde botsterkte, verminderde hematopoëse en afwijkende gebitspositie. Periferelymfeklieren ontbraken en de neonatale groei nam af. Er kon geen drempelwaarde worden vastgesteld waaronder geen reproductietoxiciteit optrad. Zes maanden na de geboorte vertoonden botgerelateerde veranderingen herstel en was er geen effect op de tanddoorbraak. De effecten op lymfeklieren en afwijkende gebitspositie bleven echter bestaan, en bij één dier werd minimale tot matige mineralisatie in meerdere weefsels gezien (het verband met de behandeling is onzeker). Er waren geen aanwijzingenvoor maternale schade vóór de bevalling. Tijdens de bevalling deden zich zelden nadelige maternale effecten voor. De ontwikkeling van de maternale borstklieren was normaal.

In preklinisch onderzoek naar botkwaliteit bij apen die langdurig behandeld zijn met denosumab zijn afnamen van de bot-turnover geassocieerd met een verbetering van de botsterkte en de normale bothistologie.

Bij mannelijke muizen die genetisch waren gemanipuleerd om huRANKL tot expressie te brengen (‘knock-in’ muizen) die zijn onderworpen aan een transcorticale fractuur, vertraagde denosumabde verwijdering van kraakbeen en de hermodellering van de fractuur-callus in vergelijking met de controlegroep, maar de biomechanische sterkte bleek niet nadelig beïnvloed.

In preklinische onderzoeken was bij knock-out muizen zonder RANK of RANKL sprake van afwezigheid van lactatie als gevolg van de remming van melkklierrijping (lobuloalveolaire klierontwikkeling tijdens de zwangerschap) en vertoonden ze een stoornis van de lymfekliervorming. Neonatale RANK/RANKL knock-out muizen vertoonden een verlaagd lichaamsgewicht, verminderdebotgroei, veranderde groeischijven en afwezigheid van tanddoorbraak. Verminderde botgroei, veranderde groeischijven en verstoorde tanddoorbraak zijn ook waargenomen in onderzoeken

met neonatale ratten die RANKL-remmers toegediend hadden gekregen, en deze veranderingen waren gedeeltelijk reversibel wanneer de toediening van de RANKL-remmer werd gestaakt. Adolescente primaten die denosumab kregen toegediend in doseringen 2,7 tot 15 maal de klinische blootstelling (doses van 10 en 50 mg/kg), hadden abnormale groeischijven. Behandeling met denosumab zou dan ook de botgroei bij kinderen met open groeischijven kunnen verstoren en de doorbraak van tanden kunnen remmen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

IJsazijnzuur
Natriumacetaattrihydraat
Natriumhydroxide
Sorbitol
Polysorbaat 20
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet metandere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Eenmaal uit de koelkast gehaald, mag Vevzuo bij kamertemperatuur (tot 25°C) maximaal 30 dagen inde oorsprONJelijke verpakking worden bewaard. Het geneesmiddel moet binnen deze periode van 30 dagen worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1,7 ml oplossing in een glazen (type I) injectieflacon voor eenmalig gebruik met een (met fluoropolymeer-gecoate chloorbutylrubberen) stop en een (aluminium) zegel met flip-off dop.

Elke verpakking bevat één, drie of vier injectieflacon voor eenmalig gebruik. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- Vóór toediening moet de Vevzuo-oplossing visueel worden geïnspecteerd. De oplossing niet injecteren als deze troebel of verkleurd is.
- Niet schudden.
- Om pijn op de injectieplaats te vermijden, de injectieflacon vóór injectie op kamer-temperatuur laten komen (tot 25°C) en langzaam injecteren.
- De gehele inhoud van de injectieflacon dient te worden geïnjecteerd.
- Voor toediening van denosumab wordt een 27-gauge naald aanbevolen.
- De injectieflacon dient niet opnieuw te worden aangeprikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig

lokalevoorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36, Grange Parade,
aldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, Dublin,
Ierland, D13 R20R

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1945/001
EU/1/25/1945/002
EU/1/25/1945/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VANDE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOORVRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIENVAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKINGTOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Biocon Biologics Limited
Block No, B1, B2, B3, B5, Q13 of Q1 and W20 & Unit S18, 1st Floor, Block B4,
Special Economic Zone, Plot No. 2, 3, 4 & 5, Phase IV
Bommasandra - Jigani Link Road, Bommasandra,
Bengaluru - 560099 India (IND)

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building,
Santry, Demesne, Dublin,
D09 C6X, Ierland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c,onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd ophet Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG ENDOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van debestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal ervoor zorgdragen dat een herinneringskaart voor patiënten met betrekking tot osteonecrose van de kaak wordt geïmplementeerd.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vevzuo 120 mg oplossing voor injectie
denosumab

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke injectieflacon bevat 120 mg denosumab in 1,7 ml oplossing (70 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

IJsazijnzuur, natriumacetaattrihydraat, natriumhydroxide, sorbitol, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.
1 injectieflacon voor eenmalig gebruik
3 injectieflacons voor eenmalig gebruik
4 injectieflacons voor eenmalig gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36, Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, Dublin,
Ireland, D13 R20R

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1945/001 1 injectieflacon voor eenmalig gebruik
EU/1/25/1945/002 3 injectieflacons voor eenmalig gebruik
EU/1/25/1945/003 4 injectieflacons voor eenmalig gebruik

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Vevzuo

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Vevzuo 120 mg injectievloeist of,
denosumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,7 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Vevzuo 120 mg oplossing voor injectie
denosumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijkeinformatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kanschadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat?. Neem dan contact op met uw arts,apotheker of verpleegkundige.
- Uw arts zal u een herinneringskaart voor patiënten geven, die belangrijke informatie geeft overveiligheid waarvan u op de hoogte moet zijn voor en tijdens uw behandeling met Vevzuo.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vevzuo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vevzuo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vevzuo bevat denosumab, een eiwit (monoklonaal antilichaam) dat werkt doordat het de botafbraakvertraagt die wordt veroorzaakt door de uitzaaiing van kanker naar het bot (botmetastase) of door reusceltumor van het bot.

Vevzuo wordt gebruikt bij volwassenen met gevorderde kanker om ernstige complicaties veroorzaakt door een botmetastase te voorkomen (bijv. botbreuk, druk op het ruggenmerg of de noodzaak van het ondergaan van bestraling of chirurgie).

Vevzuo wordt daarnaast ook gebruikt voor de behandeling van reusceltumor van het bot die niet kanworden geopereerd of waarbij een operatie niet de beste keuze is bij volwassenen en jongeren tot 18 jaar bij wie de botten niet meer groeien.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Uw zorgverlener zal u geen Vevzuo toedienen als de calciumspiegel in uw bloed erg laag is en dit niet behandeld wordt.

Uw zorgverlener zal u geen Vevzuo toedienen als u niet-genezen wonden heeft als gevolg van kaak- of mondchirurgie.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregele

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Suppletie van calcium en vitamine D
U dient calcium- en vitamine D-supplementen in te nemen tijdens uw behandeling met Vevzuo, tenzijde hoeveelheid calcium in uw bloed hoog is. Uw arts zal dit met u bespreken. Als de hoeveelheid calcium in uw bloed laag is, kan uw arts besluiten u calciumsupplementen te geven voordat uw behandeling met Vevzuo wordt gestart.

Lage calciumspiegels in het bloed
Vertel het uw arts onmiddellijk als u last krijgt van spasmen, trekkingen of krampen in uw spieren en/of gevoelloosheid of tintelingen in uw vingers, tenen of rond uw mond en/of epileptische aanvallen,verwardheid of bewustzijnsverlies terwijl u met Vevzuo wordt behandeld. U hebt mogelijk lage calciumspiegels in uw bloed.

Nierfunctiestoornis
Vertel het uw arts als bij u sprake is of is geweest van ernstige nierproblemen, nierfalen of als u dialyse nodig heeft gehad, omdat dit het risico kan verhogen op het krijgen van te weinig calcium in uw bloed, vooral als u geen calciumsupplementen gebruikt.

Problemen met uw mond, gebit of kaak
Een bijwerking genoemd osteonecrose van de kaak (botbeschadiging in de kaak) is vaak gemeld (kan bij maximaal 1 op de 10 mensen voorkomen) bij patiënten die denosumab voor kankergerelateerde aandoeningen kregen. Osteonecrose van de kaak kan ook optreden na het stoppenvan de behandeling.

Het is belangrijk om het ontwikkelen van osteonecrose van de kaak waar mogelijk te voorkomen, omdat het een mogelijk pijnlijke aandoening is die moeilijk te behandelen kan zijn. Om het risico oposteonecrose van de kaak te verminderen, zijn er enkele voorzorgsmaatregelen die genomen moetenworden:

- Raadpleeg uw arts of verpleegkundige (professionele zorgverlener) vóórdat u de behandeling krijgt als u problemen met uw mond of tanden heeft. Uw arts dient de start van uw behandeling uit te stellen indien u niet-genezen wonden in uw mond heeft als gevolg van tandheelkundige behandelingen of een mondoperatie. Uw arts kan een tandheelkundig onderzoek aanraden voordat u met de behandeling met Vevzuo begint.
- Tijdens de behandeling moet u ervoor zorgen dat u een goede mondhygiëne behoudt en regelmatig tandheelkundige check-ups ontvangt. Als u een kunstgebit draagt, moet u ervoor zorgen dat deze goed past.
- Als u een tandheelkundige behandeling of een tandheelkundige operatie zult ondergaan (bijv. het trekken van een tand of kies), informeer uw arts dan over uw tandheelkundige behandeling en vertel uw tandarts dat u behandeld wordt met Vevzuo.
- Raadpleeg onmiddellijk uw arts en tandarts als u problemen krijgt met uw mond of gebit, zoalsloszittende tanden, pijn of zwelling, het niet genezen van zweren of pusafscheiding, omdat dit tekenen kunnen zijn van osteonecrose van de kaak.

Patiënten die behandeld worden met chemotherapie en/of radiotherapie, steroïden of anti-angiogenesegeneesmiddelen (gebruikt voor de behandeling van kanker) gebruiken, tandheelkundige ingrepen ondergaan, geen regelmatige tandheelkundige zorg hebben ontvangen, tandvleesaandoeningen hebbenof patiënten die roken kunnen een hoger risico hebben op het ontwikkelen van osteonecrose van de kaak.

Ongebruikelijke botbreuken van het dijbeen
Een aantal patiënten ontwikkelden ongebruikelijke botbreuken in het dijbeen terwijl ze behandeld zijn met denosumab. Neem contact op met uw arts als u nieuwe of ongewone pijn ervaart in uw heup, lies of dijbeen.

Hoge calciumspiegel in het bloed na stopzetten van de behandeling met Vevzuo

Sommige patiënten met reusceltumor van het bot ontwikkelden een hoge calciumspiegel in het bloed, weken tot maanden na het stopzetten van de behandeling. Uw arts zal u controleren op tekenen en symptomen van een hoge calciumspiegel na het stopzetten van de toediening van Vevzuo.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Vevzuo wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar met uitzondering van jongerenmet reusceltumor van het bot bij wie de botten niet meer groeien. Het gebruik van denosumab is niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met andere vormen van kanker die zich naar het bot hebben uitgezaaid.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Neemt u naast Vevzuo nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen recept voor nodig heeft. Het is vooral belangrijk om dit tegen uw arts te zeggen als u wordt behandeld met:

- een ander geneesmiddel dat denosumab bevat
- een bisfosfonaat

U mag dit middel niet gebruiken in combinatie met andere geneesmiddelen die denosumab of bisfosfonaten bevatten.

Zwangerschap en borstvoeding
Denosumab werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Als u zwanger bent, wordt het gebruik van Vevzuo niet aanbevolen. Vruchtbare vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Vevzuo en gedurende ten minste 5 maanden nadat ze met de behandeling met Vevzuo zijn gestopt.

Als u tijdens behandeling met Vevzuo zwanger wordt, of binnen 5 maanden nadat u met de behandeling met Vevzuo bent gestopt, meld dit dan aan uw arts.

Het is niet bekend of denosumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is belangrijk het aan uw arts te vertellen als u borstvoeding geeft of van plan bent dit te doen. Uw arts zal u helpen bij de beslissing om te stoppen met het geven van borstvoeding of te stoppen met het gebruik van Vevzuo,waarbij rekening wordt gehouden met het belang van borstvoeding voor de baby en het belang van Vevzuo voor de moeder.

Als u tijdens behandeling met Vevzuo borstvoeding geeft, vertel dat dan aan uw arts.Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Vevzuo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Vevzuo bevat sorbitol
Dit middel bevat 79,9 mg sorbitol per injectieflacon.

Vevzuo bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 120 mg, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Vevzuo bevat polysorbaat 20
Dit middel bevat 0,17 mg polysorbaat 20 per 120 mg/1,7 ml injectieflacon, overeenkomend met 0,1 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u of uw kind bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Vevzuo dient te worden toegediend onder de verantwoordelijkheid van een beroepsbeoefenaar in degezondheidszorg.

De aanbevolen dosering Vevzuo is 120 mg eenmaal in de 4 weken toegediend als een enkelvoudigeinjectie onder de huid (subcutaan). Vevzuo wordt geïnjecteerd in uw dij, buik of bovenarm. Als u wordt behandeld voor reusceltumor van het bot, krijgt u een extra dosis 1 week en 2 weken na de eerste dosis.

Niet schudden.

U moet ook calcium- en vitamine D-supplementen innemen tijdens uw behandeling met Vevzuo, tenzij u teveel calcium in het bloed heeft. Uw arts zal dit met u bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts,apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van deze symptomen krijgt tijdens uw behandeling met Vevzuo (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- spasmen, samentrekkingen, krampen in uw spieren, gevoelloosheid of tintelingen in uw vingers,tenen of rondom uw mond en/of epileptische aanvallen, verwardheid of bewustzijnsverlies. Dit kunnen tekenen zijn dat de calciumspiegel in uw bloed te laag is. Een lage calciumspiegel in hetbloed kan ook leiden tot een verandering in het hartritme dat QT-verlenging wordt genoemd en dat zichtbaar is op een elektrocardiogram (ECG).

Vertel het uw arts en tandarts onmiddellijk als u een van deze symptomen krijgt tijdens uw behandeling met Vevzuo of na het stoppen van de behandeling (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- aanhoudende pijn in de mond en/of kaak, en/of zwelling of niet-genezende zweren in mond of kaak, pusafscheiding, gevoelloosheid of zwaar gevoel in de kaak, of een tand die los gaat zittenkunnen tekenen zijn van botbeschadiging in de kaak (osteonecrose).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- bot-, gewrichts- en/of spierpijn die soms hevig kan zijn,
- kortademigheid,
- diarree.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- verlaagd fosfaatgehalte in het bloed (hypofosfatemie),
- verwijdering van een tand,
- overmatig zweten,
- bij patiënten met gevorderde kanker: ontwikkeling van een andere vorm van kanker.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- hoge calciumspiegel in het bloed (hypercalciëmie) na het stopzetten van de behandeling bij patiënten met reusceltumor van het bot,
- nieuwe of ongewone pijn in uw heup, lies of dijbeen (dit kan een aanwijzing zijn voor een mogelijke breuk van het dijbeen),
- uitslag die kan voorkomen op de huid of zweren in de mond (lichenoïde reacties door

medicijngebruik).
- Injectieplaatsreacties, waaronder pijn op de plaats waar de injectie werd toegediend.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten):
- allergische reacties (bijv. piepende ademhaling of moeite met ademhalen; zwelling van het gezicht, de lippen, tong, keel of andere delen van het lichaam; huiduitslag, jeuk of galbulten). Inzeldzame gevallen kunnen allergische reacties ernstig zijn.

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):
- Meld het uw arts als u oorpijn, pusafscheiding uit het oor en/of een oorinfectie heeft. Dit kunnensymptomen zijn van botbeschadiging in het oor.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en dedoos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De injectieflacon mag vóór het injecteren buiten de koelkast worden bewaard zodat het geneesmiddel op kamertemperatuur (tot 25°C) komt. Dit maakt de injectie comfortabeler. Wanneer uw injectieflaconeenmaal op kamertemperatuur (tot 25°C) is gekomen, moet deze binnen 30 dagen worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op dejuiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieuterecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in dit middel is denosumab. Elke injectieflacon bevat 120 mg denosumab in1,7 ml oplossing (overeenkomend met 70 mg/ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn: ijsazijnzuur, natriumacetaattrihydraat, natriumhydroxide, sorbitol, polysorbaat 20 en water voor injecties.

Hoe ziet Vevzuo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vevzuo is een oplossing voor injectie (injectie).

Vevzuo is een heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing. Elke verpakking bevat één, drie of vier injectieflacon voor eenmalig gebruik. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36, Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, Dublin,
Ireland, D13 R20R

Fabrikant

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building,
Santry, Demesne, Dublin,
D09 C6X, Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van dehouder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα
Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

Österreich
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France
Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland
Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

- Vóór toediening moet de Vevzuo-oplossing visueel worden geïnspecteerd. Injecteer de oplossing niet wanneer ze troebel of verkleurd is.
- Niet schudden.
- Laat de injectieflacon vóór injectie op kamertemperatuur (tot 25°C) komen en injecteer langzaam om ongemak op de injectieplaats te vermijden.
- De gehele inhoud van de injectieflacon dient te worden geïnjecteerd.
- Voor toediening van denosumab wordt een 27-gauge naald aanbevolen.
- De injectieflacon dient niet opnieuw te worden aangeprikt.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.