

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XGEVA 120 mg roztwór do wstrzykiwań

XGEVA 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 120 mg denosumabu w 1,7 ml roztworu (70 mg/ml).

Każda ampułko-strzykawka zawiera 120 mg denosumabu w 1,0 ml roztworu (120 mg/ml).

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2 wytwarzanym z linii komórkowej ssaków (komórek jajnika chomika chińskiego) za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

1,7 ml roztworu zawiera 78 mg sorbitolu (E420).

1,0 ml roztworu zawiera 37 mg sorbitolu (E420) i 6,1 mg L-fenyloalaniny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

XGEVA 120 mg roztwór do wstrzykiwań

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

XGEVA 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Klarowny roztwór, w kolorze bezbarwnym do lekko żółtego, który może zawierać śladowe ilości półprzezroczystych do białych cząstek białkowych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości (patrz punkt 5.1).

Leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie produktu XGEVA powinno być wykonywane pod nadzorem fachowego pracownika ochrony zdrowia.

Dawkowanie

Wszyscy pacjenci muszą otrzymywać co najmniej 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę, jeśli nie występuje u nich hiperkalcemia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci leczeni produktem XGEVA powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą.

Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Zalecana dawka wynosi 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie w udo, brzuch lub ramię.

Guz olbrzymiokomórkowy kości

Zalecana dawka produktu XGEVA wynosi 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie w udo, brzuch lub ramię. W 8. i 15. dniu pierwszego miesiąca leczenia podaje się dodatkowe dawki wynoszące 120 mg.

Pacjenci uczestniczący w II fazie badania klinicznego, po przebytej całkowitej resekcji guza olbrzymiokomórkowego kości, byli leczeni przez dodatkowe 6 miesięcy po operacji, zgodnie z protokołem badania.

Pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości należy regularnie badać, aby upewnić się, że wciąż odnoszą oni korzyści z leczenia. U pacjentów przyjmujących produkt XGEVA nie oceniono skutku przerwania lub zaprzestania leczenia, jednakże ograniczone dane dotyczące tych pacjentów nie wskazują na możliwość wystąpienia efektu z „odbicia” po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4 dotyczący zaleceń kontrolowania stężenia wapnia, 4.8 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania denosumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (wiek ≥ 65 lat)

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu XGEVA u dzieci (w wieku < 18 lat) nie zostały ustalone, z wyjątkiem młodzieży (w wieku 12-17 lat) z dojrzałym układem kostnym, u której występuje guz olbrzymiokomórkowy kości.

Nie zaleca się stosowania produktu XGEVA u dzieci (w wieku < 18 lat), z wyjątkiem młodzieży (w wieku 12-17 lat) z dojrzałym układem kostnym, u której występuje guz olbrzymiokomórkowy kości (patrz punkt 4.4).

Leczenie młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u której występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u której zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie: dawkowanie jest takie samo jak dla pacjentów dorosłych.

Zahamowanie RANK/ligand RANK (RANKL) w badaniach na zwierzętach było związane z zahamowaniem wzrostu kości i brakiem wyrzynania się zębów. Zmiany te były częściowo odwracalne po ustaniu hamowania RANKL (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Do podawania podskórnego.

Roztwór XGEVA 120 mg/1,7 ml w fiolce przeznaczonej do jednorazowego użytku:

Podawanie w fiolce 120 mg/1,7 ml powinno być wykonywane wyłącznie przez pracownika ochrony zdrowia.

Roztwór XGEVA 120 mg/1,0 ml w ampułko-strzykawce:

Podawanie w ampułko-strzykawce 120 mg/1,0 ml może być wykonywane przez pacjenta lub opiekuna, który został przeszkolony w zakresie technik wstrzykiwania przez pracownika ochrony zdrowia. Pierwsze samodzielne podanie produktu XGEVA w ampułko-strzykawce powinno być nadzorowane przez pracownika ochrony zdrowia.

Instrukcja dotycząca stosowania, postępowania z lekiem i jego usuwania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka, nieleczona hipokalcemia (patrz punkt 4.4).

Niezagojone rany po zabiegach stomatologicznych lub chirurgicznych w jamie ustnej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Suplementacja wapnia i witaminy D

U wszystkich pacjentów konieczna jest suplementacja wapnia i witaminy D, chyba, że występuje hiperkalcemia (patrz punkt 4.2).

Hipokalcemia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem XGEVA konieczne jest skorygowanie istniejącej hipokalcemii. Hipokalcemia może pojawić się w każdym momencie leczenia produktem XGEVA. Kontrolowanie stężenia wapnia należy prowadzić (i) przed podaniem pierwszej dawki produktu XGEVA, (ii) w okresie 2 tygodni po podaniu pierwszej dawki, (iii) jeśli wystąpią objawy wskazujące na hipokalcemię (objawy - patrz punkt 4.8). Dodatkową kontrolę stężenia wapnia należy rozważyć także podczas leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju hipokalcemii lub jeżeli wymaga tego stan pacjenta.

Pacjentów należy zachęcać do zgłaszania objawów wskazujących na hipokalcemię. Jeżeli hipokalcemia wystąpi w trakcie leczenia produktem XGEVA, konieczne może być zastosowanie dodatkowej suplementacji wapnia i dodatkowego monitorowania.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkiej, objawowej hipokalcemii (w tym przypadków zakończonych zgonem) (patrz punkt 4.8); większość przypadków występowała w okresie pierwszych tygodni leczenia, lecz mogą one wystąpić także w późniejszym czasie.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub otrzymujący dializoterapię są narażeni na większe ryzyko rozwoju hipokalcemii. Ryzyko wystąpienia hipokalcemii i towarzyszącego jej zwiększenia stężenia hormonu przytarczyc jest tym większe, im wyższy jest stopień nasilenia zaburzeń czynności nerek. Regularne kontrolowanie stężenia wapnia w tej grupie pacjentów jest szczególnie ważne.

Martwica kości szczęki (ONJ)

U pacjentów otrzymujących produkt XGEVA odnotowano często przypadki martwicy kości szczęki (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ) (patrz punkt 4.8).

Rozpoczęcie leczenia lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia powinno zostać odroczone u pacjentów z niewyleczonymi, otwartymi uszkodzeniami tkanek miękkich w jamie ustnej. Przed rozpoczęciem leczenia denosumabem zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i przeprowadzenie stomatologicznych zabiegów zapobiegawczych oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.

Następujące czynniki ryzyka powinny zostać uwzględnione w trakcie oceny ryzyka wystąpienia ONJ u pacjenta:

- siła działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko w przypadku silniejszych substancji), droga podania (większe ryzyko dla podania pozajelitowego) oraz skumulowana dawka leków stosowanych w terapii antyresorpcyjnej;
- rak, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie tytoniu;
- terapie towarzyszące: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi;
- nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, uprzednio występująca choroba zębów, inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcje zębów).

Podczas leczenia denosumabem wszyscy pacjenci powinni dbać o właściwą higienę jamy ustnej, mieć zapewnioną rutynową opiekę stomatologa oraz niezwłocznie zgłaszać wszelkie objawy występujące w obrębie jamy ustnej, w tym ruchomość zębów, ból lub obrzęk albo niezagojone owrzodzenia lub zmiany sączące. W trakcie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne powinny być wykonywane wyłącznie po dokładnym rozważeniu i powinno unikać się ich wykonywania w bliskim okresie do podania produktu XGEVA.

Plan leczenia pacjentów, u których wystąpi ONJ, powinien zostać ustalony w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym i stomatologiem lub chirurgiem szczękowym z doświadczeniem w zakresie ONJ. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania produktu XGEVA do czasu wyleczenia i, jeśli to możliwe, ograniczenia czynników ryzyka.

Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania denosumabu zgłaszano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie kortykosteroidów oraz chemioterapii i (lub) miejscowe czynniki ryzyka, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących denosumab, u których występują objawy ze strony uszu, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

Atypowe złamania kości udowej

U pacjentów otrzymujących denosumab zgłaszano atypowe złamania kości udowej (patrz punkt 4.8). Atypowe złamania kości udowej mogą wystąpić w związku z niewielkim urazem okolicy podkrętarzowej i trzonu kości udowej lub bez związku z urazem. Złamania te mają charakterystyczny obraz radiograficzny. Atypowe złamania kości udowej zgłaszano również u pacjentów z niektórymi chorobami współistniejącymi (np. niedobór witaminy D, reumatoidalne zapalenie stawów, hipofosfatazja) i u pacjentów stosujących niektóre produkty lecznicze (np. bisfosfoniany, glikokortykosteroidy, inhibitory pompy protonowej). Takie zdarzenia występowały także bez związku z terapią antyresorpcyjną. Podobne złamania, zgłaszane w związku ze stosowaniem bisfosfonianów są często obustronne; dlatego u pacjentów leczonych denosumabem, którzy doznali złamania trzonu kości udowej, powinna zostać oceniona druga kość udowa. U pacjentów leczonych produktem XGEVA, u których podejrzewa się wystąpienie atypowego złamania kości udowej, należy rozważyć

przerwanie leczenia do czasu określenia stosunku korzyści do ryzyka dla danego pacjenta. Podczas leczenia denosumabem wskazane jest, aby pacjenci byli poinformowani o potrzebie zgłaszania wystąpienia nowego lub nietypowego bólu uda, biodra lub pachwiny. U pacjentów, u których występują takie objawy, powinno się przeprowadzić badanie w kierunku niekompletnego złamania kości udowej.

Hiperkalcemia po przerwaniu terapii u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości i u pacjentów z układem kostnym w fazie wzrostu

W okresie od kilku tygodni do kilku miesięcy po zakończeniu terapii u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości leczonych produktem XGEVA zgłaszano klinicznie istotną hiperkalcemię wymagającą hospitalizacji i powikłaną ostrym uszkodzeniem nerek.

Po zakończeniu terapii należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperkalcemii, rozważyć wykonywanie okresowych badań stężenia wapnia w surowicy oraz ponownie ocenić potrzebę suplementacji wapnia i witaminy D (patrz punkt 4.8).

Nie zaleca się stosowania produktu XGEVA u pacjentów z układem kostnym w fazie wzrostu (patrz punkt 4.2). W tej grupie pacjentów zgłaszano również klinicznie istotną hiperkalcemię w okresie od kilku tygodni do kilku miesięcy po przerwaniu terapii.

Inne

Pacjenci leczeni produktem XGEVA nie powinni być równocześnie leczeni innymi produktami leczniczymi zawierającymi denosumab (z powodu osteoporozy).

Pacjenci leczeni produktem XGEVA nie powinni być równocześnie leczeni bisfosfonianami.

Uzłóśliwienie guza olbrzymiokomórkowego kości lub progresja do choroby przerzutowej jest zdarzeniem występującym niezbyt często i znanym ryzykiem u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości. Pacjentów należy obserwować w kierunku radiologicznych oznak nowotworu złośliwego oraz nowego ogniska rozrzedzenia struktury kostnej lub osteolizy. Dostępne dane kliniczne nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka złóśliwienia u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości leczonych produktem XGEVA.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę).

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 120 mg, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Pacjenci z fenyloketonurią (PKU)

Roztwór XGEVA 120 mg/1,7 ml w fiolce przeznaczonej do jednorazowego użytku nie zawiera fenyloalaniny. Pacjentom z PKU należy podawać produkt XGEVA z fiolki przeznaczonej do jednorazowego użytku zawierającej 120 mg w 1,7 ml roztworu.

Roztwór XGEVA 120 mg/1,0 ml w jednodawkowej ampulko-strzykawce zawiera 6,1 mg fenyloalaniny. Fenyloalanina może być szkodliwa dla pacjentów z fenyloketonurią, rzadką chorobą genetyczną, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie, ponieważ organizm nie usuwa jej w odpowiedni sposób.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W badaniach klinicznych produkt XGEVA był podawany równocześnie ze standardowymi terapiami przeciwnowotworowymi oraz pacjentom przyjmującym wcześniej bisfosfoniany. Nie obserwowano klinicznie istotnych zmian w minimalnym stężeniu w surowicy oraz we właściwościach farmakodynamicznych denosumabu (stężenie N-telopeptydu w moczu skorygowane o stężenie kreatyniny, uNTX/Cr) podawanego w skojarzeniu z chemioterapią i (lub) hormonoterapią lub po wcześniejszej ekspozycji na bisfosfoniany podawane dożylnie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania denosumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt XGEVA nie jest zalecany do stosowania u kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym niestosujących metod antykoncepcyjnych. Kobiетom należy doradzić, aby nie zachodziły w ciążę podczas leczenia produktem XGEVA oraz w okresie przynajmniej 5 miesięcy od jego zakończenia. Wpływ produktu XGEVA będzie większy w drugim i trzecim trymestrze ciąży, ponieważ przeciwciała monoklonalne są transportowane przez łożysko w sposób liniowy w miarę rozwoju ciąży; największa ich ilość jest przenoszona w trzecim trymestrze.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy denosumab przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Badania prowadzone na myszach z usuniętym genem RANKL sugerują, że brak RANKL podczas ciąży może zaburzać dojrzewanie gruczołów sutkowych, prowadząc do poporodowych zaburzeń laktacji (patrz punkt 5.3). Decyzja o ewentualnym powstrzymaniu się od karmienia piersią lub leczenia produktem XGEVA musi być podjęta na podstawie oceny korzyści z karmienia piersią dla noworodka/niemowlęcia oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu denosumabu na płodność ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

XGEVA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa jest spójny we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach produktu XGEVA.

Po podaniu produktu XGEVA bardzo często odnotowywano hipokalcemię, przede wszystkim w ciągu pierwszych 2 tygodni. Hipokalcemia może być ciężka i objawowa (patrz punkt 4.8 - omówienie wybranych działań niepożądanych). Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy było na ogół odpowiednio wyrównywane przez suplementację wapnia i witaminy D. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu XGEVA są bóle mięśniowo-szkieletowe. U pacjentów otrzymujących

produkt XGEVA odnotowano często przypadki martwicy kości szczęki (patrz punkty 4.4 oraz 4.8 – opis wybranych działań niepożądanych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w czterech badaniach klinicznych III fazy, dwóch badaniach klinicznych II fazy i po wprowadzeniu produktu do obrotu klasyfikowano w oparciu o częstość występowania (patrz Tabela 1): bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania i układów narządowych działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, szpiczakiem plazmocytowym lub z guzem olbrzymiokomórkowym kości

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy)	Często	Nowy nowotwór pierwotny ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość na lek ¹
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hipokalcemia ^{1, 2}
	Często	Hipofosfatemia
	Niezbyt często	Hiperkalcemia po przerwaniu terapii u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości ³
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
	Często	Ekstrakcja zęba
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nadmierna potliwość
	Niezbyt często	Liszajowate osutki polekowe ¹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy ¹
	Często	Martwica kości szczęki ¹
	Niezbyt często	Atypowe złamania kości udowej ¹
	Nieznana	Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego ^{3,4}

¹ Patrz punkt Omówienie wybranych działań niepożądanych

² Patrz punkt Inne szczególne populacje pacjentów

³ Patrz punkt 4.4

⁴ Efekt klasy terapeutycznej

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Hipokalcemia

W badaniach klinicznych, dotyczących profilaktyki zdarzeń związanych z układem kostnym, odnotowano częstsze występowanie hipokalcemii wśród pacjentów leczonych denosumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi kwas zoledronowy.

Hipokalcemia występowała najczęściej w badaniu fazy III u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Występowanie hipokalcemii zgłoszono u 16,9% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 12,4% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 3. stopnia wystąpiło u 1,4% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 0,6% pacjentów

leczonych kwasem zoledronowym. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 4. stopnia wystąpiło u 0,4% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 0,1% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym.

W trzech badaniach klinicznych fazy III kontrolowanych aktywnym leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, hipokalcemię zaobserwowano u 9,6% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 5,0% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym.

Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 3. stopnia obserwowano u 2,5% pacjentów leczonych produktem XGEVA oraz u 1,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 4. stopnia wystąpiło u 0,6% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 0,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym (patrz punkt 4.4).

W dwóch jednoramiennych badaniach fazy II z udziałem pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości hipokalcemia wystąpiła u 5,7% pacjentów. Żadne z działań niepożądanych nie zostało uznane za ciężkie.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkiej, objawowej hipokalcemii (w tym przypadków zakończonych zgonem); większość przypadków obserwowano w pierwszych tygodniach leczenia. Do klinicznych objawów ciężkiej objawowej hipokalcemii należą: wydłużenie odcinka QT, tężyczka, drgawki i zaburzenia świadomości (w tym śpiączka) (patrz punkt 4.4). Do objawów hipokalcemii obserwowanych podczas badań klinicznych należały parestezje lub sztywność mięśni, drżenia, kurcze i skurcze mięśni.

Martwica kości szczęki (ONJ)

W badaniach klinicznych częstość występowania ONJ była wyższa przy dłuższej ekspozycji na produkt; ONJ była również diagnozowana po zakończeniu leczenia produktem XGEVA z większością przypadków występujących w ciągu 5 miesięcy od podania ostatniej dawki. Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z ONJ lub zapaleniem kości i szpiku w obrębie szczęki w wywiadzie, aktywną chorobą zębów lub szczęki wymagającą zabiegu chirurgicznego, pacjentów po przebytym zabiegu chirurgicznym zębów lub jamy ustnej, u których nie doszło jeszcze do wygojenia ran i pacjentów, u których planowany jest inwazyjny zabieg stomatologiczny.

W badaniach klinicznych dotyczących profilaktyki zdarzeń związanych z układem kostnym odnotowano częstsze występowanie martwicy kości szczęki wśród pacjentów leczonych denosumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi kwas zoledronowy. Martwica kości szczęki występowała najczęściej w badaniu fazy III u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. W fazie leczenia metodą podwójnie ślepej próby w tym badaniu martwicę kości szczęki potwierdzono u 5,9% pacjentów leczonych produktem XGEVA (mediana czasu stosowania 19,4 miesiąca; zakres od 1 do 52) i u 3,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. W momencie ukończenia fazy leczenia metodą podwójnie ślepej próby w tym badaniu częstość występowania przypadków potwierdzonej martwicy kości szczęki skorygowana względem pacjento-lat obserwacji w grupie leczonej produktem XGEVA (mediana czasu stosowania 19,4 miesiąca; zakres od 1 do 52) wyniosła 2,0 na 100 pacjento-lat w pierwszym roku leczenia, 5,0 w drugim roku, a następnie 4,5. Mediana czasu do wystąpienia martwicy kości szczęki wyniosła 18,7 miesiąca (zakres: 1 - 44).

W podstawowym etapie leczenia w trzech badaniach klinicznych fazy III, kontrolowanych aktywnym leczeniem z udziałem pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, wystąpienie ONJ potwierdzono u 1,8% pacjentów leczonych produktem XGEVA (mediana czasu ekspozycji wyniosła 12,0 miesięcy; zakres: 0,1 – 40,5) i u 1,3% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Charakterystyka kliniczna obserwowanych przypadków była zbliżona dla obu grup badanych. Wśród pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ONJ większość (81% w obu grupach pacjentów) przeszła ekstrakcję zęba, nie zachowywała odpowiedniej higieny jamy ustnej i (lub) stosowała aparaty nazębne. Większość pacjentów otrzymywała w danym momencie lub wcześniej chemioterapię.

Badania z udziałem pacjentów z rakiem piersi lub rakiem gruczołu krokowego obejmowały fazę wydłużenia leczenia produktem XGEVA (mediana całkowitej ekspozycji wyniosła 14,9 miesiąca; zakres: 0,1 – 67,2). Podczas fazy wydłużenia leczenia, ONJ potwierdzono u 6,9% pacjentów z rakiem piersi i rakiem gruczołu krokowego.

Skorygowana o pacjento-lata całkowita częstość występowania potwierdzonej ONJ wyniosła 1,1 na 100 pacjento-lat w pierwszym roku leczenia, 3,7 w drugim roku leczenia, a następnie 4,6. Mediana czasu do wystąpienia ONJ wyniosła 20,6 miesiąca (zakres: 4 – 53).

Nierandomizowane, retrospektywne badanie obserwacyjne z udziałem 2877 pacjentów z rakiem leczonym produktem XGEVA lub kwasem zoledronowym, prowadzone na terenie Szwecji, Danii i Norwegii, wykazało, że w ciągu 5 lat odsetek zachorowań na potwierdzoną medycznie ONJ wyniósł 5,7% [95% CI: 4,4; 7,3; mediana okresu obserwacji 20 miesięcy (zakres 0,2–60)] w kohorcie pacjentów otrzymujących produkt XGEVA i 1,4% [95% CI: 0,8; 2,3; mediana okresu obserwacji 13 miesięcy (zakres 0,1–60)] w osobnej kohorcie pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy. Odsetek zachorowań na ONJ w ciągu pięciu lat u pacjentów, którzy przeszli z kwasu zoledronowego na produkt XGEVA, wyniósł 6,6% [95% CI: 4,2; 10,0; mediana okresu obserwacji 13 miesięcy (zakres 0,2–60)].

W badaniu klinicznym fazy III u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (populacja pacjentów, dla których produkt XGEVA nie jest wskazany), przy dłuższej ekspozycji na leczenie trwającej do 7 lat skorygowana o pacjento-lata częstość występowania potwierdzonej ONJ wyniosła 1,1 na 100 pacjento-lat w pierwszym roku leczenia, 3,0 w drugim roku leczenia, a w następnych latach 7,1.

W długoterminowym otwartym badaniu klinicznym fazy II u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości (badanie 6, patrz punkt 5.1) ONJ potwierdzono u 6,8% pacjentów, w tym jednego pacjenta należącego do grupy młodzieży (mediana dawek: 34; zakres 4 – 116). Po zakończeniu badania mediana czasu trwania badania, wraz z fazą kontrolną dotyczącą bezpieczeństwa stosowania, wyniosła 60,9 miesiąca (zakres: 0 – 112,6). Częstość występowania potwierdzonej ONJ skorygowana o pacjento-lata wyniosła ogółem 1,5 na 100 pacjento-lat (0,2 na 100 pacjento-lat w pierwszym roku leczenia, 1,5 w drugim roku leczenia, 1,8 w trzecim roku leczenia, 2,1 w czwartym roku leczenia, 1,4 w piątym roku leczenia, a następnie 2,2). Mediana czasu do wystąpienia ONJ wyniosła 41 miesięcy (zakres: 11 – 96).

Badanie 7 przeprowadzono w celu kontroli pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości, których leczono w badaniu 6, przez kolejne 5 lat lub dłużej. ONJ zgłoszono u 6 (11,8%) spośród 51 pacjentów poddanych ekspozycji przy medianie łącznie 42 dawek denosumabu. Trzy z tych przypadków ONJ zostały potwierdzone medycznie.

Reakcje nadwrażliwości związane z lekiem

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszane były przypadki nadwrażliwości, w tym rzadkie reakcje anafilaktyczne, u pacjentów przyjmujących produkt XGEVA.

Atypowe złamania kości udowej

W ogólnym programie badań klinicznych, u pacjentów leczonych produktem XGEVA niezbyt często zgłaszano atypowe złamania kości udowej, a ryzyko zwiększało się wraz ze wzrostem czasu trwania leczenia. Zdarzenia występowały w czasie leczenia i do 9 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4).

W programie badań klinicznych dotyczącym guza olbrzymiokomórkowego kości, u pacjentów leczonych produktem XGEVA często zgłaszano atypowe złamania kości udowej. W badaniu 6 częstość występowania potwierdzonych atypowych złamań kości udowej u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości wyniosła 0,95% (5/526). W kontrolnym badaniu 7 częstość występowania potwierdzonych atypowych złamań kości udowej u pacjentów poddanych ekspozycji na denosumab wyniosła 3,9% (2/51).

Ból mięśniowo-szkieletowy

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących produkt XGEVA obserwowano występowanie bólu mięśniowo-szkieletowego, w tym przypadków bólu o bardzo dużym nasileniu. W badaniach klinicznych ból mięśniowo-szkieletowy obserwowano bardzo często zarówno w grupie przyjmującej denosumab, jak i w grupie leczonej kwasem zoledronowym. Ból mięśniowo-szkieletowy prowadzący do przerwania terapii badanym lekiem występował niezbyt często.

Nowe pierwotne nowotwory złośliwe

W fazach leczenia pierwotnego w warunkach podwójnie ślepej próby, w ramach czterech badań klinicznych III fazy z grupami kontrolnymi otrzymującymi substancję czynną, prowadzonych z udziałem pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi kości, nowe pierwotne nowotwory złośliwe stwierdzono u 54 z 3 691 (1,5%) pacjentów leczonych produktem XGEVA (mediana czasu ekspozycji — 13,8 miesiąca; zakres — 1,0–51,7) i 33 z 3 688 (0,9%) pacjentów leczonych kwasem zoledronowym (mediana czasu ekspozycji — 12,9 miesiąca; zakres — 1,0–50,8).

Częstość skumulowana na koniec pierwszego roku leczenia wyniosła 1,1% w przypadku denosumabu i 0,6% w przypadku kwasu zoledronowego.

Nie stwierdzono żadnej szczególnej prawidłowości w zakresie poszczególnych nowotworów czy grup nowotworów, która byłaby zależna od stosowanej substancji czynnej.

U pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości częstość występowania nowego nowotworu, w tym nowotworów kości i nowotworów nieobejmujących kości, w badaniu 6 wyniosła 3,8% (20/526). W kontrolnym badaniu 7 częstość występowania nowotworów u pacjentów poddanych ekspozycji na denosumab wyniosła 11,8% (6/51).

Liszajowate osutki polekowe

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie liszajowatych osutek polekowych (np. reakcje przypominające liszaj płaski).

Dzieci i młodzież

Produkt XGEVA badano w otwartym badaniu z udziałem 28 pacjentów z dojrzałym układem kostnym, u których występował guz olbrzymiokomórkowy kości. Na podstawie dostępnych ograniczonych danych można stwierdzić, że profil działań niepożądanych jest zbliżony do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie istotnej klinicznie hiperkalcemii po przerwaniu terapii u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

Inne szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów bez nowotworów w stadium zaawansowanym, ale z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub u pacjentów dializowanych występowało większe ryzyko wystąpienia hipokalcemii w przypadku braku suplementacji wapnia. Ryzyko rozwoju hipokalcemii podczas leczenia produktem XGEVA jest tym większe, im wyższy jest stopień zaburzeń czynności nerek. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów bez nowotworów w stadium zaawansowanym, u 19% pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) oraz u 63% pacjentów dializowanych wystąpiła hipokalcemia pomimo suplementacji wapnia. Całkowita częstość występowania klinicznie istotnej hipokalcemii wyniosła 9%.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych przyjmujących produkt XGEVA obserwowano również zwiększenie stężenia hormonu przytarczyc. U pacjentów z

zaburzeniami czynności nerek szczególnie ważne jest kontrolowanie stężenia wapnia i zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia z przedawkowaniem w badaniach klinicznych. Produkt XGEVA podawano w badaniach klinicznych w dawkach do 180 mg co 4 tygodnie i 120 mg na tydzień przez 3 tygodnie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach kości – inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, kod ATC: M05BX04

Mechanizm działania

RANKL występuje w postaci przezłonowego lub rozpuszczalnego białka. RANKL jest konieczny do tworzenia, funkcjonowania i przeżycia osteoklastów, które są jedynym rodzajem komórek odpowiedzialnych za resorpcję kości. Nasilona aktywność osteoklastów, stymulowana przez RANKL, jest głównym mediatorem niszczenia kości w chorobie nowotworowej z przerzutami do kości i w szpiczaku plazmocytowym. Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko RANKL oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z RANKL, zapobiegając interakcji RANKL/RANK. Zapobieganie interakcji RANKL/RANK hamuje powstawanie i czynność osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości oraz niszczenie kości indukowane przez nowotwór.

Guzy olbrzymiokomórkowe kości charakteryzują się obecnością nowotworowych komórek zrębowych wykazujących ekspresję ligandu RANK oraz podobnych do osteoklastów komórek olbrzymich wykazujących ekspresję RANK. U pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości denosumab wiąże się z ligandem RANK, w wyniku czego dochodzi do istotnej redukcji lub eliminacji komórek olbrzymich podobnych do osteoklastów. W konsekwencji ograniczona zostaje osteoliza, a proliferacyjne podścielisko guza zastępowane jest nieproliferacyjną, zróżnicowaną, gęsto utkaną nową tkanką kostną.

Działania farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych II fazy z udziałem pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, którym podawano produkt XGEVA podskórnym (sc.) co 4 tygodnie (Q4W) lub co 12 tygodni, obserwowano szybkie zmniejszanie się ilości markerów resorpcji kości (uNTX/Cr, CTx w osoczu). Średnie zmniejszenie (mediana) wyniosło około 80% dla uNTX/Cr i wystąpiło w ciągu jednego tygodnia, bez względu na wcześniejsze leczenie bisfosfonianami lub poziom początkowy uNTX/Cr. W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości średnie zmniejszenie (mediana) stężenia uNTX/Cr o około 80% utrzymywało się przez 49 tygodni leczenia produktem XGEVA (120 mg co 4 tygodnie).

Immunogenność

W badaniach klinicznych nie stwierdzono obecności przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko denosumabowi u pacjentów z zaawansowanym rakiem lub guzem olbrzymiokomórkowym kości. Po zastosowaniu czułego testu immunologicznego u < 1% pacjentów leczonych denosumabem przez okres do 3 lat stwierdzono dodatni wynik na obecność nieneutralizujących przeciwciał wiążących przy braku dowodów świadczących o zmianach w farmakokinetyce, toksyczności lub odpowiedzi klinicznej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 120 mg produktu XGEVA podawanego podskórnie co 4 tygodnie i 4 mg kwasu zoledronowego (dawka dostosowana do zmniejszonej sprawności nerek) podawanego dożylnie co 4 tygodnie porównano w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych, kontrolowanych aktywnym leczeniem z udziałem pacjentów nieleczonych wcześniej bisfosfonianami podawanymi dożylnie z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Do badań włączono dorosłych z rakiem piersi (badanie 1.), innymi guzami litymi lub szpiczakiem plazmocytowym (badanie 2.) i opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (badanie 3.). Bezpieczeństwo stosowania produktu zostało ocenione u 5931 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych kontrolowanych aktywnym leczeniem. Do badań nie włączono pacjentów, u których występowały: ONJ lub zapalenie kości i szpiku w obrębie szczęki w wywiadzie, stan chorobowy zębów lub szczęki wymagający zabiegu chirurgicznego, niezagojone stany po zabiegach operacyjnych zębów/jamy ustnej lub jakakolwiek planowana inwazyjna procedura stomatologiczna. Pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wystąpienie jednego lub więcej powikłań kostnych (ang. skeletal related event, SRE). Pacjentom biorącym udział w badaniach, w których wykazano przewagę (superiority) produktu XGEVA nad kwasem zoledronowym, zaproponowano leczenie produktem XGEVA w otwartym, wcześniej określonym, 2-letnim przedłużeniu badania. Zdarzenie związane z układem kostnym zdefiniowano jako wystąpienie którejkolwiek z następujących sytuacji: stwierdzenie patologicznego złamania kości (kręgosłupa lub innych kości), radioterapia układu kostnego (także z zastosowaniem radioizotopów), zabieg operacyjny w obrębie układu kostnego lub ucisk rdzenia kręgowego.

Produkt XGEVA zmniejszał ryzyko wystąpienia SRE i wystąpienia wielu SRE (pierwszego i kolejnych) u pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych (patrz Tabela 2).

Tabela 2 Wyniki skuteczności działania u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

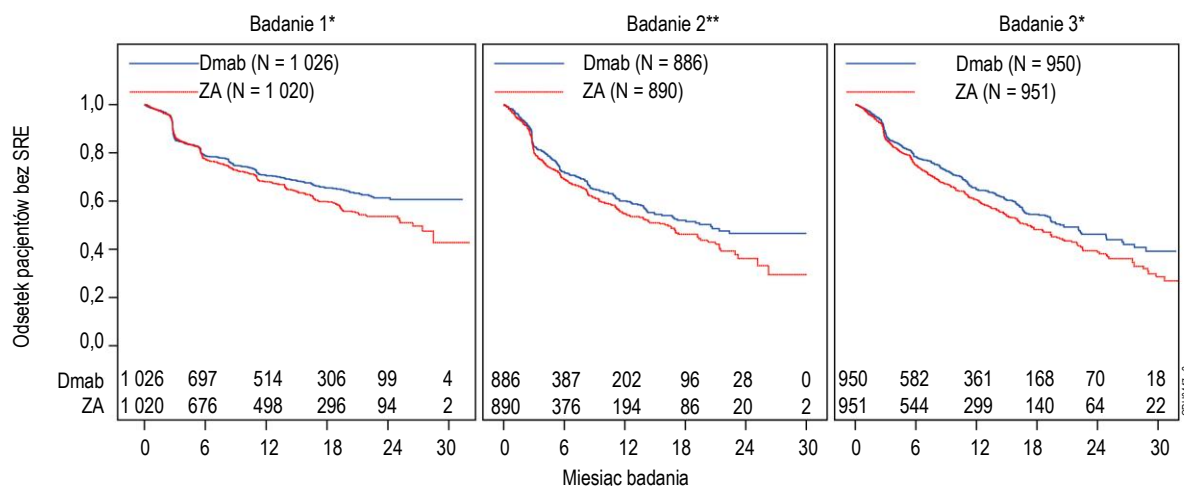
	Badanie 1. rak piersi		Badanie 2. inne guzy lite ** lub szpiczak plazmocytowy		Badanie 3. rak gruczołu krokowego		Analiza łączna - różne rodzaje raka w zaawansowanym stadium	
	XGEVA	kwas zoledronowy	XGEVA	kwas zoledronowy	XGEVA	kwas zoledronowy	XGEVA	kwas zoledronowy
n	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
Pierwsze SRE								
Mediana czasu (miesiące)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Różnica w medianie czasu (miesiące)	NA		4,2		3,5		8,2	
HR (95% CI) / RRR (%)	0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,84 (0,71; 0,98) / 16		0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
test non-inferiority/superiority wartość p	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	

	Badanie 1. rak piersi		Badanie 2. inne guzy lite ** lub szpiczak plazmocytowy		Badanie 3. rak gruczolu krokowego		Analiza łączna - różne rodzaje raka w zaawansowanym stadium	
	XGEVA	kwas zoledro- nowy	XGEVA	kwas zoledro- nowy	XGEVA	kwas zoledro- nowy	XGEVA	kwas zoledro- nowy
n	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
Odsetek pacjentów (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Pierwsze i kolejne SRE*								
Średnia liczba/pacjent	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Współczynnik częstości (95% CI) / RRR (%)	0,77 (0,66; 0,89) / 23		0,90 (0,77; 1,04) / 10		0,82 (0,71; 0,94) / 18		0,82 (0,75; 0,89) / 18	
test superiority wartość p	0,0012†		0,1447†		0,0085†		< 0,0001	
SMR na rok	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Pierwsze SRE lub HCM								
Mediana czasu (miesiące)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (95% CI) / RRR (%)	0,82 (0,70; 0,95) / 18		0,83 (0,71; 0,97) / 17		0,83 (0,72; 0,96) / 17		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
test superiority wartość p	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Pierwsze napromienianie kości								
Mediana czasu (miesiące)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
HR (95% CI) / RRR (%)	0,74 (0,59; 0,94) / 26		0,78 (0,63; 0,97) / 22		0,78 (0,66; 0,94) / 22		0,77 (0,69; 0,87) / 23	
test superiority wartość p	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NR = nie osiągnięto; NA = brak danych; HCM = hiperkalcemia w chorobie nowotworowej; SMR = zachorowalność w obrębie układu kostnego; HR = hazard względny; RRR = względne zmniejszenie ryzyka [†]Skorygowane wartości p są przedstawione dla badania 1., 2. i 3. (punkty końcowe pierwszego SRE oraz pierwszego i kolejnych SRE); *Odnosi się do wszystkich powikłań kostnych w czasie; tylko zdarzenia występujące ≥ 21 dni od wystąpienia zdarzenia poprzedniego są uwzględnione

** Z uwzględnieniem niedrobnokomórkowego raka płuca, raka nerki, raka jelita grubego, drobnokomórkowego raka płuca, raka pęcherza moczowego, raka głowy i szyi, raka żołądka i jelit/raka układu moczowopłciowego i innych, poza rakiem piersi i gruczolu krokowego

Rysunek 1 Krzywe Kaplana-Meiera czasu do pierwszego SRE obserwowanego w badaniu



Dmab = Denosumab 120 mg raz na 4 tygodnie

ZA = Kwas zoledronowy 4 mg raz na 4 tygodnie

N = Liczba pacjentów zrandomizowanych do badania

* = Znamienność statystyczna dla przewagi (superiority); ** = Znamienność statystyczna dla równoważności (non-inferiority)

Progresja choroby i całkowity czas przeżycia z przerzutami do kości z guzów litych

Progresja choroby była zbliżona dla produktu XGEVA i kwasu zoledronowego we wszystkich trzech badaniach oraz we wstępnie określonej łącznej analizie danych ze wszystkich trzech badań.

W badaniach 1., 2. i 3. całkowity czas przeżycia był porównywalny pomiędzy produktem XGEVA i kwasem zoledronowym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości: pacjenci z rakiem piersi [hazard względny i 95% przedział ufności wyniosły 0,95 (0,81; 1,11)], pacjenci z rakiem gruczołu krokowego [hazard względny i 95% przedział ufności wyniosły 1,03 (0,91; 1,17)] i pacjenci z innymi guzami litymi lub ze szpiczakiem plazmocytowym [hazard względny i 95% przedział ufności wyniosły 0,95 (0,83; 1,08)]. W analizie post-hoc badania 2. (pacjenci z innymi guzami litymi lub ze szpiczakiem plazmocytowym) oceniono całkowity czas przeżycia dla 3 rodzajów guza stosowanych do stratyfikacji (niedrobnokomórkowy rak płuca, szpiczak plazmocytowy i inne). Całkowity czas przeżycia był dłuższy w przypadku przyjmowania produktu XGEVA w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca [hazard względny (przedział ufności 95%) 0,79 (0,65; 0,95); n = 702] oraz w przypadku przyjmowania kwasu zoledronowego w leczeniu szpiczaka plazmocytowego [hazard względny (przedział ufności 95%) 2,26 (1,13; 4,50); n = 180] oraz zbliżony dla produktu XGEVA i kwasu zoledronowego w leczeniu guzów innego rodzaju [hazard względny (przedział ufności 95%) 1,08 (0,90; 1,30); n = 894]. W badaniu tym nie sprawdzano czynników prognostycznych ani leczenia przeciwnowotworowego. W połączonej, wstępnie określonej analizie badania 1., 2. i 3., całkowity czas przeżycia był zbliżony dla produktu XGEVA i kwasu zoledronowego [hazard względny i przedział ufności 95% wyniosły 0,99 (0,91; 1,07)].

Wpływ na ból

Okres czasu do złagodzenia bólu (tj. zmniejszenie o ≥ 2 punkty od wartości początkowej wyniku najgorszego odczuwanego bólu w skali BPI-SF) był zbliżony dla denosumabu i kwasu zoledronowego w każdym badaniu i w analizach zintegrowanych. W analizie post-hoc połączonych danych średni czas do nasilenia się bólu (zwiększenie nasilenia bólu o > 4 punkty) u pacjentów początkowo odczuwających ból łagodny lub nieodczuwających bólu był opóźniony dla produktu XGEVA w porównaniu z kwasem zoledronowym (198 i 143 dni) (p = 0,0002).

Skuteczność kliniczna u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Działanie produktu XGEVA oceniano w międzynarodowym, randomizowanym (1:1) badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną leczoną aktywnie, w którym produkt XGEVA porównywano

z kwasem zoledronowym u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym (badanie 4).

W tym badaniu 1718 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i co najmniej jedną zmianą w kościach randomizowano do grupy leczonej produktem XGEVA, podawanym podskórnie w dawce 120 mg raz na 4 tygodnie (1x4tyg.) lub kwasem zoledronowym, podawanym dożylnie w dawce 4 mg raz na 4 tygodnie (dawkę korygowano w zależności od funkcji nerek). Pierwszorzędowym parametrem oceny było wykazanie równoważności w odniesieniu do czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym w trakcie trwania badania, w porównaniu z kwasem zoledronowym. Do drugorzędowych parametrów oceny należały: przewaga w odniesieniu do czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym, czasu do wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń związanych z układem kostnym oraz całkowity czas przeżycia. Zdarzenie związane z układem kostnym zdefiniowano jako wystąpienie którejkolwiek z następujących sytuacji: stwierdzenie patologicznego złamania kości (kręgosłupa lub innych kości), radioterapia układu kostnego (także z zastosowaniem radioizotopów), zabieg operacyjny w obrębie układu kostnego lub ucisk rdzenia kręgowego.

W obydwu grupach leczenia u 54,5% pacjentów zaplanowano autologiczny przeszczep komórek macierzystych, u 95,8% zastosowano lub zamierzano zastosować nowy lek przeciwszpiczakowy (taki jak bortezomib, lenalidomid lub talidomid) w leczeniu pierwszej linii, a u 60,7% zdarzenie związane z układem kostnym wystąpiło już wcześniej. Liczba pacjentów w obydwu grupach leczenia, u których w momencie rozpoznania szpiczaka wykazano I, II i III stopień zaawansowania choroby według Międzynarodowej Klasyfikacji Stopnia Zaawansowania (International Staging System, ISS), wyniosła odpowiednio 32,4%, 38,2% i 29,3%.

Mediana liczby podanych dawek wyniosła 16 w przypadku produktu XGEVA i 15 w przypadku kwasu zoledronowego.

Wyniki oceny skuteczności z badania 4 przedstawiono na rycinie 2 i w tabeli 3.

Rysunek 2 Krzywa Kaplana-Meiera czasu do pierwszego SRE obserwowanego w badaniu u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym

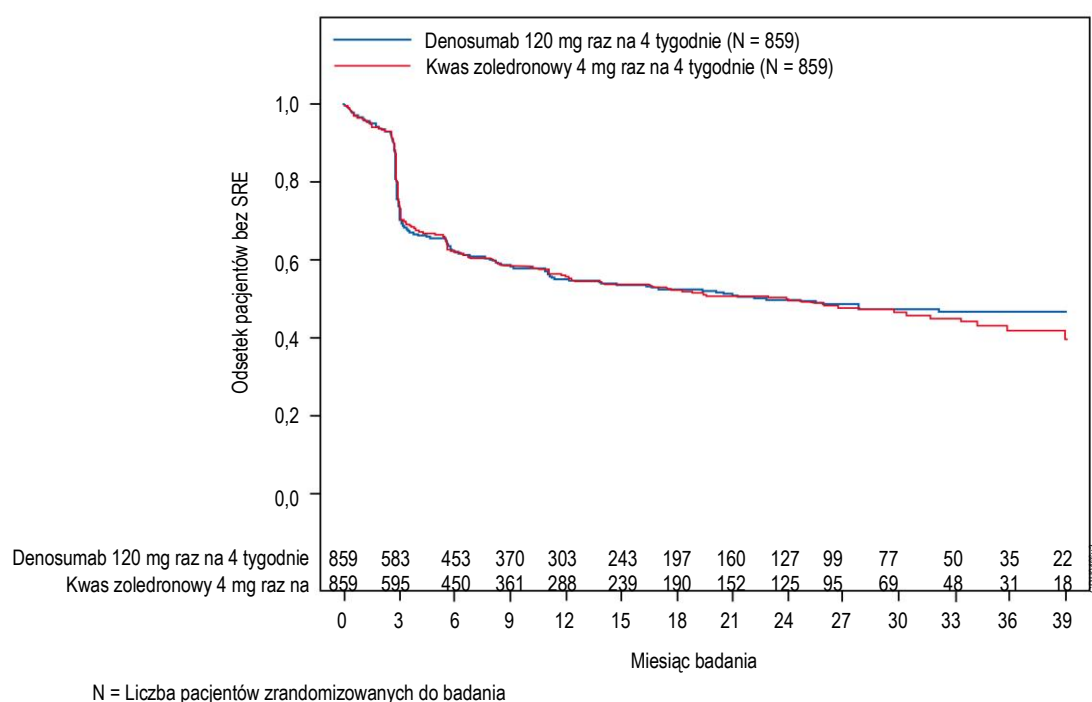


Tabela 3 Wyniki skuteczności produktu XGEVA w porównaniu z kwasem zoledronowym u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym

	XGEVA (N = 859)	Kwas zoledronowy (N = 859)
Pierwsze zdarzenie związane z układem kostnym		
Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia związane z układem kostnym (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia związanego z układem kostnym (miesiące)	22,8 (14,7, NE)	23,98 (16,56, 33,31)
Ryzyko względne (Hazard ratio) (95% CI)	0,98 (0,85, 1,14)	
Pierwsze i kolejne zdarzenie związane z układem kostnym		
Średnia liczba zdarzeń/przypadających na pacjenta	0,66	0,66
Współczynnik częstości (Rate ratio) (95% CI)	1,01 (0,89, 1,15)	
Roczny współczynnik zachorowalności na choroby układu kostnego	0,61	0,62
Pierwsze zdarzenie związane z układem kostnym lub pierwszy incydent hiperkalcemii nowotworowej		
Mediana czasu (miesiące)	22,14 (14,26, NE)	21,32 (13,86, 29,7)
Ryzyko względne (Hazard ratio) (95% CI)	0,98 (0,85, 1,12)	
Pierwsza radioterapia układu kostnego		
Ryzyko względne (Hazard ratio) (95% CI)	0,78 (0,53, 1,14)	
Całkowity czas przeżycia		
Ryzyko względne (Hazard ratio) (95% CI)	0,90 (0,70, 1,16)	

NE (not estimable) = nie do oszacowania;

HCM (hypercalcaemia of malignancy) = hiperkalcemia nowotworowa

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje guz olbrzymiokomórkowy kości

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu XGEVA badano w dwóch jednoramiennych, otwartych badaniach fazy II (badania 5 i 6) z udziałem 554 pacjentów, u których występował nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny mógł być związany z okaleczeniem, oraz w prospektywnym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu fazy IV (badanie 7), które zapewniało długoterminową kontrolę bezpieczeństwa pacjentów, którzy ukończyli badanie 6. Pacjenci otrzymywali 120 mg produktu XGEVA podskórnie co 4 tygodnie oraz dawkę wysycającą 120 mg w dniu 8. i 15. Pacjenci, którzy przerwali stosowanie produktu XGEVA, rozpoczęli fazę kontrolną dotyczącą bezpieczeństwa stosowania trwającą co najmniej 60 miesięcy. Ponowne leczenie produktem XGEVA w fazie kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa stosowania było dopuszczalne u pacjentów, u których początkowo wystąpiła odpowiedź na leczenie produktem XGEVA (np. w przypadku choroby nawrotowej).

Do badania 5 włączono 37 dorosłych pacjentów z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym lub nawrotowym guzem olbrzymiokomórkowym kości. Pierwszorzędowym parametrem oceny był wskaźnik odpowiedzi, zdefiniowany jako eliminacja co najmniej 90% komórek olbrzymich w stosunku do wartości początkowej (lub całkowita eliminacja komórek olbrzymich w przypadkach, gdy komórki olbrzymie stanowią < 5% komórek guza) albo brak progresji badanej zmiany na podstawie ocen radiograficznych w przypadkach, gdy ocena histopatologiczna nie była dostępna. Odpowiedź na leczenie produktem XGEVA wystąpiła u 85,7% z 35 pacjentów objętych analizą skuteczności (95% CI: 69,7; 95,2). Kryteria odpowiedzi zostały spełnione u każdego z 20 pacjentów (100%), u których wykonano ocenę histologiczną. U pozostałych 15 pacjentów, 10 (67%) ocen radiologicznych nie wykazało progresji badanej zmiany.

Do badania 6 włączono 535 pacjentów dorosłych lub młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występował guz olbrzymiokomórkowy kości. Wśród tych pacjentów 28 osób było w wieku 12-17 lat. Pacjentów przydzielono do jednej z trzech kohort: kohorta 1 obejmowała pacjentów z nieoperacyjną postacią choroby (np. zmiany w okolicy krzyżowej, w kręgosłupie lub zmiany mnogie, w tym przerzuty do płuc); kohorta 2 obejmowała pacjentów z operacyjną postacią choroby, u których planowany zabieg chirurgiczny wiązał się z okaleczeniem (np. resekcja stawu, amputacja kończyny lub hemipelwektomia); kohorta 3 obejmowała pacjentów wcześniej biorących udział w badaniu 5, których włączono do tego badania. Głównym celem była ocena profilu bezpieczeństwa stosowania denosumabu u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości. Drugorzędowym parametrem oceny był czas do progresji choroby (na podstawie oceny badacza) dla kohorty 1 i odsetek pacjentów, którzy nie zostali poddani żadnemu zabiegowi chirurgicznemu do miesiąca 6., dla kohorty 2.

W kohorcie 1 końcowa analiza wykazała, że u 28 spośród 260 leczonych pacjentów (10,8%) wystąpiła progresja choroby. W kohorcie 2 219 spośród 238 (92,0%; 95% CI: 87,8%, 95,1%) kwalifikujących się do oceny pacjentów leczonych produktem XGEVA nie zostało poddanych zabiegowi chirurgicznemu do miesiąca 6. Spośród 239 pacjentów w kohorcie 2 z początkową lokalizacją badanej zmiany lub lokalizacją w czasie trwania badania inną niż płuca lub tkanka miękka 82 pacjentów (34,3%) było w stanie uniknąć zabiegu chirurgicznego w czasie trwania badania. Podsumowując, wyniki skuteczności u młodzieży z dojrzałym układem kostnym były podobne do wyników zaobserwowanych u dorosłych.

Do badania 7 włączono 85 dorosłych pacjentów, których wcześniej włączono do badania 6 i ukończyli w nim udział. Pacjenci mogli przyjmować denosumab w ramach leczenia guza olbrzymiokomórkowego kości i wszyscy byli kontrolowani przez 5 lat. Głównym celem była ocena długoterminowego profilu bezpieczeństwa stosowania denosumabu u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości.

Wpływ na ból

Kończowa analiza połączonych kohort 1 i 2 wykazała klinicznie istotne złagodzenie najsilniejszego bólu (tj. zmniejszenie o ≥ 2 punkty od wartości początkowej) u 30,8% pacjentów z grupy ryzyka (tj. tych, u których początkowa ocena najgorszego odczuwanego bólu wynosiła ≥ 2 punkty) w okresie 1. tygodnia leczenia oraz u $\geq 50\%$ po upływie 5. tygodnia. Ta poprawa utrzymywała się we wszystkich kolejnych ocenach.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego XGEVA we wszystkich podgrupach populacji dzieci w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z przerzutami do kości oraz podgrupach dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat w leczeniu guza olbrzymiokomórkowego kości (patrz punkt 4.2 – informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży).

W badaniu 6. produkt XGEVA oceniano w podgrupie 28 pacjentów należących do grupy młodzieży (w wieku 13-17 lat) z guzem olbrzymiokomórkowym kości, którzy osiągnęli dojrzałość układu

kostnego zdefiniowaną jako przynajmniej 1 dojrzała kość długa (np. zamknięta nasadowa chrząstka wzrostowa kości ramiennej) i masa ciała ≥ 45 kg. U jednego pacjenta należącego do grupy młodzieży z nieoperacyjną postacią choroby (N = 14) wystąpił nawrót choroby podczas leczenia początkowego. Trzynastu spośród 14 pacjentów z operacyjną postacią choroby, u których planowany zabieg chirurgiczny wiązał się z okaleczeniem, nie zostało poddanych zabiegowi chirurgicznemu do miesiąca 6.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym biodostępność wyniosła 62%.

Metabolizm

Denosumab, podobnie jak immunoglobulina naturalna, składa się wyłącznie z aminokwasów i węglowodanów i jest mało prawdopodobne, aby był usuwany z ustroju na drodze wątrobowych przemian metabolicznych. Należy spodziewać się, że metabolizm i wydalanie denosumabu będą przebiegać zgodnie z klirensiem immunoglobulin, powodując jego rozpad do małych peptydów i pojedynczych aminokwasów.

Eliminacja

U pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowanym, którym wielokrotnie podano dawkę 120 mg co 4 tygodnie, obserwowano około dwukrotne zwiększenie stężenia denosumabu w osoczu. Stan równowagi osiągnęto po 6 miesiącach, zgodnie z farmakokinetyką niezależną od czasu. U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymywali dawkę 120 mg raz na 4 tygodnie, mediana najniższego stężenia leku wahała się o mniej niż 8% w okresie między 6. a 12. miesiącem. U pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości, którzy otrzymywali 120 mg denosumabu co 4 tygodnie oraz dawkę wysycającą w dniu 8. i 15., stan stacjonarny osiągnięto w pierwszym miesiącu leczenia. W okresie między tygodniem 9. i 49. mediana stężeń minimalnych różniła się o mniej niż 9%. U pacjentów, którym zaprzestano podawania 120 mg co 4 tygodnie, średni okres półtrwania wyniósł 28 dni (zakres od 14 do 55 dni).

Farmakokinetyczna analiza populacyjna nie wykazała istotnych klinicznie zmian w ekspozycji ogólnoustrojowej na denosumab w stanie równowagi w zależności od wieku (18 do 87 lat), rasy/pochodzenia etnicznego (badano przedstawicieli rasy czarnej, żółtej, kaukaskiej i osoby pochodzenia latynoamerykańskiego), płci lub rodzaju guza łitego lub pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Zwiększenie masy ciała wiązało się ze zmniejszeniem ekspozycji ogólnoustrojowej i odwrotnie. Zmiany nie zostały uznane za istotne klinicznie, ponieważ właściwości farmakodynamiczne ocenione na podstawie markerów obrotu kostnego były spójne w szerokim zakresie masy ciała.

Liniowość lub nieliniowość

Denosumab wykazuje nieliniową farmakokinetykę w szerokim zakresie dawek, ale dla dawki 60 mg (lub 1 mg/kg mc.) i dawek wyższych wzrost ekspozycji jest prawie proporcjonalny. Nieliniowość wynika prawdopodobnie z nasycenia elementów docelowych dla szlaku wydalania, która zaznacza się przy niskich stężeniach.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach denosumabu (60 mg, n = 55 i 120 mg, n = 32) z udziałem pacjentów bez zaawansowanego raka, ale z różnym stopniem funkcjonowania nerek, w tym pacjentów dializowanych, stopień zaburzeń czynności nerek nie miał wpływu na farmakokinetykę denosumabu, zatem modyfikacja dawki w przypadku zaburzeń czynności nerek nie jest wymagana. Nie ma potrzeby monitorowania czynności nerek w czasie podawania produktu XGEVA.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnego badania z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Przeciwciała monoklonalne nie są na ogół metabolizowane w wątrobie. Nie należy oczekiwać wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę denosumabu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie obserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie i skuteczności stosowania pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku oraz pacjentami młodszymi. Kontrolowane badania kliniczne produktu XGEVA z udziałem pacjentów powyżej 65 lat z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości wykazały podobną skuteczność i podobne bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

W przypadku pacjentów z grupy młodzieży z dojrzałym układem kostnym (w wieku 12-17 lat) z guzem olbrzymiokomórkowym kości, którzy otrzymywali 120 mg co 4 tygodnie oraz dawkę wysycającą w dniu 8. i 15., farmakokinetyka denosumabu była podobna do farmakokinetyki obserwowanej u dorosłych pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W związku z tym, że biologiczna aktywność denosumabu jest specyficzna dla naczelných innych niż człowiek, do oceny właściwości farmakodynamicznych denosumabu w modelach gryzoni wykorzystano badania na genetycznie zmodyfikowanych myszach z usuniętym genem (ang. „knockout mouse”) lub użyciem innych biologicznych inhibitorów szlaku RANK/RANKL, takich jak OPG-Fc i RANK-Fc.

W mysich modelach przerzutów do kości ludzkiego raka piersi estrogeno-dodatniego lub estrogeno-ujemnego, raka gruczołu krokowego i niedrobnokomórkowego raka płuca, OPG-Fc zmniejszał osteolityczne, osteoblastyczne i osteolityczne/osteoblastyczne zmiany, opóźniał powstawanie *nowych* przerzutów do kości oraz hamował wzrost guza w układzie kostnym. W przypadku, gdy OPG-Fc kojarzony był z hormonoterapią (tamoksyfen) lub chemioterapią (docetaksel) we wspomnianych modelach, obserwowano skumulowane działanie hamujące wzrost guza w układzie kostnym w przypadku odpowiednio raka piersi, gruczołu krokowego i płuca. W mysim modelu indukcji guza sutka RANK-Fc zmniejszał indukowaną przez hormony proliferację nabłonka sutka i opóźniał powstawanie guza.

Nie przeprowadzono standardowych badań oceniających potencjalne działanie genotoksyczne denosumabu, ponieważ badania te nie mają odniesienia do tej substancji. Jednak ze względu na jej właściwości jest mało prawdopodobne, aby denosumab miał jakiegokolwiek działanie genotoksyczne.

Nie oceniano potencjalnego działania rakotwórczego denosumabu w długotrwałych badaniach na zwierzętach.

W badaniach toksyczności na małpach cynomolgus z zastosowaniem dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych, dawki denosumabu skutkujące 2,7 - 15 razy większą ekspozycją ogólnoustrojową niż dawka zalecana u ludzi nie miały wpływu na fizjologię układu sercowo-naczyniowego, płodność samców i samic oraz nie powodowały działań toksycznych w wybranych narządach docelowych.

W badaniu na małpach cynomolgus, którym podawano denosumab w okresie odpowiadającym pierwszemu trymestrowi ciąży, w dawkach prowadzących do 9 razy większej ekspozycji ogólnoustrojowej niż zalecana dla ludzi, nie powodował on toksycznego wpływu na samicę lub płód w okresie odpowiadającym pierwszemu trymestrowi, chociaż nie badano węzłów chłonnych płodu.

W innym badaniu na małpach cynomolgus, którym podawano przez całą ciążę denosumab w dawkach prowadzących do 12-krotnie większej ekspozycji ogólnoustrojowej niż dawka zalecana u ludzi, obserwowano zwiększoną częstość martwych urodzeń i śmiertelności poporodowej; nieprawidłowy wzrost kości, powodujący mniejszą ich wytrzymałość, zmniejszoną hematopoezę i nieprawidłowe ustawienie zębów; brak obwodowych węzłów chłonnych i spowolniony wzrost w okresie noworodkowym. Nie została ustalona wartość NOAEL (ang. no observed adverse events level) w odniesieniu do wpływu na reprodukcję. Po 6 miesiącach od narodzin obserwowano cofanie się zmian kostnych i nie stwierdzono wpływu leczenia na wyrzynanie się zębów. Utrzymał się jednak efekt działania na węzły chłonne oraz nieprawidłowe ustawienie zębów, a u jednego osobnika stwierdzono mineralizację licznych tkanek w stopniu minimalnym do umiarkowanego (związek z leczeniem niepewny). Brak dowodów na szkodliwy wpływ na samicę przed porodem, niezbyt często występowały zdarzenia niepożądane u samicy podczas porodu. Rozwój gruczołu sutkowego u samicy przebiegał w sposób prawidłowy.

W przedklinicznych badaniach jakościowych kości prowadzonych na małpach poddanych długotrwałemu leczeniu denosumabem przypadki zmniejszenia obrotu kostnego były związane z poprawą siły kości i ich prawidłowym obrazem histologicznym.

U genetycznie zmodyfikowanych samców myszy z ekspresją huRANKL (ang. „knock-in mice”), poddanych złamaniu kości korowej, denosumab opóźniał usunięcie chrząstki i przebudowę kostniny w porównaniu z grupą kontrolną, nie obserwowano jednak niekorzystnego wpływu na siłę biomechaniczną.

W badaniach przedklinicznych u myszy pozbawionych RANK lub RANKL zaobserwowano brak laktacji spowodowany zahamowaniem dojrzewania gruczołów sutkowych (rozwój w okresie ciąży struktury pęcherzykowo-płatowej gruczołu) oraz upośledzenie tworzenia się węzłów chłonnych. U nowonarodzonych myszy pozbawionych RANK lub RANKL obserwowano zmniejszoną masę ciała, mniejszy wzrost kości, nieprawidłowe chrząstki wzrostowe oraz brak wyrzynania się zębów. U nowonarodzonych szczurów podanie inhibitora RANKL powodowało zahamowanie wzrostu kości, chrząstek wzrostowych i wyrzynania się zębów. Zmiany te były częściowo odwracalne po zaprzestaniu podawania inhibitorów RANKL. U dorastających naczelnych otrzymujących denosumab w dawkach powodujących 2,7 i 15 razy większą ekspozycję (10 i 50 mg/kg) od ekspozycji klinicznej obserwowano nieprawidłowe chrząstki wzrostowe. Tym samym leczenie denosumabem może zaburzać wzrost kości u dzieci z otwartymi chrząstkami wzrostowymi oraz może hamować wyrzynanie się zębów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiolka

Kwas octowy lodowaty*

Wodorotlenek sodu (do ustalenia pH)*

Sorbitol (E420)

Polisorbat 20

Woda do wstrzykiwań

* Bufor octanowy tworzony przez wymieszanie kwasu octowego z wodorotlenkiem sodu

Ampułko-strzykawka

Kwas octowy lodowaty*

Wodorotlenek sodu (do ustalenia pH)*

Sorbitol (E420)

L-fenyloalanina†

Polisorbat 20

Woda do wstrzykiwań

* Bufor octanowy tworzony przez wymieszanie kwasu octowego z wodorotlenkiem sodu

‡ Zawarta tylko w jednodawkowej ampułko-strzykawce zawierającej 120 mg denosumabu w 1,0 ml roztworu.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W związku z brakiem badań zgodności farmaceutycznej nie należy mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Fiolka

4 lata.

Ampułko-strzykawka

3 lata.

Po wyjęciu z lodówki produkt XGEVA może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) do 30 dni w oryginalnym opakowaniu, nie należy go umieszczać z powrotem w lodówce. Produkt musi zostać zużyty w tym 30-dniowym okresie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę lub ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka

1,7 ml roztworu w jednorazowej fiolce (wykonanej ze szkła typu I) z zatyczką (z elastomeru z powłoką fluoropolimerową) i kapsłem (aluminium) z zabezpieczeniem typu „flip-off”.

Wielkość opakowania: jedna, trzy lub cztery fiolki.

Ampułko-strzykawka

1 ml roztworu w jednorazowej ampułko-strzykawce wykonanej ze szkła typu I z zatyczką tłoka (elastomer bromobutyłowy) i igłą ze stali nierdzewnej o rozmiarze 27 G, z automatycznym zabezpieczeniem igły.

Wielkość opakowania: jedna, trzy lub cztery ampułko-strzykawki z zabezpieczeniem igły.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

- Pudełko zawiera ulotkę dołączoną do opakowania z pełną instrukcją dotyczącą stosowania i postępowania z produktem.
- Przed podaniem produktu XGEVA roztwór należy uważnie obejrzeć. Roztwór może zawierać śladowe ilości cząstek białkowych w kolorze półprzezroczystym do białego. Nie należy wstrzykiwać roztworu mętnego, przebarwionego lub zawierającego liczne drobiny lub cząstki stałe.
- Nie wstrząsać.
- Aby uniknąć dyskomfortu w miejscu wkłucia, należy przed wstrzyknięciem odczekać, aż zawartość fiolki lub ampułko-strzykawki osiągnie temperaturę pokojową (do 25°C), a roztwór wstrzykiwać powoli.
- Należy wstrzyknąć całą zawartość fiolki lub ampułko-strzykawki.

- W przypadku stosowania fiolki do podawania denosumabu zaleca się stosowanie igły o rozmiarze 27 G.
- Nie należy ponownie wprowadzać igły do fiolki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/703/001
EU/1/11/703/002
EU/1/11/703/003
EU/1/11/703/004
EU/1/11/703/005
EU/1/11/703/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 kwietnia 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapur 637026

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
USA

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlandia

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o których mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że zostanie wprowadzona karta przypominająca dla pacjenta dotycząca martwicy kości szczęki.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA FIOŁKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

XGEVA 120 mg roztwór do wstrzykiwań
Denosumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiołka zawiera 120 mg denosumabu w 1,7 ml roztworu (70 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy lodowaty, wodorotlenek sodu, sorbitol (E420), polisorbat 20, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

1 fiołka przeznaczona do jednorazowego użytku.

3 fiołki przeznaczone do jednorazowego użytku.

4 fiołki przeznaczone do jednorazowego użytku.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne (sc.).

Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/703/001 – 1 fiolka przeznaczona do jednorazowego użytku
EU/1/11/703/002 – 4 fiolki przeznaczone do jednorazowego użytku
EU/1/11/703/003 – 3 fiolki przeznaczone do jednorazowego użytku

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

XGEVA 120 mg wstrzyknięcie
Denosumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,7 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

XGEVA 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
denosumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Ampułko-strzykawka zawierająca 120 mg denosumabu w 1 ml (120 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy lodowaty, wodorotlenek sodu, sorbitol (E420), L-fenyloalanina, polisorbata 20, woda do wstrzykiwań. Zawiera fenyloalaninę, więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku z automatycznym zabezpieczeniem igły.

3 ampułko-strzykawki przeznaczone do jednorazowego użytku z automatycznym zabezpieczeniem igły.

4 ampułko-strzykawki przeznaczone do jednorazowego użytku z automatycznym zabezpieczeniem igły.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne (sc.).

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampulko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Holandia

12. NUMERY)POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/703/004 1 ampulko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku z automatycznym zabezpieczeniem igły

EU/1/11/703/005 3 ampulko-strzykawki przeznaczone do jednorazowego użytku z automatycznym zabezpieczeniem igły.

EU/1/11/703/006 4 ampulko-strzykawki przeznaczone do jednorazowego użytku z automatycznym zabezpieczeniem igły.

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

XGEVA

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

AMPUŁKO-STRZYKAWKA W BLISTRACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XGEVA 120 mg wstrzyknięcie
denosumab

2. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

sc.



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI Z ZABEZPIECZENIEM IGLY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

XGEVA 120 mg wstrzyknięcie
denosumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

XGEVA 120 mg roztwór do wstrzykiwań denosumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Lekarz przekaze pacjentowi kartę przypominającą, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien zostać poinformowany przed i w trakcie leczenia lekiem XGEVA.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek XGEVA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku XGEVA
3. Jak stosować lek XGEVA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek XGEVA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek XGEVA i w jakim celu się go stosuje

Lek XGEVA zawiera denosumab, białko (przeciwciało monoklonalne), które spowalnia niszczenie kości spowodowane rozprzestrzenianiem się raka do kości (przerzuty do kości) lub przez guz olbrzymiokomórkowy kości.

Lek XGEVA jest stosowany u dorosłych chorych na raka w stopniu zaawansowanym w celu zapobiegania poważnym komplikacjom spowodowanym przez przerzuty do kości (np. złamaniom, uciskowi rdzenia kręgowego, konieczności zastosowania radioterapii lub operacji).

U dorosłych i młodzieży, u której kości przestały rosnąć, lek XGEVA jest również stosowany w celu leczenia guza olbrzymiokomórkowego kości, który nie może być usunięty chirurgicznie lub, gdy leczenie chirurgiczne nie jest najlepszą opcją.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku XGEVA

Kiedy nie stosować leku XGEVA

- Jeśli pacjent ma uczulenie na denosumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Lekarz nie zaleci stosowania leku XGEVA, jeżeli stężenie wapnia we krwi pacjenta jest bardzo małe i nie zostało skorygowane.

Lekarz nie zaleci stosowania leku XGEVA, jeśli pacjent posiada niezagojone rany po zabiegach stomatologicznych lub chirurgicznych w jamie ustnej.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku XGEVA należy omówić to z lekarzem.

Suplementacja wapnia i witaminy D

W czasie stosowania leku XGEVA należy przyjmować suplementy wapnia i witaminy D, chyba że stężenie wapnia we krwi jest wysokie. Zagadnienie to zostanie omówione z pacjentem przez lekarza. Jeżeli stężenie wapnia we krwi jest niskie, lekarz może zalecić przyjmowanie suplementów wapnia przed rozpoczęciem stosowania leku XGEVA.

Niskie stężenie wapnia we krwi

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli w trakcie stosowania leku XGEVA wystąpią skurcze, drżenie lub skurcze mięśni i (lub) drętwienie lub mrowienie w palcach dłoni, palcach nóg lub w okolicy ust i (lub) drgawki, splątanie lub utrata świadomości. Objawy te mogą wskazywać na niskie stężenie wapnia we krwi.

Zaburzenia czynności nerek

Należy poinformować lekarza o występujących obecnie lub w przeszłości poważnych problemach z nerkami, o niewydolności nerek lub dializoterapii, które mogą zwiększać ryzyko obniżenia stężenia wapnia we krwi, szczególnie, jeżeli pacjent nie przyjmuje suplementów wapnia.

Problemy związane z jamą ustną, zębami lub szczęką

Działanie niepożądane zwane martwicą kości szczęki (uszkodzenie kości szczęki) było zgłaszane często (może dotyczyć mniej niż 1 na 10 pacjentów) u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących lek XGEVA w postaci wstrzyknięć. Martwica kości szczęki może wystąpić również po zakończeniu leczenia.

Ważne jest podjęcie działań zapobiegających rozwojowi martwicy kości szczęki, ponieważ może być ona dolegliwością bolesną i trudną do wyleczenia. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki, należy zastosować odpowiednie środki ostrożności:

- Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce (pracownikowi ochrony zdrowia), jeśli ma jakiegokolwiek problemy z jamą ustną lub zębami. Lekarz powinien odroczyć rozpoczęcie leczenia u pacjentów z niewyleczonymi ranami w jamie ustnej po zabiegach stomatologicznych lub chirurgicznych. Lekarz może zalecić przeprowadzenie badania stomatologicznego przed rozpoczęciem leczenia lekiem XGEVA.
- W trakcie leczenia pacjent powinien utrzymywać prawidłową higienę jamy ustnej i rutynowo poddawać się przeglądom stomatologicznym. Jeśli używa protez dentystycznych, należy upewnić się, że są one właściwie dopasowane.
- Jeśli pacjent jest w trakcie leczenia stomatologicznego lub planuje zabieg stomatologiczny (np. usunięcie zęba), powinien poinformować o tym lekarza oraz powiedzieć swojemu stomatologowi o stosowaniu leku XGEVA.
- Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i stomatologiem, jeśli pacjent ma jakiegokolwiek problemy w obrębie jamy ustnej lub problemy z uzębieniem, takie jak: ruszanie się zębów, ból lub obrzęk, niezagojone owrzodzenia lub zmiany sączące, ponieważ mogą to być oznaki martwicy kości szczęki.

U pacjentów poddanych chemioterapii i (lub) radioterapii, przyjmujących leki z grupy steroidów lub inhibitory angiogenezy (stosowane w leczeniu nowotworów), poddanych zabiegom stomatologicznym, u których nie są wykonywane rutynowe badania stomatologiczne, u których występują choroby dziąseł albo u palaczy, ryzyko rozwoju martwicy kości szczęki może być większe.

Nietypowe złamania kości udowej

U niektórych pacjentów wystąpiły nietypowe złamania kości udowej w trakcie leczenia lekiem XGEVA. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent poczuje nowy lub inny niż zwykle ból biodra, pachwiny lub uda.

Zwiększone stężenie wapnia we krwi po przerwaniu terapii lekiem XGEVA

U niektórych pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości wystąpiło zwiększone stężenie wapnia we krwi w okresie kilku tygodni do kilku miesięcy po przerwaniu terapii. Po przerwaniu terapii lekiem XGEVA pacjent będzie monitorowany pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zwiększonego stężenia wapnia.

Dzieci i młodzież

Lek XGEVA nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, z wyjątkiem młodzieży, której kości przestały rosnąć, a u której występuje guz olbrzymiokomórkowy kości. Nie badano stosowania leku XGEVA u dzieci i młodzieży z innymi nowotworami rozprzestrzeniającymi się do kości.

XGEVA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to również leków, które wydawane są bez recepty. Szczególnie ważne jest poinformowanie lekarza o przyjmowaniu:

- innych leków zawierających denosumab,
- bisfosfonianów.

Leku XGEVA nie należy przyjmować z innymi lekami zawierającymi denosumab lub z bisfosfonianami.

Ciąża i karmienie piersią

Lek XGEVA nie był badany u kobiet w ciąży. Ważne jest, aby pacjentka poinformowała lekarza, jeśli jest w ciąży, podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje ciążę. Lek XGEVA nie jest zalecany do stosowania u kobiet w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym, przyjmujące lek XGEVA powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia oraz przez co najmniej 5 miesięcy po zakończeniu przyjmowania leku XGEVA.

Jeśli pacjentka w trakcie stosowania leku XGEVA lub w okresie krótszym niż 5 miesięcy po zakończeniu leczenia lekiem XGEVA zajdzie w ciążę, powinna poinformować lekarza.

Nie wiadomo, czy lek XGEVA przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Ważne jest, aby poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią. Wówczas lekarz prowadzący pomoże zdecydować pacjentce, czy powinna zaprzestać karmienia piersią, czy przerwać stosowanie leku XGEVA, rozważywszy korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z przyjmowania leku XGEVA dla matki.

Jeśli pacjentka w trakcie stosowania leku XGEVA karmi piersią, powinna poinformować lekarza.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

XGEVA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

XGEVA zawiera sorbitol

Lek zawiera 78 mg sorbitolu w każdej fiolece.

XGEVA zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 120 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek XGEVA

Lek XGEVA powinien być podawany pod nadzorem fachowego pracownika ochrony zdrowia.

Zalecana dawka leku XGEVA to 120 mg, podawana co 4 tygodnie w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym. Lek XGEVA jest wstrzykiwany w udo, brzuch lub górną część ramienia. Jeśli u pacjenta występuje guz olbrzymiokomórkowy kości, pacjent otrzyma dodatkową dawkę po tygodniu i po dwóch tygodniach od przyjęcia pierwszej dawki leku.

Nie wstrząsać.

W trakcie stosowania leku XGEVA należy przyjmować suplementy wapnia i witaminy D, jeśli u pacjenta nie występuje zbyt wysokie stężenie wapnia we krwi. Lekarz omówi to zagadnienie z pacjentem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli w trakcie stosowania leku XGEVA wystąpi którykolwiek z tych objawów (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):

- skurcze, drżenie, skurcze mięśni, drętwienie lub mrowienie w palcach dłoni, palcach nóg lub w okolicy ust i (lub) drgawki, splątanie lub utrata świadomości. Objawy te mogą sugerować niskie stężenie wapnia we krwi. Niskie stężenie wapnia we krwi może także prowadzić do zmiany rytmu serca zwanego wydłużeniem odstępu QT, który jest widoczny podczas badania EKG.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi oraz dentyście, jeśli w trakcie stosowania leku XGEVA lub po zakończeniu leczenia lekiem XGEVA wystąpi którykolwiek z tych objawów (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):

- uporczywy ból w jamie ustnej i (lub) ból szczęki, i (lub) opuchlizna lub niegojące się rany w jamie ustnej lub szczęce, zmiany sączące, drętwienie lub uczucie ciężkości szczęki, wypadanie zębów, które mogą być oznakami uszkodzenia kości szczęki (martwicy kości szczęki).

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- ból kości, stawów i (lub) mięśni, który czasami jest silny,
- duszność,
- biegunka.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 pacjentów):

- niskie stężenie fosforu we krwi (hipofosfatemia),
- usunięcie zęba,
- nadmierne pocenie się,
- u pacjentów z zaawansowanym rakiem: rozwój innej postaci raka.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- zwiększone stężenie wapnia we krwi (hiperkalcemia) po przerwaniu leczenia u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości,

- nowy lub inny niż zwykle ból biodra, pachwiny lub uda (może być to wczesna oznaka możliwego złamania kości udowej),
- wysypka, która może pojawić się na skórze, lub rany w jamie ustnej (liszajowate osutki polekowe).

Rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 1000 pacjentów):

- reakcje alergiczne (np. świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, opuchnięcie twarzy, warg, języka, gardła lub innych części ciała; wysypka, swędzenie lub pokrzywka na skórze). W rzadkich przypadkach reakcje alergiczne mogą mieć charakter ciężki.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Jeśli u pacjenta wystąpi ból ucha, wydzielina z ucha i (lub) zakażenie ucha, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Mogą to być objawy uszkodzenia tkanki kostnej w uchu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do: „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek XGEVA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Fiolkę można wyjąć z lodówki w celu uzyskania temperatury pokojowej (do 25°C) przed wstrzyknięciem. Takie postępowanie sprawi, że wstrzyknięcie leku będzie bardziej komfortowe. Po wyjęciu fiolki z lodówki i pozostawieniu jej w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie należy wkładać jej z powrotem do lodówki, a jej zawartość należy zużyć w ciągu 30 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek XGEVA

- Substancją czynną leku jest denosumab. Każda fiolka zawiera 120 mg denosumabu w 1,7 ml roztworu (co odpowiada 70 mg/ml).
- Pozostałe składniki to: kwas octowy lodowaty, wodorotlenek sodu, sorbitol (E420), polisorbata 20 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek XGEVA i co zawiera opakowanie

Lek XGEVA jest roztworem do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Lek XGEVA jest klarownym roztworem bezbarwnym do lekko żółtego. Może zawierać śladowe ilości cząstek białkowych w kolorze półprzezroczystym do białego.

Każde opakowanie zawiera jedną, trzy lub cztery fiołki przeznaczone do jednorazowego użytku. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

Podmiot odpowiedzialny

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

Wytwórca

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlandia

Wytwórca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Poniższe informacje są przeznaczone dla osób wykonujących zawód medyczny:

- Przed podaniem leku XGEVA roztwór należy uważnie obejrzeć. Roztwór może zawierać śladowe ilości cząstek białka w kolorze półprzezroczystym do białego. Nie należy wstrzykiwać roztworu mętnego, przebarwionego lub zawierającego liczne drobiny lub cząstki stałe.
- Nie wstrząsać.
- Aby uniknąć dyskomfortu w miejscu wkłucia, przed wstrzyknięciem należy odczekać, aż zawartość fiolki osiągnie temperaturę pokojową (do 25°C), a roztwór wstrzykiwać powoli.
- Należy wstrzyknąć całą zawartość fiolki.
- Do podawania denosumabu zaleca się stosowanie igły o rozmiarze 27 G.
- Nie należy ponownie wprowadzać igły do fiolki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

XGEVA 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce denosumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Lekarz przekaze pacjentowi kartę przypominającą, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien zostać poinformowany przed i w trakcie leczenia lekiem XGEVA.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek XGEVA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku XGEVA
3. Jak stosować lek XGEVA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek XGEVA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek XGEVA i w jakim celu się go stosuje

Lek XGEVA zawiera denosumab, białko (przeciwciało monoklonalne), które spowalnia niszczenie kości spowodowane rozprzestrzenianiem się raka do kości (przerzuty do kości) lub przez guz olbrzymiokomórkowy kości.

Lek XGEVA jest stosowany u dorosłych chorych na raka w stopniu zaawansowanym w celu zapobiegania poważnym komplikacjom spowodowanym przez przerzuty do kości (np. złamaniom, uciskowi rdzenia kręgowego, konieczności zastosowania radioterapii lub operacji).

U dorosłych i młodzieży, u której kości przestały rosnąć, lek XGEVA jest również stosowany w celu leczenia guza olbrzymiokomórkowego kości, który nie może być usunięty chirurgicznie lub gdy leczenie chirurgiczne nie jest najlepszą opcją.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku XGEVA

Kiedy nie stosować leku XGEVA

- Jeśli pacjent ma uczulenie na denosumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Lekarz nie zaleci stosowania leku XGEVA, jeżeli stężenie wapnia we krwi pacjenta jest bardzo małe i nie zostało skorygowane.

Lekarz nie zaleci stosowania leku XGEVA, jeśli pacjent posiada niezagojone rany po zabiegach stomatologicznych lub chirurgicznych w jamie ustnej.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku XGEVA należy omówić to z lekarzem.

Suplementacja wapnia i witaminy D

W czasie stosowania leku XGEVA należy przyjmować suplementy wapnia i witaminy D, chyba że stężenie wapnia we krwi jest wysokie. Zagadnienie to zostanie omówione z pacjentem przez lekarza. Jeżeli stężenie wapnia we krwi jest niskie, lekarz może zalecić przyjmowanie suplementów wapnia przed rozpoczęciem stosowania leku XGEVA.

Niskie stężenie wapnia we krwi

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli w trakcie stosowania leku XGEVA wystąpią skurcze, drżenie lub skurcze mięśni i (lub) drętwienie lub mrowienie w palcach dłoni, palcach nóg lub w okolicy ust i (lub) drgawki, splątanie lub utrata świadomości. Objawy te mogą wskazywać na niskie stężenie wapnia we krwi.

Zaburzenia czynności nerek

Należy poinformować lekarza o występujących obecnie lub w przeszłości poważnych problemach z nerkami, o niewydolności nerek lub dializoterapii, które mogą zwiększać ryzyko obniżenia stężenia wapnia we krwi, szczególnie, jeżeli pacjent nie przyjmuje suplementów wapnia.

Problemy związane z jamą ustną, zębami lub szczęką

Działanie niepożądane zwane martwicą kości szczęki (uszkodzenie kości szczęki) było zgłaszane często (może dotyczyć mniej niż 1 na 10 pacjentów) u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących lek XGEVA w postaci wstrzyknięć. Martwica kości szczęki może wystąpić również po zakończeniu leczenia.

Ważne jest podjęcie działań zapobiegających rozwojowi martwicy kości szczęki, ponieważ może być ona dolegliwością bolesną i trudną do wyleczenia. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki, należy zastosować odpowiednie środki ostrożności:

- Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce (pracownikowi ochrony zdrowia), jeśli ma jakiegokolwiek problemy z jamą ustną lub zębami. Lekarz powinien odroczyć rozpoczęcie leczenia u pacjentów z niewyleczonymi ranami w jamie ustnej po zabiegach stomatologicznych lub chirurgicznych. Lekarz może zalecić przeprowadzenie badania stomatologicznego przed rozpoczęciem leczenia lekiem XGEVA.
- W trakcie leczenia pacjent powinien utrzymywać prawidłową higienę jamy ustnej i rutynowo poddawać się przeglądom stomatologicznym. Jeśli używa protez dentystycznych, należy upewnić się, że są one właściwie dopasowane.
- Jeśli pacjent jest w trakcie leczenia stomatologicznego lub planuje zabieg stomatologiczny (np. usunięcie zęba), powinien poinformować o tym lekarza oraz powiedzieć swojemu stomatologowi o stosowaniu leku XGEVA.
- Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i stomatologiem, jeśli pacjent ma jakiegokolwiek problemy w obrębie jamy ustnej lub problemy z uzębieniem, takie jak: ruszanie się zębów, ból lub obrzęk, niezagojone owrzodzenia lub zmiany sączące, ponieważ mogą to być oznaki martwicy kości szczęki.

U pacjentów poddanych chemioterapii i (lub) radioterapii, przyjmujących leki z grupy steroidów lub inhibitory angiogenezy (stosowane w leczeniu nowotworów), poddanych zabiegom stomatologicznym, u których nie są wykonywane rutynowe badania stomatologiczne, u których występują choroby dziąseł albo u palaczy, ryzyko rozwoju martwicy kości szczęki może być większe.

Nietypowe złamania kości udowej

U niektórych pacjentów wystąpiły nietypowe złamania kości udowej w trakcie leczenia lekiem XGEVA. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent poczuje nowy lub inny niż zwykle ból biodra, pachwiny lub uda.

Zwiększone stężenie wapnia we krwi po przerwaniu terapii lekiem XGEVA

U niektórych pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości wystąpiło zwiększone stężenie wapnia we krwi w okresie kilku tygodni do kilku miesięcy po przerwaniu terapii. Po przerwaniu terapii lekiem XGEVA pacjent będzie monitorowany pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zwiększonego stężenia wapnia.

Dzieci i młodzież

Lek XGEVA nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, z wyjątkiem młodzieży, której kości przestały rosnąć, a u której występuje guz olbrzymiokomórkowy kości. Nie badano stosowania leku XGEVA u dzieci i młodzieży z innymi nowotworami rozprzestrzeniającymi się do kości.

XGEVA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to również leków, które wydawane są bez recepty. Szczególnie ważne jest poinformowanie lekarza o przyjmowaniu:

- innych leków zawierających denosumab,
- bisfosfonianów.

Leku XGEVA nie należy przyjmować z innymi lekami zawierającymi denosumab lub z bisfosfonianami.

Ciąża i karmienie piersią

Lek XGEVA nie był badany u kobiet w ciąży. Ważne jest, aby pacjentka poinformowała lekarza, jeśli jest w ciąży, podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje ciążę. Lek XGEVA nie jest zalecany do stosowania u kobiet w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym, przyjmujące lek XGEVA powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia oraz przez co najmniej 5 miesięcy po zakończeniu przyjmowania leku XGEVA.

Jeśli pacjentka w trakcie stosowania leku XGEVA lub w okresie krótszym niż 5 miesięcy po zakończeniu leczenia lekiem XGEVA zajdzie w ciążę, powinna poinformować lekarza.

Nie wiadomo, czy lek XGEVA przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Ważne jest, aby poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią. Wówczas lekarz prowadzący pomoże zdecydować pacjentce, czy powinna zaprzestać karmienia piersią, czy przerwać stosowanie leku XGEVA, rozważywszy korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z przyjmowania leku XGEVA dla matki.

Jeśli pacjentka w trakcie stosowania leku XGEVA karmi piersią, powinna poinformować lekarza.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

XGEVA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

XGEVA zawiera sorbitol

Lek zawiera 37 mg sorbitolu w każdej ampułko-strzykawce.

XGEVA zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 120 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ampułko-strzykawka z lekiem XGEVA zawiera fenyloalaninę

Lek zawiera 6,1 mg fenyloalaniny w każdej ampułko-strzykawce.

Fenyloalanina może być szkodliwa dla pacjentów z fenyloketonurią, rzadką chorobą genetyczną, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie, ponieważ organizm nie usuwa jej w odpowiedni sposób.

3. Jak stosować lek XGEVA

Instrukcje dotyczące wstrzykiwania leku XGEVA znajdują się na końcu niniejszej ulotki.

Zalecana dawka leku XGEVA to 120 mg, podawana co 4 tygodnie w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym. Lek XGEVA w ampułko-strzykawce można wstrzykiwać w udo lub brzuch (z wyjątkiem części w promieniu 5 cm wokół pępka). Pierwsze samodzielne podanie leku XGEVA w ampułko-strzykawce powinno być nadzorowane przez pracownika ochrony zdrowia. Jeśli wstrzyknięcie jest wykonywane przez inną osobę, lek XGEVA można wstrzyknąć w udo, brzuch lub zewnętrzną część ramienia. Pacjent lub opiekun powinien zostać przeszkolony w zakresie technik wstrzykiwania przez pracownika ochrony zdrowia. Jeśli u pacjenta występuje guz olbrzymiokomórkowy kości, pacjent otrzyma dodatkową dawkę po tygodniu i po dwóch tygodniach od przyjęcia pierwszej dawki leku.

Nie wstrząsać.

W trakcie stosowania leku XGEVA należy przyjmować suplementy wapnia i witaminy D, jeśli u pacjenta nie występuje zbyt wysokie stężenie wapnia we krwi. Lekarz omówi to zagadnienie z pacjentem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli w trakcie stosowania leku XGEVA wystąpi którykolwiek z tych objawów (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- skurcze, drżenie, skurcze mięśni, drętwienie lub mrowienie w palcach dłoni, palcach nóg lub w okolicy ust i (lub) drgawki, splątanie lub utrata świadomości. Objawy te mogą sugerować niskie stężenie wapnia we krwi. Niskie stężenie wapnia we krwi może także prowadzić do zmiany rytmu serca zwanego wydłużeniem odstępu QT, który jest widoczny podczas badania EKG.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi oraz dentyście, jeśli w trakcie stosowania leku XGEVA lub po zakończeniu leczenia lekiem XGEVA wystąpi którykolwiek z tych objawów (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):

- uporczywy ból w jamie ustnej i (lub) ból szczęki, i (lub) opuchlizna lub niegojące się rany w jamie ustnej lub szczęce, zmiany sączące, drętwienie lub uczucie ciężkości szczęki, wypadanie zębów, które mogą być oznakami uszkodzenia kości szczęki (martwicy kości szczęki).

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- ból kości, stawów i (lub) mięśni, który czasami jest silny,
- duszność,
- biegunka.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 pacjentów):

- niskie stężenie fosforu we krwi (hipofosfatemia),
- usunięcie zęba,
- nadmierne pocenie się,
- u pacjentów z zaawansowanym rakiem: rozwój innej postaci raka.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- zwiększone stężenie wapnia we krwi (hiperkalcemia) po przerwaniu leczenia u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości,
- nowy lub inny niż zwykle ból biodra, pachwiny lub uda (może być to wczesna oznaka możliwego złamania kości udowej),
- wysypka, która może pojawić się na skórze, lub rany w jamie ustnej (liszajowate osutki polekowe).

Rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 1000 pacjentów):

- reakcje alergiczne (np. świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, opuchnięcie twarzy, warg, języka, gardła lub innych części ciała; wysypka, swędzenie lub pokrzywka na skórze). W rzadkich przypadkach reakcje alergiczne mogą mieć charakter ciężki.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Jeśli u pacjenta wystąpi ból ucha, wydzielina z ucha i (lub) zakażenie ucha, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Mogą to być objawy uszkodzenia tkanki kostnej w uchu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku

5. Jak przechowywać lek XGEVA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Ampułko-strzykawkę można wyjąć z lodówki w celu uzyskania temperatury pokojowej (do 25°C) przed wstrzyknięciem. Takie postępowanie sprawi, że wstrzyknięcie leku będzie bardziej komfortowe. Po wyjęciu ampułko-strzykawki z lodówki i pozostawieniu jej w temperaturze pokojowej (do 25°C) jej zawartość należy zużyć w ciągu 30 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek XGEVA

- Substancją czynną leku jest denosumab. Każda ampułko-strzykawka zawiera 120 mg denosumabu w 1 ml roztworu (co odpowiada 120 mg/ml).
- Pozostałe składniki to: kwas octowy lodowaty, wodorotlenek sodu, sorbitol (E420), L-fenyloalanina, polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek XGEVA i co zawiera opakowanie

Lek XGEVA jest roztworem do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Lek XGEVA jest klarownym roztworem bezbarwnym do lekko żółtego. Może zawierać śladowe ilości cząstek białkowych w kolorze półprzezroczystym do białego.

Każde opakowanie zawiera jedną, trzy lub cztery jednorazowe ampułko-strzykawki z zabezpieczeniem igły.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

Podmiot odpowiedzialny

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

Wytwórca

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlandia

Wytwórca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

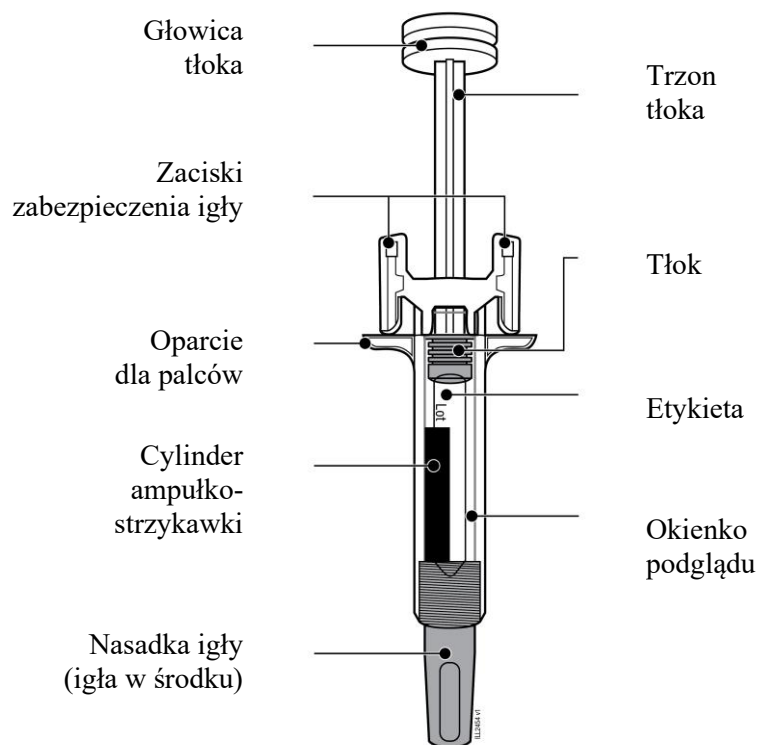
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Instrukcja użycia

Budowa i wygląd ampułko-strzykawki z automatycznym zabezpieczeniem igły

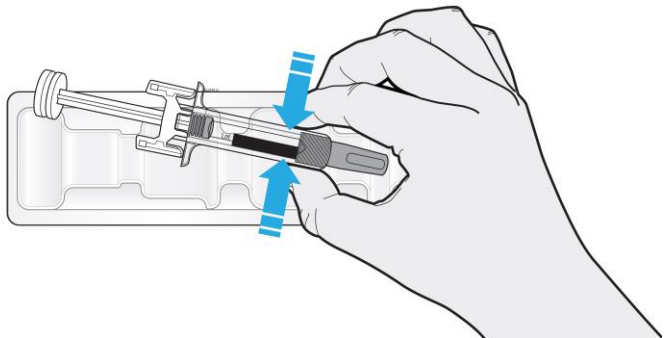


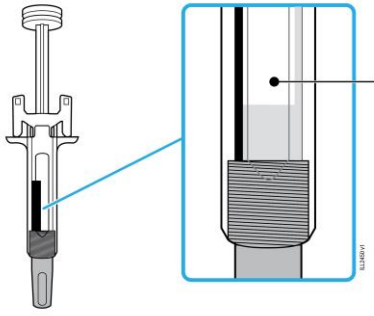
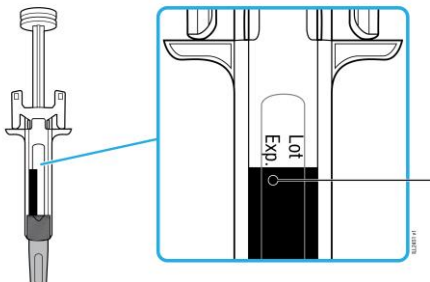
1. Ważne informacje przed wstrzyknięciem leku XGEVA

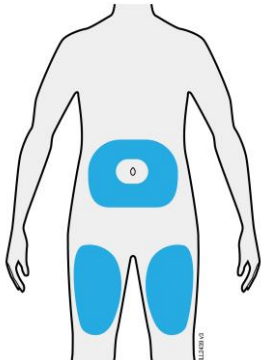
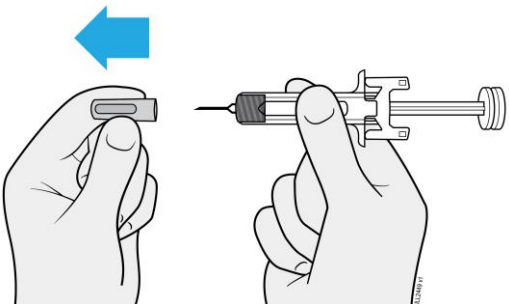
Korzystanie z ampułko-strzykawki z lekiem XGEVA

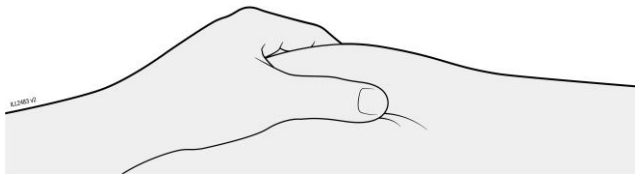
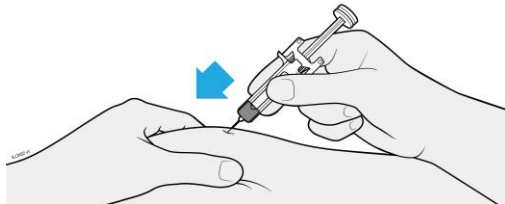
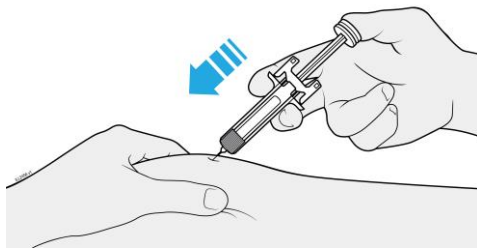
- Ważne jest, aby nie podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania leku, jeśli pacjent nie został przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub personel medyczny.
- Lek XGEVA jest podawany jako wstrzyknięcie do tkanki położonej tuż pod skórą (wstrzyknięcie podskórne).
- **Nie** używać ampułko-strzykawki, jeśli pudełko jest uszkodzone lub szczelność opakowania jest naruszona.
- **Nie** wstrząsać ampułko-strzykawką.
- **Nie** zdejmować nasadki z igły ampułko-strzykawki do chwili, kiedy wszystko będzie gotowe do wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie** używać ampułko-strzykawki, jeśli została upuszczona na twarde podłoże. Część ampułko-strzykawki może być pęknięta, nawet jeśli nie jest to widoczne. Należy użyć nowej ampułko-strzykawki, jeśli jest dostępna, i skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub personelem medycznym.

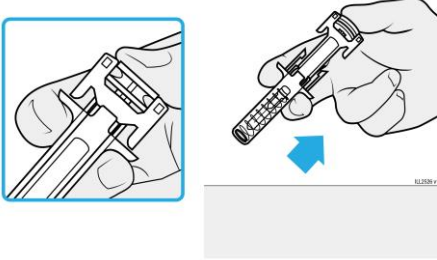
Ważne: Przechowywać ampułko-strzykawkę oraz pojemnik na ostre odpady w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

2. Przygotowanie do wstrzyknięcia leku XGEVA	
2a	Chwycić ampulko-strzykawkę za cylinder i wyjąć z tacki.
	
• Nie chwycić za tłok, oparcie dla palców ani za nasadkę igły. • Nie chwycić za zaciski zabezpieczenia igły. • Niewykorzystane ampulko-strzykawki należy włożyć z powrotem do lodówki.	
2b	Odczekać 30 minut, aż ampulko-strzykawka osiągnie temperaturę pokojową.
ODCZekać 30 minut	
• Pozostawić ampulko-strzykawkę do naturalnego ogrzania. • Nie ogrzewać gorącą wodą, w kuchence mikrofalowej ani bezpośrednim światłem słonecznym. • Nie wstrząsać ampulko-strzykawką w żadnym momencie. • Użycie ampulko-strzykawki o temperaturze pokojowej pozwala na wykonanie mniej bolesnego wstrzyknięcia. • Gdy ampulko-strzykawka osiągnie temperaturę pokojową, nie należy wkładać jej z powrotem do lodówki i należy ją zużyć w ciągu 30 dni.	
2c	Zebrać i umieścić elementy do wstrzyknięcia na czystej, dobrze oświetlonej powierzchni.
Pojemnik na ostre odpady   Gazik nasączony alkoholem  Plaster  Wacik lub gaza	
• Ampulko-strzykawka z lekiem XGEVA (temperatura pokojowa) • Pojemnik na ostre odpady • Gazik nasączony alkoholem • Plaster • Wacik lub gaza	

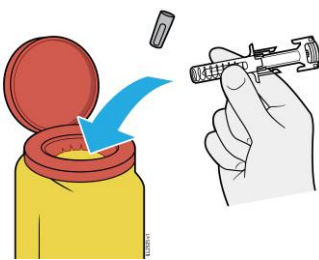
3. Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia	
3a	Sprawdzić wygląd leku.
	
• Powinien być klarowny, bezbarwny do lekko żółtego. • Może zawierać śladowe ilości cząstek białkowych w kolorze półprzezroczystym do białego. • W ampulko-strzykawce dopuszczalna jest obecność pęcherzyków powietrza. • Nie używać leku, który jest mętny, przebarwiony lub zawiera drobiny lub cząstki stałe.	
Ważne: Jeśli lek jest mętny, przebarwiony lub zawiera liczne drobiny lub cząstki stałe, należy skontaktować się z lekarzem lub personelem medycznym.	
3b	Sprawdzić termin ważności (EXP) i sprawdzić wygląd ampulko-strzykawki.
	
• Nie używać po upływie terminu ważności. • Nie używać ampulko-strzykawki jeśli: • Brakuje nasadki igły lub jest ona poluzowana. • Ma pęknięcia lub uszkodzone elementy. • Została upuszczona na twardą powierzchnię.	
Ważne: We wszystkich przypadkach należy skontaktować się z lekarzem lub personelem medycznym.	

3c	Wykonać wstrzyknięcie w jedno z poniższych miejsc.
	
	• Wstrzyknąć w udo lub brzuch (z wyjątkiem części w promieniu 5 cm wokół pępka). • Lek może wstrzyknąć inna osoba w udo, brzuch lub zewnętrzną część ramienia. • Starannie umyć ręce wodą z mydłem. • Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia za pomocą gazika nasączonego alkoholem. • Pozwolić skórze przeschnąć. • Nie dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.
Ważne: Nie wstrzykiwać w miejsca blizn, rozstępów lub gdzie skóra jest tkliwa, posiniaczona, czerwona lub twarda.	
4.	Wstrzyknięcie leku XGEVA
Ważne: Zdjąć nasadkę igły tylko wtedy, gdy możliwe jest niezwłoczne wykonanie wstrzyknięcia (w ciągu 5 minut), ponieważ w przeciwnym razie może dojść do wyschnięcia leku.	
4a	Pociągnąć nasadkę igły prosto, trzymając za cylinder ampulko-strzykawki.
	
	• Nie przekręcać ani nie zginać nasadki igły. • Nigdy nie należy zakładać z powrotem nasadki na igłę. Może to uszkodzić igłę. • Nie dopuścić, aby cokolwiek dotknęło igły po zdjęciu nasadki igły. • Po zdjęciu nasadki igły nie należy umieszczać nieosłoniętej ampulko-strzykawki na żadnej powierzchni. • Nie próbować wypychać pęcherzyków powietrza z ampulko-strzykawki. Dopuszczalna jest obecność pęcherzyków powietrza. • Kropla leku jest zjawiskiem normalnym.

4b	Uchwycić palcami miejsce wstrzyknięcia przed wykonaniem wstrzyknięcia.
UCHWYCIĆ	
	
• Ścisnąć skórę między kciukiem a palcem wskazującym, aby utworzyć fałd skóry do wstrzyknięcia. • Jeśli to możliwe, fałd powinien mieć około 5 cm szerokości.	
4c	Wprowadzić igłę w uchwyconą skórę.
WPROWADZIĆ	
	
• Wprowadzić igłę w uchwyconą skórę prosto lub pod kątem 45 stopni. • Nie należy kłaść palca na tłoku podczas wprowadzania igły, ponieważ może to spowodować utratę leku.	
4d	Powoli naciskać na głowicę tłoka, aż znajdzie się całkowicie między zaciskami zabezpieczenia igły. Można poczuć lub usłyszeć „pstryknięcie”
WSTRZYKNAĆ	
	
• W żadnym momencie nie należy pociągać trzonu tłoka do tyłu. • Nie wyjmować igły do momentu podania całej dawki leku.	

4e	Nadal naciskając głowicę tłoka, wyjąć igłę ze skóry.
UNIEŚĆ	
	
• Nadal naciskając głowicę tłoka, wyjąć igłę ze skóry. • Puścić skórę po wyjęciu igły. • Powoli zdjąć kciuk z głowicy tłoka. Pozwoli to pustej ampulko-strzykawce przesunąć się w górę, aż cała igła zostanie całkowicie zakryta przez zabezpieczenie igły. • Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia. • Jeśli w miejscu wstrzyknięcia pojawi się krew, należy przyłożyć do niego wacik lub gazę. W razie konieczności nakleić plaster.	

5.	Zakończenie stosowania i usuwanie leku XGEVA
Ważne: Nigdy nie należy zakładać z powrotem nasadki na igłę.	

5a	Wyrzucić zużytą ampulko-strzykawkę i nasadkę igły do pojemnika na ostre odpady.
	
• Leki należy usuwać zgodnie z lokalnymi wymogami. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.	
Nie oddawać ampulko-strzykawki do ponownego wykorzystania ani nie wyrzucać jej do pojemnika na domowe odpady.	
• Nie używać ponownie ampulko-strzykawki.	